**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Simponi 45 mg/0,45 ml soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

## 2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Un stilou injector (pen) preumplut conţine golimumab* 45 mg în 0,45 ml. 1 ml soluție conține golimumab 100 mg.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut poate elibera de la 0,1 ml până la 0,45 ml (corespunzător cu golimumab 10 mg până la 45 mg) în trepte de 0,05 ml.

* Anticorp monoclonal umanizat de tip IgG1κ produs într-o linie celulară hibridom murină prin tehnologie ADN recombinant.

Excipienți cu efect cunoscut
Fiecare stilou injector (pen) preumplut conţine 18,45 mg sorbitol (E420) per doză de 45 mg.
Fiecare stilou injector (pen) preumplut conţine 0,068 mg polisorbat 80 (E433) per doză de 45 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie injectabilă (injecție) în stilou injector (pen) preumplut (VarioJect)

Soluţia este limpede până la uşor opalescentă, incoloră până la gălbui deschis.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicaţii terapeutice

Artrita juvenilă idiopatică
*Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară (AJIp)*
Simponi administrat în asociere cu metotrexat (MTX) este indicat pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice poliarticulare la copii cu vârsta de 2 ani și peste, care au prezentat răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX.

Colită ulcerativă
*Colită ulcerativă la copii și adolescenți (CUp)*
Simponi este indicat pentru tratamentul colitei ulcerative active, aflată în stadii moderate până la severe, la copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani și peste, cu greutate corporală de cel puțin 15 kg, care au prezentat răspuns inadecvat la tratamentul convențional, incluzând corticosteroizi și 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA) sau care prezintă intoleranță sau contraindicații medicale pentru astfel de tratamente.

### 4.2 Doze şi mod de administrare

Tratamentul trebuie iniţiat şi supravegheat de către medici specializaţi, cu experienţă în diagnosticul şi tratamentul afecțiunilor pentru care Simponi este indicat. Pacienţii trataţi cu Simponi trebuie să primească Cardul Pacientului care este inclus în ambalaj.

Doze

Stiloul injector (pen-ul) preumplut a 45 mg/0,45 ml este destinat pacienților copii și adolescenți. Fiecare stiloul injector (pen) preumplut este pentru utilizare unică la un singur pacient și trebuie aruncat imediat după utilizare.

Artrita juvenilă idiopatică
*Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară la copii cu o greutate corporală mai mică de 40 kg*
Doza de Simponi recomandată pentru copii cu o greutate corporală mai mică de 40 kg cu artrită juvenilă idiopatică poliarticulară este de 30 mg/m$^2$ suprafaţă corporală până la o doză unică maximă de 40 mg administrată o dată pe lună, la aceeași dată în fiecare lună. Volumul prescris al injecției trebuie selectat conform înălțimii și greutății pacientului, așa cum este indicat în Tabelul 1.

**Tabelul 1**
**Doza de Simponi în mililitri (ml) în funcție de înălțime și greutate la pacienți cu AJIp**

| | | **Greutate corporală (kg)** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **10-12** | **13-17** | **18-22** | **23-27** | **28-32** | **33-37** | **38-39** |
| | | **Doză (ml)** | | | | | | |
| **Înălțime (cm)** | **70 până la < 75** | 0,15 | 0,15 | 0,2 | | | | |
| | **75 până la < 85** | 0,15 | 0,15 | 0,2 | 0,2 | | | |
| | **85 până la < 95** | 0,15 | 0,2 | 0,2 | 0,25 | 0,25 | 0,3 | |
| | **95 până la < 105** | 0,15 | 0,2 | 0,2 | 0,25 | 0,25 | 0,3 | 0,3 |
| | **105 până la < 115** | 0,15 | 0,2 | 0,25 | 0,25 | 0,3 | 0,3 | 0,3 |
| | **115 până la < 125** | 0,2 | 0,2 | 0,25 | 0,25 | 0,3 | 0,3 | 0,35 |
| | **125 până la < 135** | | 0,2 | 0,25 | 0,3 | 0,3 | 0,35 | 0,35 |
| | **135 până la < 145** | | 0,25 | 0,25 | 0,3 | 0,3 | 0,35 | 0,35 |
| | **145 până la < 155** | | | 0,25 | 0,3 | 0,35 | 0,35 | 0,4 |
| | **155 până la < 165** | | | 0,3 | 0,3 | 0,35 | 0,35 | 0,4 |
| | **165 până la < 175** | | | | 0,35 | 0,35 | 0,4 | 0,4 |
| | **175 până la < 180** | | | | | 0,35 | 0,4 | 0,4 |

*Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară la copii cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg*
Pentru copii cu greutate corporală de cel puțin 40 kg este disponibil un stilou injector (pen) preumplut sau o seringă preumplută a 50 mg. Pentru schema de administrare a dozei de 50 mg vezi pct. 4.2 din RCP-ul Simponi 50 mg stilou injector (pen) preumplut sau seringă preumplută.

Datele disponibile sugerează faptul că răspunsul clinic este obţinut, de regulă, în decursul a 12 până la 14 săptămâni de tratament (după 3-4 doze). Continuarea tratamentului trebuie reevaluată la copiii care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic în această perioadă de timp.

Colită ulcerativă
*Colită ulcerativă (CUp) la copii cu vârsta de 2 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 15 kg*
Doza recomandată de Simponi pentru pacienți cu vârsta între 2 și 17 ani cu colită ulcerativă este bazată pe greutatea corporală.

Pentru pacienții cu greutate corporală de cel puțin 15 kg și mai puțin de 40 kg care sunt în remisiune la sau după săptămâna 54, medicul poate lua în considerare reducerea dozei de întreținere la 25 mg, administrată la interval de 4 săptămâni. Pentru administrarea acestei doze, este disponibil stiloul preumplut a 45 mg. Volumul prescris pentru injectarea acestei doze este de 0,25 ml.

Pentru tratamentul de inducție și de întreținere este disponibilă o seringă preumplută a 50 mg sau o seringă preumplută a 100 mg. Pentru modul de administrare a dozelor de 50 mg sau 100 mg, consultați pct. 4.2 din RCP-ul Simponi 50 mg sau 100 mg seringă preumplută.

Omiterea unei doze
Dacă un pacient uită să îşi injecteze Simponi la data planificată, doza omisă va trebui să fie injectată imediat după ce pacientul îşi aduce aminte. Pacienţii trebuie instruiţi să nu îşi injecteze o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Doza următoare va trebui administrată conform următoarelor instrucţiuni:
- dacă administrarea a întârziat cu mai puţin de 2 săptămâni, pacientul trebuie să injecteze doza omisă şi să urmeze apoi schema terapeutică iniţială.
- dacă administrarea a întârziat cu peste 2 săptămâni, pacientul trebuie să injecteze doza omisă şi, de la data acestei injectări, trebuie stabilită o nouă schemă terapeutică.

Grupe speciale de pacienţi
*Insuficienţă renală şi hepatică*
Simponi nu a fost studiat la aceste grupuri de pacienţi. Nu pot fi făcute recomandări legate de doză.

*Copii şi adolescenţi*
Simponi nu are nicio utilizare relevantă la copiii cu vârsta sub 2 ani cu AJIp sau CUp.

Mod de administrare
Simponi este destinat administrării subcutanate. Dacă medicul consideră ca fiind adecvat, după un instructaj corespunzător în privinţa tehnicii administrării injectabile subcutanat, pacienţii pot să se auto-injecteze, sub supraveghere medicală dacă este necesar. Pacienţii trebuie instruiţi să injecteze cantitatea de Simponi prescrisă, în conformitate cu instrucţiunile detaliate pentru administrare, disponibile în ambalaj. Fiecare stilou injector (pen) preumplut este destinat unei singure utilizări la un singur pacient și trebuie aruncat imediat după utilizare.

Pentru instrucţiuni privind administrarea, vezi pct. 6.6.

## 4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi enumeraţi la pct. 6.1.

Tuberculoza activă (TBC) sau alte infecţii severe cum ar fi sepsisul şi infecţiile oportuniste (vezi pct. 4.4).

Insuficienţa cardiacă moderată sau severă (clasa III/IV NYHA) (vezi pct. 4.4).

## 4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate
Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Infecţii
Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape în vederea depistării infecţiilor, inclusiv a tuberculozei, înainte, în timpul şi după tratamentul cu golimumab. Deoarece eliminarea golimumabului poate dura până la 5 luni, monitorizarea trebuie continuată în toată această perioadă. Dacă pacientul dezvoltă o infecţie gravă sau sepsis, tratamentul cu golimumab nu trebuie continuat (vezi pct. 4.3).

Golimumab nu trebuie administrat pacienţilor cu o infecţie activă şi semnificativă din punct de vedere clinic. Atunci când golimumab urmează să fie administrat pacienţilor cu infecţii cronice sau cu antecedente de infecţii recurente, sunt necesare precauţii speciale. Pacienţii trebuie informaţi şi instruiţi să evite expunerea la potenţialii factori de risc pentru infecţii, după cum este necesar.

Pacienţii cărora li se administrează blocante ale TNF sunt mai sensibili la infecţiile grave.
În cazul pacienţilor trataţi cu golimumab au fost raportate infecţii bacteriene (inclusiv sepsis şi pneumonie), micobacteriene (inclusiv TBC), fungice invazive şi oportuniste, inclusiv cazuri letale.

Unele dintre aceste infecţii grave au apărut la pacienţi trataţi concomitent cu imunosupresoare care, alături de boala lor de bază, i-ar fi putut predispune la infecţii. Pacienţii la care se înregistrează o nouă infecţie în timpul tratamentului cu golimumab, trebuie monitorizaţi îndeaproape şi trebuie evaluaţi complet în scop diagnostic. Administrarea golimumab trebuie întreruptă dacă pacientul dezvoltă o nouă infecţie gravă sau sepsis, iar terapia antimicrobiană sau antifungică adecvată trebuie iniţiată şi continuată până la obţinerea vindecării infecţiei.

În cazul pacienţilor care au locuit sau au călătorit în regiuni unde infecţiile fungice invazive cum ar fi histoplasmoza, coccidioidomicoza sau blastomicoza sunt endemice, beneficiile şi riscurile tratamentului cu golimumab trebuie evaluate cu atenţie înainte de iniţierea acestui tratament. La pacienții cu risc tratați cu golimumab, trebuie suspectată o infecție fungică invazivă în cazul în care aceștia dezvoltă o afecțiune sistemică gravă. Dacă este posibil, diagnosticul și administrarea tratamentului antifungic empiric la acești pacienți trebuie să se facă în urma consultării cu un medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu infecții fungice invazive.

Tuberculoza
La pacienţii trataţi cu golimumab s-au raportat cazuri de tuberculoză. Trebuie subliniat faptul că în majoritatea acestor raportări tuberculoza a fost extrapulmonară şi a luat forma unei boli localizate sau diseminate.

Înainte de a începe tratamentul cu golimumab, toţi pacienţii trebuie evaluaţi, pentru depistarea tuberculozei active sau inactive (latente). Această evaluare trebuie să includă o anamneză medicală detaliată cu privire la antecedentele personale de tuberculoză sau la posibile contacte anterioare cu pacienţi cu tuberculoză şi la tratamente imunosupresoare precedente şi/sau curente. La toţi pacienţii trebuie efectuate teste de screening adecvate, cum sunt testul cutanat sau sanguin la tuberculină şi radiografia toracică (se pot aplica recomandările locale). Se recomandă ca efectuarea acestor teste să fie înregistrată în Cardul Pacientului. Se aminteşte medicilor prescriptori de riscul rezultatelor fals negative la testele cutanate cu tuberculină, în special la pacienţii cu afecţiuni severe sau imunocompromişi.

Tratamentul cu golimumab nu trebuie iniţiat dacă este depistată tuberculoza activă (vezi pct. 4.3).

Dacă se suspectează tuberculoza latentă, trebuie solicitat consultul unui medic cu experienţă în tratamentul tuberculozei. În toate situaţiile descrise mai jos, raportul beneficiu/risc al tratamentului cu golimumab trebuie evaluat foarte atent.

Dacă este diagnosticată tuberculoza inactivă (latentă), tratamentul pentru această afecţiune trebuie iniţiat cu tuberculostatice înainte de debutul tratamentului cu golimumab, conform recomandărilor locale.

La pacienţii care au factori de risc pentru tuberculoză numeroşi sau semnificativi şi la care testul pentru tuberculoză latentă a fost negativ, tratamentul tuberculostatic trebuie avut în vedere înainte de iniţierea terapiei cu golimumab. De asemenea, utilizarea tratamentului tuberculostatic trebuie avută în vedere înainte de iniţierea terapiei cu golimumab în cazul pacienţilor cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă la care nu poate fi confirmat un tratament adecvat.

Au apărut cazuri de tuberculoză activă la pacienţi aflaţi în timpul tratamentului sau după tratamentul cu golimumab pentru tuberculoză latentă. Pacienţii cărora li se administrează golimumab trebuie să fie atent monitorizaţi pentru semne şi simptome de tuberculoză activă, inclusiv pacienţii cu rezultat negativ pentru tuberculoză latentă, pacienţii aflaţi în timpul tratamentului pentru tuberculoză latentă sau pacienții care au fost trataţi anterior pentru tuberculoză.

Toţi pacienţii trebuie informaţi să se adreseze medicului la apariţia unor semne/simptome sugestive pentru tuberculoză (de exemplu tuse persistentă, caşexie sau scădere ponderală, subfebrilitate) în timpul sau după tratamentul cu golimumab.

Reactivare a hepatitei virale B
Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienţi purtători cronici ai acestui virus (adică pozitivi pentru antigenul de suprafaţă), trataţi cu un antagonist al TNF, inclusiv cu golimumab. Unele cazuri au fost letale.

Înainte de iniţierea tratamentului cu golimumab, pacienţii trebuie testaţi dacă au infecţie cu virusul hepatitic B (VHB). În cazul pacienţilor care prezintă test pozitiv la infecţia cu VHB, se recomandă consultarea cu un medic cu experiență în tratamentul hepatitei de tip B.

Purtătorii de VHB care necesită tratament cu golimumab trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru descoperirea semnelor şi simptomelor infecţiei active cu VHB pe toată durata tratamentului şi apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia. Nu sunt disponibile date adecvate despre tratamentul pacienţilor purtători de VHB cu antivirale în asociere cu antagonişti de TNF, pentru prevenţia reactivării infecţiei cu VHB. La pacienţii la care se produce reactivarea infecţiei cu VHB, administrarea golimumab trebuie oprită şi trebuie început un tratament antiviral eficace alături de terapie de susţinere adecvată.

Neoplazii şi alte tulburări limfoproliferative
Nu se cunoaşte rolul potenţial al tratamentului cu blocante ale TNF în apariția unor neoplazii. Pe baza cunoştinţelor actuale, nu poate fi exclusă posibilitatea de apariție a limfoamelor, leucemiei sau a altor neoplazii la pacienţii trataţi cu antagonişti de TNF. Atunci când este luată în considerare administrarea tratamentului cu blocante de TNF la pacienţi cu antecedente de neoplazii sau continuarea tratamentului la pacienţi la care au apărut neoplazii, sunt necesare precauţii speciale.

*Neoplazia la copii şi adolescenţi*
Neoplazii, unele letale, au fost raportate la copii, adolescenţi şi adulţi tineri (cu vârsta de până la 22 de ani) trataţi cu medicamente blocante ale TNF (iniţierea tratamentului la o vârstă ≤ de 18 ani), în perioada ulterioară punerii pe piaţă. Aproximativ jumătate din aceste cazuri au fost limfoame. Alte cazuri au fost reprezentate de diverse neoplazii, inclusiv unele rare asociate de regulă cu imunosupresia. Riscul apariției patologiei neoplazice la copii şi adolescenţi trataţi cu medicamente blocante ale TNF nu poate fi exclus.

*Limfom şi leucemie*
În secţiunile controlate ale studiilor clinice efectuate cu toate blocantele TNF, inclusiv golimumab, s-au observat mai multe cazuri de limfoame în rândul pacienţilor cărora li s-a administrat tratament anti-TNF, faţă de cei din grupul de control. În timpul studiilor clinice de fază IIb şi III cu Simponi în poliartrita reumatoidă (PR), artrita psoriazică (APs) și spondilita anchilozantă (SA), incidenţa limfomului în grupul pacienţilor trataţi cu golimumab a fost mai mare decât cea aşteptată în populaţia generală. Au fost raportate cazuri de leucemie la pacienţii trataţi cu golimumab. Există un risc crescut, cunoscut, de apariţie a limfomului şi leucemiei la pacienţii cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie veche, intens activă, ceea ce complică estimarea riscului.

După punerea pe piață au fost raportate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT) la pacienții tratați cu alte blocante TNF (vezi pct. 4.8). Acest tip rar de limfom cu celule T are o evoluție foarte agresivă și este de obicei letal. Majoritatea cazurilor au apărut la adolescenți și adulți tineri de sex masculin, aproape toate la tratament comcomitent cu azatioprină (AZA) sau 6 mercaptopurină (6-MP) pentru boli inflamatorii intestinale. Riscul potențial al asocierii de AZA sau 6 MP și golimumab trebuie să fie analizat cu atenție. Riscul de apariție a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu blocante TNF nu poate fi exclus.

*Alte neoplazii în afară de limfom*
În secţiunile controlate ale studiilor clinice de fază IIb şi III cu Simponi în PR, APs, SA şi colita ulcerativă (CU), incidenţa neoplaziilor altele în afară de limfom (cu excepţia neoplaziei cutanate alta decât melanomul) a fost similară în grupul tratat cu golimumab şi în cel de control.

*Displazia de colon/carcinom*
Nu se știe dacă tratamentul cu golimumab influențează riscul de apariție a displaziei sau cancerului de colon. Toţi pacienţii care prezintă colită ulcerativă cu risc crescut de displazie sau carcinom de colon (de exemplu pacienţi cu colită ulcerativă de durată sau colangită sclerozantă primară) sau care au antecedente de displazie sau carcinom de colon trebuie investigaţi pentru evidenţierea eventualei displazii la intervale regulate înainte de tratament sau pe durata bolii. Această evaluare trebuie să includă colonoscopie și biopsie, în funcţie de recomandările locale. La pacienții cu displazie nou diagnosticată, tratați cu golimumab, trebuie evaluate cu atenție riscurile și beneficiile tratamentului pentru fiecare pacient în parte și trebuie analizat dacă este necesară continuarea tratamentului.

Într-un studiu clinic explorator, care a evaluat utilizarea golimumab la pacienţi cu astm bronşic sever persistent, au fost raportate mai multe neoplazii la pacienţii trataţi cu golimumab comparativ cu pacienţii din grupul de control (vezi pct. 4.8). Semnificaţia acestei descoperiri este necunoscută.

Într-un studiu clinic explorator care a evaluat utilizarea unui alt medicament anti-TNF, infliximab, la pacienţi cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) moderată sau severă, au fost raportate mai multe neoplazii, mai ales la nivelul capului şi gâtului, la pacienţii trataţi cu infliximab comparativ cu cei din grupul de control. Toţi pacienţii fuseseră mari fumători. De aceea, sunt necesare precauţii în cazul pacienţilor cu BPOC trataţi cu un antagonist TNF, dar şi în cazul celor cu risc crescut de neoplazii datorită fumatului.

*Neoplazii cutanate*
Apariția melanomului și a carcinomului cu celule Merkel au fost raportate la pacienții tratați cu medicamente blocante ale TNF, inclusiv golimumab (vezi pct. 4.8). Examinarea periodică a tegumentelor este recomandată în special pentru pacienții cu factori de risc pentru neoplazii cutanate.

Insuficienţa cardiacă congestivă (ICC)
În cazul utilizării blocantelor TNF, inclusiv golimumab, au fost raportate cazuri de agravare a insuficienţei cardiace congestive (ICC) şi cazuri noi de debut a ICC. Unele cazuri au avut o evoluţie letală. Într-un studiu clinic cu un alt antagonist de TNF, au fost observate agravarea insuficienţei cardiace congestive şi creşterea mortalităţii datorate ICC. Golimumab nu a fost studiat la pacienţi cu ICC. Golimumab trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară (clasa I/II NYHA). Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape şi tratamentul cu golimumab trebuie întrerupt la aceia care dezvoltă simptome noi sau agravate de insuficienţă cardiacă (vezi pct. 4.3).

Reacţii neurologice
Utilizarea blocantelor TNF, inclusiv golimumab, s-a asociat cu cazuri noi de debut sau cu exacerbarea simptomelor clinice şi/sau a dovezilor radiologice de afecţiuni demielinizante ale sistemului nervos central, inclusiv scleroză multiplă şi tulburări de demielinizare periferică. La pacienţii cu afecţiuni demielinizante pre-existente sau cu debut recent, beneficiile şi riscurile tratamentului anti-TNF trebuie evaluate cu grijă înainte de iniţierea tratamentului cu golimumab.
Dacă aceste tulburări apar, trebuie luată în considerare întreruperea administrării golimumab (vezi pct. 4.8).

Intervenții chirurgicale
Datele privind siguranţa obţinute în urma tratamentului cu golimumab la pacienţi cărora li s-a efectuat anterior o intervenţie chirurgicală, inclusiv artroplastie, sunt limitate. Timpul lung de înjumătățire plasmatică trebuie luat în considerare atunci când este planificată o intervenţie chirurgicală. Un pacient care trebuie operat în timpul tratamentului cu golimumab trebuie monitorizat îndeaproape pentru depistarea infecţiilor şi trebuie luate măsurile adecvate.

Imunosupresie
Există posibilitatea ca blocantele TNF, inclusiv golimumab, să afecteze mecanismele de apărare ale gazdei împotriva infecţiilor şi neoplaziilor, deoarece TNF mediază inflamaţia şi modulează răspunsul imun celular.

Afecțiuni autoimune
Deficitul relativ de $TNF_{\alpha}$ provocat de tratamentul anti-TNF poate duce la inițierea unui proces autoimun. Dacă un pacient dezvoltă simptome sugestive pentru un sindrom asemănător lupusului după tratamentul cu golimumab şi dacă este pozitiv pentru anticorpi împotriva ADN-ului dublu catenar, tratamentul cu golimumab trebuie oprit (vezi pct. 4.8).

Reacţii hematologice
Au existat raportări de pancitopenie, leucopenie, neutropenie, agranulocitoză, anemie aplastică şi trombocitopenie la pacienţii trataţi cu blocante ale TNF, inclusiv golimumab. Toţi pacienţii trebuie sfătuiţi să solicite imediat îngrijire medicală dacă dezvoltă semne sau simptome sugestive de discrazii sanguine (de exemplu febră persistentă, echimoze, hemoragii, paloare). Întreruperea tratamentului cu golimumab trebuie luată în considerare la pacienţi cu anomalii hematologice semnificative confirmate.

Administrarea în asociere a antagoniştilor TNF şi anakinra
În studiile clinice în care anakinra a fost utilizată în asociere cu un alt blocant al TNF, etanercept, s-au observat infecţii grave şi neutropenie fără să se înregistreze un beneficiu clinic suplimentar. Datorită caracterului evenimentelor adverse observate în timpul acestei terapii asociate, toxicităţi similare se pot înregistra şi în urma asocierii altor blocante ale TNF cu anakinra. Asocierea dintre golimumab şi anakinra nu este recomandată.

Administrarea în asociere a antagoniştilor TNF şi abatacept
În studiile clinice, administrarea concomitentă a antagoniştilor de TNF şi a abatacept s-a asociat cu un risc crescut de infecţii, inclusiv infecţii grave, comparativ cu administrarea antagoniştilor TNF în monoterapie, fără creşterea beneficiilor clinice. Asocierea dintre golimumab şi abatacept nu este recomandată.

Administrarea concomitentă cu alte terapii biologice
Nu există informaţii suficiente cu privire la utilizarea concomitentă a golimumab cu alte terapii biologice utilizate pentru a trata aceleaşi afecţiuni precum golimumab. Utilizarea concomitentă a golimumab cu aceste medicamente biologice nu este recomandată datorită posibilităţii creșterii riscului de infecţie, precum şi alte interacţiuni farmacologice potenţiale.

Administrarea alternativă a medicamentelor biologice antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB)
Se recomandă prudenţă, iar pacienții trebuie să fie monitorizați în continuare când se înlocuieşte un medicament biologic cu altul, deoarece suprapunerea activităţii biologice poate creşte şi mai mult riscul de evenimente adverse, inclusiv infecţie.

Vaccinuri/agenţi infecţioşi terapeutici
Pacienţilor trataţi cu golimumab li se pot administra concomitent vaccinuri, cu excepţia vaccinurilor vii (vezi pct. 4.5 şi 4.6). La pacienţii care primesc tratament anti-TNF, datele disponibile sunt limitate privind răspunsul imunologic la vaccinare cu vaccinuri vii, sau transmiterea secundară a infecţiei prin vaccinurile vii. Utilizarea de vaccinuri vii poate conduce la infecţii clinice, inclusiv infecţii diseminate.

Utilizarea altor agenţi infecţioşi terapeutici, cum sunt bacterii vii atenuate (de exemplu instilaţii BCG a vezicii urinare pentru tratamentul cancerului) pot conduce la infecții clinice, inclusiv infecții diseminate. Se recomandă ca agenţii infecţioşi terapeutici să nu fie administraţi concomitent cu golimumab.

Reacţii alergice
Din experienţa de după punerea pe piaţă, după administrarea de golimumab au fost raportate reacţii sistemice grave de hipersensibilizare (inclusiv reacţii anafilactice). Unele dintre aceste reacţii au apărut după prima administrare golimumab. Dacă se produce o reacţie anafilactică sau o altă reacţie alergică gravă, administrarea golimumab trebuie oprită imediat şi trebuie iniţiat tratamentul adecvat.

*Sensibilitate la latex*
Capacul protector al acului din stiloul injector (pen) preumplut este fabricat din cauciuc natural uscat care conţine latex şi poate provoca reacţii alergice la persoanele sensibile la latex.

Grupe speciale de pacienţi

*Persoane vârstnice (≥ 65 ani)*
În studiile de fază III privind PR, APs, SA şi CU, nu au fost observate diferenţe globale între pacienţii cu vârsta de minim 65 ani trataţi cu golimumab şi cei mai tineri, din punct de vedere al evenimentelor adverse (EA), al evenimentelor adverse grave şi al infecţiilor grave. Totuşi, sunt necesare precauţii în timpul tratamentului persoanelor vârstnice şi trebuie acordată atenţie specială apariţiei infecţiilor. În studiul privind spondilartrita axială non-radiografică (SpAax-nr) nu au fost incluși pacienți cu vârsta de 45 ani și peste.

*Insuficienţă renală şi hepatică*
Nu s-au desfăşurat studii specifice cu golimumab la pacienţi cu insuficienţă renală sau hepatică. Golimumab trebuie utilizat cu precauţie în cazul persoanelor cu afectare a funcţiei hepatice (vezi pct. 4.2).

*Copii și adolescenți*
Vaccinări
Dacă este posibil, este recomandat ca înainte de inițierea tratamentului cu golimumab pacienţii copii și adolescenți să prezinte toate imunizările la zi, în concordanţă cu ghidurile actuale privind imunizarea (vezi mai sus Vaccinuri/agenţi infecţioşi terapeutici).

Excipienţi cu efect cunoscut
Sorbitol
Simponi conţine sorbitol (E420). La pacienţi cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la fructoză efectul cumulativ al administrării concomitente de medicamente care conțin sorbitol (sau fructoză) și aportul alimentar de sorbitol (sau fructoză) trebuie luate în considerare (vezi pct 2).

Polisorbat 80
Simponi conține 0,068 mg polisorbat 80 (E433) în fiecare stilou injector (pen) preumplut. Polisorbații pot provoca reacții alergice (vezi pct. 2).

Potenţial privind erori de medicaţie
Este important să fie utilizată doza corectă, așa cum este indicat în modul de administrare (vezi pct. 4.2). Se recomandă prudenţă pentru a se asigura că pacienții nu suferă subdozaj sau supradozaj.

## 4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile.

Utilizarea în asociere cu alte terapii biologice
Utilizarea golimumab în asociere cu alte terapii biologice utilizate pentru a trata aceleaşi afecţiuni ca golimumab, cum ar fi anakinra şi abacept nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Vaccinuri vii/agenţi infecţioşi terapeutici
Vaccinurile vii nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu golimumab (vezi pct. 4.4 şi 4.6).

Agenţii infecţioşi terapeutici nu trebuie administraţi concomitent cu golimumab (vezi pct. 4.4).

Metotrexat
Deşi utilizarea concomitentă a MTX duce la obţinerea unor concentraţii minime la starea de echilibru mai mari de golimumab la pacienţii cu PR, APs sau SA, datele disponibile nu indică necesitatea ajustării dozelor de golimumab sau MTX (vezi pct. 5.2).

## 4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă
Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sa utilizeze metode anticoncepţionale adecvate pentru a preveni sarcina, şi pe care să le continue timp de 6 luni de la ultimul tratament cu golimumab.

Sarcina
Există un număr moderat (aproximativ 400) de sarcini expuse la golimumab colectate prospectiv, care au avut ca rezultat născuți vii cu rezultate cunoscute, care a inclus 220 sarcini expuse în timpul primului trimestru. În cadrul unui studiu populațional desfășurat în Europa de Nord, care a inclus 131 sarcini (și 134 sugari), au existat 6/134 (4,5%) evenimente de anomalii congenitale majore în urma expunerii *in utero* la Simponi față de 599/10823 (5,5%) evenimente pentru terapia sistemică non-biologică comparativ cu 4,6% în cadrul populației generale a studiului. Rapoartele probabilităților ajustate în funcție de factorii de confuzie au fost RP 0,79 (IÎ 95% 0,35-1,81) pentru Simponi față de terapia sistemică non-biologică și respectiv RP 0,95 (IÎ 95% 0,42-2,16) pentru Simponi față de populația generală.

Datorită acţiunii sale de inhibare a TNF, golimumab administrat în timpul sarcinii ar putea afecta răspunsurile imune normale la nou-născut. Studiile la animale nu au evidenţiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, naşterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3). Experiența clinică disponibilă este limitată. Golimumab trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar.

Golimumab traversează placenta. În urma tratamentului cu anticorpi monoclonali blocanţi de TNF în timpul sarcinii, anticorpii au fost detectaţi până la 6 luni în serul sugarilor femeilor la care s-a administrat tratamentul. Prin urmare, aceşti sugari pot prezenta un risc crescut pentru apariţia infecţiilor. Administrarea vaccinurilor vii la copiii expuşi la golimumab pe perioada *in utero* nu este recomandată timp de 6 luni de zile după ultima injecţie de golimumab administrată mamei în timpul sarcinii (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Alăptarea
La om, nu se cunoaşte dacă golimumab se excretă în lapte sau dacă se absoarbe sistemic după ingestie. S-a demonstrat că golimumab trece în lapte la maimuţe şi deoarece imunoglobulinele umane sunt excretate în lapte, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu golimumab şi timp de cel puţin 6 luni după încheierea acestuia.

Fertilitatea
Nu au fost efectuate studii cu golimumab privind fertilitatea la animale. Un studiu privind fertilitatea a fost efectuat la şoareci, utilizând un anticorp analog care inhibă selectiv activitatea funcţională a TNF-α, nu a evidenţiat vreun efect relevant asupra fertilităţii (vezi pct. 5.3).

## 4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Simponi are influenţă minoră asupra capacităţii de a merge pe bicicletă, de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. Cu toate acestea, după administrarea Simponi poate apărea ameţeala (vezi pct. 4.8).

## 4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
În perioada controlată a studiilor pivot pentru PR, APs, SA, SpAax-nr şi CU, cea mai frecventă reacţie adversă (RA) a fost infecţia căilor respiratorii superioare, raportată la 12,6% dintre pacienţii trataţi cu golimumab comparativ cu 11,0% la pacienţii din lotul de control. Cele mai grave RA care au fost raportate pentru golimumab includ infecţii grave (inclusiv sepsis, pneumonie, TBC, infecţii fungice invazive şi oportuniste), afecţiuni demielinizante, reactivare VHB, ICC, procese autoimune (sindrom asemănător lupusului), reacţii hematologice, hipersensibilitate sistemică gravă (inclusiv reacție anafilactică), vasculită, limfom și leucemie (vezi pct. 4.4).

Lista sub formă de tabel a reacţiilor adverse

RA pentru golimumab observate în studiile clinice şi din raportările de după punerea pe piaţă, sunt prezentate în Tabelul 2. În cadrul clasificării pe organe, aparate şi sisteme, RA sunt prezentate conform frecvenţei de apariţie, utilizând următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000); necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

**Tabelul 2**
**Listare tabelară a RA**

| | |
|---|---|
| Infecţii şi infestări | |
| Foarte frecvente: | Infecţii ale căilor respiratorii superioare (rinofaringite, faringite, laringite şi rinite) |
| Frecvente: | Infecţii bacteriene (cum ar fi celulita), infecţii ale căilor respiratorii inferioare (de exemplu pneumonie), infecţii virale (cum ar fi gripa şi herpesul), bronşită, sinuzită, infecţii fungice superficiale, abces |
| Mai puţin frecvente: | Sepsis inclusiv șoc septic, pielonefrită |
| Rare: | Tuberculoză, infecții oportuniste (cum sunt infecții fungice invazive [histoplasmoză, coccidioidomicoză, pneumocistoză], infecții bacteriene, cu micobacterii atipice și cu protozoare) reactivarea hepatitei B, artrită bacteriană, bursită infecţioasă |
| Tumori benigne, maligne şi nespecificate | |
| Mai puţin frecvente: | Neoplasme (de exemplu neoplazii cutanate, carcinom spinocelular şi nev melanocitic) |
| Rare: | Limfom, leucemie, melanom, carcinom cu celule Merkel |
| Frecvenţă necunoscută: | Limfom hepatosplenic cu celule T*, Sarcom Kaposi |
| Tulburări hematologice şi limfatice | |
| Frecvente: | Leucopenie (inclusiv neutropenie), anemie |
| Mai puţin frecvente: | Trombocitopenie, pancitopenie |
| Rare: | Anemie aplastică, agranulocitoză |
| Tulburări ale sistemului imunitar | |
| Frecvente: | Reacţii alergice (bronhospasm, hipersensibilitate, urticare), reacţie pozitivă la autoanticorpi |
| Rare: | Reacţii sistemice severe de hipersensibilizare (inclusiv reacţie anafilactică), vasculită (sistemică), sarcoidoză |
| Tulburări endocrine | |
| Mai puţin frecvente: | Tulburări tiroidiene (de exemplu hipotiroidism, hipertiroidism şi guşă) |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | |
| Mai puţin frecvente: | Creşterea valorilor glucozei sanguine, creşterea valorilor lipidelor |
| Tulburări psihice | |
| Frecvente: | Depresie, insomnie |
| Tulburări ale sistemului nervos | |
| Frecvente: | Ameţeli, cefalee, parestezii |
| Mai puţin frecvente: | Tulburări de echilibru |
| Rare: | Afecţiuni demielinizante (centrale şi periferice), disgeuzie |
| Tulburări oculare | |
| Mai puţin frecvente: | Tulburări vizuale (de exemplu vedere înceţoşată şi scăderea acuităţii vizuale), conjunctivită, alergii oculare (de exemplu prurit şi iritaţie) |
| Tulburări cardiace | |
| Mai puţin frecvente: | Aritmie, tulburări ischemice ale arterelor coronare |
| Rare: | Insuficienţă cardiacă congestivă (debut nou sau înrăutăţire) |

| | |
|---|---|
| Tulburări vasculare | |
| Frecvente: | Hipertensiune arterială |
| Mai puţin frecvente: | Tromboză (de exemplu tromboză venoasă profundă şi aortică), bufeuri |
| Rare: | Fenomen Raynaud |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale | |
| Frecvente: | Astm bronşic şi simptome asociate (de exemplu wheezing şi hiperactivitate bronşică) |
| Mai puţin frecvente: | Boală pulmonară interstiţială |
| Tulburări gastro-intestinale | |
| Frecvente: | Dispepsie, dureri gastro-intestinale şi abdominale, greaţă, tulburări inflamatorii gastro-intestinale (cum sunt gastrită şi colită), stomatită |
| Mai puţin frecvente: | Constipaţie, boală de reflux gastroesofagian |
| Tulburări hepatobiliare | |
| Frecvente: | Valori crescute ale alanin-aminotransferazei, valori crescute ale aspartat-aminotransferazei |
| Mai puţin frecvente: | Colelitiază, tulburări hepatice |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | |
| Frecvente: | Prurit, erupţii cutanate tranzitorii, alopecie, dermatită |
| Mai puţin frecvente: | Reacţii cutanate buloase, psoriazis (debut nou sau agravarea psoriazisului preexistent palmar/plantar şi pustular), urticarie |
| Rare: | Reacţii lichenoide, exfolierea pielii, vasculită (cutanată) |
| Cu frecvenţă necunoscută: | Agravarea simptomelor de dermatomiozită |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | |
| Rare: | Sindrom asemănător lupusului |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare | |
| Rare: | Tulburări ale vezicii biliare, tulburări renale |
| Tulburări ale aparatului genital şi sânului | |
| Mai puţin frecvente: | Afecţiuni ale sânului, tulburări menstruale |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | |
| Frecvente: | Febră, astenie, reacţii la locul de injectare (de exemplu eritem la locul de injectare, urticarie, induraţie, durere, echimoze, prurit, iritaţie şi parestezii), disconfort la nivelul toracelui |
| Rare: | Afectarea procesului de vindecare |
| Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate | |
| Frecvente: | Fracturi osoase |

* Observată în cazul altor blocante ale TNF.

Pe parcursul acestei secțiuni, valoarea mediană a perioadei de urmărire (aproximativ 4 ani) este prezentată, în general, pentru toate utilizările golimumab. Atunci când administrarea golimumab este descrisă în funcție de doză, valoarea mediană a perioadei de urmărire variază (aproximativ 2 ani pentru doza de 50 mg, aproximativ 3 ani pentru doza de 100 mg) deoarece este posibil ca pacienții să fi înlocuit o doză cu cealaltă.

Descrierea anumitor reacții adverse

*Infecţii*
În perioada controlată a studiilor pivot, infecţia căilor respiratorii superioare a fost cea mai frecventă reacţie adversă raportată la 12,6% dintre pacienţii trataţi cu golimumab (incidenţă la 100 de pacienţi-ani: 60,8; IÎ 95%: 55,0, 67,1), comparativ cu 11,0% dintre pacienţii din grupul de control

(incidenţă la 100 de pacienţi-ani: 54,5; IÎ 95%: 46,1, 64,0). În secţiunile controlate şi necontrolate ale studiilor cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 4 ani, incidenţa la 100 de pacienţi-ani a infecţiilor căilor respiratorii superioare a fost de 34,9 evenimente; IÎ 95%: 33,8, 36,0 la pacienţii trataţi cu golimumab.

În perioada controlată a studiilor pivot s-au înregistrat infecţii la 23,0% dintre pacienţii trataţi cu golimumab (incidenţă la 100 pacienţi-ani: 132,0; IÎ 95%: 123,3, 141,1), comparativ cu 20,2% dintre pacienţii din grupul de control (incidenţă la 100 pacienţi-ani: 122,3; IÎ 95%: 109,5, 136,2). În secţiunile controlate şi necontrolate ale studiilor cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 4 ani, incidenţa la 100 de pacienţi-ani a infecţiilor a fost de 81,1 evenimente; IÎ 95%:79,5, 82,8 la pacienţii trataţi cu golimumab.

În perioada controlată a studiilor pentru PR, APs, SA și SpAax-nr s-au înregistrat infecţii grave la 1,2% dintre pacienţii trataţi cu golimumab şi la 1,2% dintre pacienţii de control. Incidenţa infecţiilor grave la 100 pacienţi-ani de urmărit în perioada controlată a studiilor pentru PR, APs, SA și SpAax-nr a fost de 7,3; IÎ 95%: 4,6, 11,1 la grupul tratat cu golimumab 100 mg, 2,9; IÎ 95%: 1,2, 6,0 la grupul tratat cu golimumab 50 mg şi 3,6; IÎ 95%: 1,5, 7,0 la grupul la care s-a administrat placebo. În perioada controlată a studiilor de inducție cu golimumab pentru CU, s-au înregistrat infecţii grave la 0,8% dintre pacienţii trataţi cu golimumab comparativ cu 1,5% dintre pacienţii din grupul de control. Infecţiile grave observate la pacienţii trataţi cu golimumab au inclus tuberculoza, infecţii bacteriene inclusiv sepsis şi pneumonie, infecţii fungice invazive şi alte infecţii oportuniste. Anumite infecţii au fost letale. În secţiunile controlate şi necontrolate din cadrul studiilor pivot, cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani, s-a observat o incidenţă mai mare a infecţiilor grave, incluzând infecţiile oportuniste şi TBC la pacienţii la care s-a administrat golimumab 100 mg comparativ cu pacienţii la care s-a administrat golimumab 50 mg. Incidenţa la 100 pacienţi-ani a tuturor infecţiilor grave a fost de 4,1; IÎ 95%: 3,6, 4,5, la pacienţii la care s-a administrat golimumab 100 mg şi 2,5; IÎ 95%: 2,0, 3,1 la pacienţii la care s-a administrat golimumab 50 mg.

*Neoplazii*
*Limfom*
Incidenţa limfomului la pacienţii trataţi cu golimumab în timpul studiilor pivot a fost mai mare decât cea aşteptată în populaţia generală. În secţiunile controlate şi necontrolate din cadrul acestor studii clinice, cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani, s-a observat o incidenţă mai mare a limfoamelor la pacienţii la care s-a administrat golimumab 100 mg comparativ cu pacienţii la care s-a administrat golimumab 50 mg. Limfomul a fost diagnosticat la 11 pacienţi (1 în grupul de tratament cu golimumab 50 mg şi 10 în grupul de tratament cu golimumab 100 mg) cu o incidenţă (IÎ 95%) la 100 pacienţi-ani de urmărire de 0,03 (0,00, 0,15) şi 0,13 (0,06, 0,24) evenimente pentru golimumab 50 mg şi respectiv 100 mg şi 0,00 (0,00, 0,57) evenimente pentru placebo. Majoritatea limfoamelor au apărut în studiul GO-AFTER, în care au fost înrolaţi pacienţi care au avut expunere anterioară la agenţi anti-TNF, care au avut durată mai mare a bolii şi care au avut boală mai refractară. (vezi pct. 4.4).

*Alte neoplazii în afară de limfom*
În perioadele controlate ale studiilor pivot, precum şi în aproximativ 4 ani de urmărire, incidenţa neoplaziilor altele în afară de limfom (cu excepţia neoplaziilor cutanate altele în afară de melanom) a fost similară în grupul tratat cu golimumab şi în grupul de control. Pe parcursul a aproximativ 4 ani de urmărire, incidenţa afecțiunilor maligne non-limfom (cu excepția neoplaziei cutanate alta în afară de melanom) a fost similară cu a populației generale.

În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani, neoplazia cutanată alta în afară de melanom a fost diagnosticată la 5 pacienți trataţi cu placebo, 10 pacienţi trataţi cu golimumab 50 mg şi 31 pacienți trataţi cu golimumab 100 mg cu o incidenţă (IÎ 95%) per 100 pacient-ani de urmărire de 0,36 (0,26, 0,49) pentru grupul combinat cu golimumab şi de 0,87 (0,28, 2,04) pentru placebo.

În perioada controlată și necontrolată ale studiilor pivot cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani, neoplaziile în afară de melanom, cancer cutanat de tip non-melanom şi limfom au fost

diagnosticate la 5 pacienți tratați cu placebo, 21 pacienți tratați cu golimumab 50 mg și 34 pacienți tratați cu golimumab 100 mg, cu o incidență (IÎ 95%) la 100 pacient-ani de urmărire de 0,48 (0,36, 0,62) pentru grupul combinat cu golimumab și 0,87 (0,28, 2,04) pentru placebo (vezi pct. 4.4).

*Cazuri raportate în studiile clinice pentru astm bronșic*
Într-un studiu clinic explorator, pacienților cu astm sever persistent li s-a administrat o doză de încărcare de golimumab (150% din doza desemnată pentru tratament) subcutanat în săptămâna 0, urmată de golimumab 200 mg, golimumab 100 mg sau golimumab 50 mg la intervale de 4 săptămâni, subcutanat, până în săptămâna 52. S-au raportat 8 neoplazii în grupul de tratament asociat cu golimumab (n = 230) și nu s-a raportat niciuna în grupul de tratament cu placebo (n = 79). Limfomul a fost raportat în cazul unui pacient, neoplasm cutanat altul în afară de melanom la 2 pacienți și alte neoplazii la 5 pacienți. Nu a existat o agregare specifică a unui anumit tip de malignitate.

În timpul secțiunii controlate cu placebo a studiului, incidența (IÎ 95%) tuturor neoplaziilor per 100 pacient-ani de urmărire a fost de 3,19 (1,38, 6,28) în grupul tratat cu golimumab. În acest studiu, incidența (IÎ 95%) per 100 pacient-ani de urmărire la subiecții tratați cu golimumab a fost 0,40 (0,01, 2,20) pentru limfom, 0,79 (0,10, 2,86) pentru neoplazii cutanate altele în afară de melanom și 1,99 (0,64, 4,63) pentru alte neoplazii. În cazul subiecților tratați cu placebo, incidența (IÎ 95%) per 100 pacient-ani de urmărire a acestor neoplazii a fost de 0,00 (0,00, 2,94). Semnificația acestor date este necunoscută.

*Reacții adverse neurologice*
S-a observat o incidență mai mare a demielinizării la pacienții la care s-a administrat golimumab 100 mg comparativ cu pacienții la care s-a administrat golimumab 50 mg, în perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani (vezi pct. 4.4).

*Creșterile valorilor enzimelor hepatice*
În perioada controlată a studiilor pivot pentru PR și APs, creșteri moderate ale valorilor ALT ((> 1 și < 3 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)) au apărut în proporții similare la pacienții tratați cu golimumab și cei din grupurile de control din studiile cu PR și APs (între 22,1% și 27,4% dintre pacienți); în studiile cu SA și SpAax-nr, creșteri ușoare ale valorilor ALT s-au înregistrat în proporție mai mare la pacienții tratați cu golimumab (26,9%) față de cei din grupul de control (10,6%). În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot pentru PR și APs cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 5 ani, incidența creșterilor ușoare ale ALT a fost similară la pacienții tratați cu golimumab și la cei din grupul de control, din studiile cu poliartrită reumatoidă și artrită psoriazică. În perioada controlată a studiilor pivot de inducție cu golimumab pentru CU, au apărut creșteri moderate ale ALT (> 1și < 3 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)) în proporții similare la pacienții tratați cu golimumab și cei din grupurile de control (respectiv între 8,0% și 6,9%). În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot pentru CU cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 2 ani, proporția pacienților cu creșteri ușoare ale valorilor ALT a fost de 24,7% la pacienții cărora li s-a administrat golimumab pe parcursul perioadei de întreținere a studiului CU.

În perioada controlată a studiilor pivot pentru PR și SA, creșterile valorilor ALT ≥ 5 x LSVN au fost mai puțin frecvente și s-au înregistrat la mai mulți pacienți tratați cu golimumab (între 0,4% și 0,9%) față de pacienții din grupul de control (0,0%). Această tendință nu s-a observat și în populația cu APs. În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot pentru PR, APs și SA, cu perioada mediană de aproximativ 5 ani, incidența creșterilor valorilor ALT ≥ 5 x LSVN a fost similară atât în grupul tratat cu golimumab cât și la pacienții din grupul de control. În general, aceste creșteri au fost asimptomatice, iar anomaliile s-au diminuat sau au dispărut prin continuarea sau întreruperea golimumabului sau prin modificarea medicamentelor administrate concomitent. Nu au fost raportate cazuri în perioadele controlate și necontrolate (de până la 1 an) ale studiului SpAax-nr. În perioadele controlate ale studiilor pivot pentru CU de inducție cu golimumab, creșterile valorilor ALT ≥ 5 x LSVN au apărut în proporții similare la pacienții tratați cu golimumab comparativ cu cei tratați cu placebo (respectiv între 0,3% și 1,0%). În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot pentru CU cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 2 ani, proporția de pacienți cu creșteri ale valorilor ALT ≥ 5 x LSVN a fost de 0,8% la pacienții cărora li s-a administrat golimumab pe parcursul perioadei de întreținere a studiului CU.

În timpul studiilor pivot pentru PR, APs, SA și SpAax-nr, un pacient dintr-un studiu pentru PR cu anomalii hepatice preexistente şi căruia i se administrau medicamente ce ar fi putut afecta funcţia ficatului, pe perioada tratamentului cu golimumab a dezvoltat o hepatită icterică neinfecţioasă letală. Rolul golimumabului ca factor agravant sau contributiv nu poate fi exclus.

*Reacţii la locul de injectare*
În perioadele controlate ale studiilor pivot, 5,4% dintre pacienţii trataţi cu golimumab au prezentat reacţii la locul de injectare, comparativ cu 2,0% dintre pacienţii din grupul de control. Prezenţa anticorpilor pentru golimumab poate creşte riscul de a avea reacţii la locul injectării. Majoritatea reacţiilor la locul de injectare au fost uşoare şi moderate, iar cea mai frecventă manifestare a fost eritemul la locul injectării. În general, reacţiile la locul injectării nu au necesitat întreruperea tratamentului cu acest medicament.

În studiile controlate de fază IIb şi/sau III pentru PR, APs, SA, SpAax-nr, astm bronşic sever persistent și studiile de fază II/III pentru CU, niciun pacient tratat cu golimumab nu a dezvoltat reacţii anafilactice.

*Anticorpi autoimuni*
În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot, în primul an de urmărire, 3,5% dintre pacienţii trataţi cu golimumab şi 2,3% dintre pacienţii din grupul de control au fost nou diagnosticaţi ca fiind AAN-pozitivi (cu titruri de 1:160 sau mai mari). La pacienţii care iniţial fuseseră anti-ADNdc negativi, apariţia anticorpilor anti-ADN dublu catenar la 1 an de urmărire a fost de 1,1%.

*Copii și adolescenți*
*Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară*
Siguranța golimumab a fost studiată într-un studiu de fază III la 173 pacienți cu AJIp, cu vârsta de 2 până la 17 ani. Perioada medie de urmărire a fost de aproximativ doi ani. În acest studiu, tipul și frecvența evenimentelor adverse raportate au fost, în general, similare celor observate în studiile efectuate la adulți cu AR.

*Colită ulcerativă*
Siguranța golimumab a fost studiată într-un studiu de fază III la 69 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani, cu colită ulcerativă activă, aflată în stadii moderate până la severe. În acest studiu, reacțiile adverse observate au fost în concordanță cu profilul de siguranță al golimumab stabilit la pacienții adulți cu CU.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

## 4.9 Supradozaj

Într-un studiu clinic au fost administrate intravenos doze unice de până la 10 mg/kg fără să se înregistreze toxicitate care să determine scăderea dozei. În cazul unui supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat urmărindu-se orice semne sau simptome ale reacţiilor adverse, iar tratamentul simptomatic adecvat trebuie iniţiat cât mai curând.

# 5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

## 5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: Imonosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF-α), codul ATC: L04AB06

Mecanism de acţiune
Golimumab este un anticorp monoclonal uman care formează cu mare afinitate complexe stabile atât cu forma solubilă cât şi cu cea transmembranară bioactivă a TNF-α uman, împiedicându-l astfel pe acesta să se lege de receptorii specifici.

Efecte farmacodinamice
S-a demonstrat că legarea TNF uman de către golimumab neutralizează expresia moleculei de adeziune E-selectină la suprafaţa celulară, efect indus de către TNF-α. De asemenea, neutralizează expresia moleculei de adeziune pentru celula vasculară (VCAM)-1 şi a moleculei intercelulare de adeziune (ICAM)-1 de către celulele endoteliale umane. *In vitro*, golimumab a inhibat şi secreţia indusă de TNF a interleukinelor (IL)-6, IL-8 şi a factorului de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF) la nivelul celulelor endoteliale umane.

S-a constatat ameliorarea nivelului de proteină C reactivă (PCR) comparativ cu grupurile cu placebo, iar tratamentul cu Simponi a dus la o scădere semnificativă faţă de valorile iniţiale a valorilor serice de IL-6, ICAM-1, matrix-metaloproteinază (MMP)-3 şi a factorului de creştere vascular endotelial (VEGF), comparativ cu tratamentul de control. În plus, valorile de TNF-α au fost scăzute la pacienţii cu poliartrită reumatoidă şi spondilită anchilozantă, iar valorile de IL-8 au fost scăzute la pacienţii cu artrită psoriazică. Aceste modificări s-au observat la prima evaluare (săptămâna 4) după prima administrare a Simponi şi s-au menţinut, în general, până în săptămâna 24.

Eficacitate clinică

*Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară*
Siguranța și eficacitatea Simponi au fost evaluate într-un studiu clinic de întrerupere randomizat, dublu-orb, placebo controlat (GO-KIDS) efectuat la 173 copii și adolescenți (cu vârsta de 2 până la 17 ani), cu AJIp activă, cu cel puțin 5 articulații afectate activ și un răspuns inadecvat la MTX. Au fost incluși în studiu copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică cu evoluţie poliarticulară (poliartrită cu factor reumatoid pozitiv sau negativ, oligoartrită extinsă, artrită psoriazică juvenilă sau AJI sistemică fără simptomatologie sistemică actuală). Numărul median inițial al articulațiilor afectate activ a fost 12, iar valoarea mediană a PCR a fost 0,17 mg/dl.

Prima parte a studiului a fost reprezentată de fază deschisă cu durata de 16 săptămâni, în care au fost înrolați 173 copii și adolescenți cărora li s-a administrat Simponi 30 mg/m$^2$ (maxim 50 mg) subcutanat la fiecare 4 săptămâni și MTX. Cei 154 copii și adolescenți care au înregistrat un răspuns conform criteriilor Colegiului American de Reumatologie (American College of Rheumatology - ACR) Ped 30 în săptămâna 16 au intrat în partea a doua a studiului, faza de întrerupere randomizată, și li s-a administrat Simponi 30 mg/m$^2$ (maxim 50 mg) + MTX sau placebo + MTX la fiecare 4 săptămâni. După reactivarea afecțiunii, copiilor și adolescenților li s-a administrat Simponi 30 mg/m$^2$ (maxim 50 mg) + MTX. Începând cu săptămâna 48 copiii și adolescenții au intrat într-o fază de urmărire pe termen lung.

Copiii și adolescenții care au participat în acest studiu au prezentat scoruri de răspuns ACR Ped 30, 50, 70 și 90 din cea de-a 4-a săptămână a studiului.

În săptămâna 16, 87% dintre copii și adolescenți au atins scoruri de răspuns ACR Ped 30, iar 79%, 66% și 36% dintre copii și adolescenți au atins scoruri de răspuns ACR Ped 50, ACR Ped 70 și respectiv scoruri de răspuns ACR Ped 90. În săptămâna 16, 34% dintre copii și adolescenți au avut afecțiune inactivă, definită ca având prezente toate caracteristicile următoare: nicio articulație cu afectare artritică activă; afebril, fără erupție cutanată tranzitorie, serozită, splenomegalie, hepatomegalie sau limfoadenopatie generalizată atribuită AJI; fără uveită activă; VSH (< 20 mm/oră) sau PCR (< 1,0 mg/dl) cu valori normale; evaluarea globală a evoluției bolii efectuată de către medic (SVA ≤ 5 mm); durata redorii matinale < 15 minute.

În săptămâna 16, toate componentele scorurilor ACR Ped au înregistrat îmbunătățiri relevante clinic față de valorile inițiale (vezi Tabelul 3).

**Tabelul 3**
**Îmbunătățiri față de valorile inițiale ale componentelor ACR Ped, în săptămâna 16[a]**

| | **Valoarea mediană a îmbunătățirii procentuale** |
|---|---|
| | Simponi 30 mg/m$^2$<br>n[b] = 173 |
| Evaluarea globală a evoluției bolii efectuată de către medic (SVA[c] 0-10 cm) | 88% |
| Evaluarea globală a stării de bine efectuată de către subiect/părinte (SVA 0-10 cm) | 67% |
| Număr de articulații afectate activ | 92% |
| Număr de articulații cu mișcare limitată | 80% |
| Activitate fizică conform CHAQ[d] | 50% |
| VSH (mm/h)[e] | 33% |

[a] valoare inițială = săptămâna 0

[b] „n" reflectă numărul de pacienți înrolați

[c] SVA: Scală Vizuală Analoagă

[d] CHAQ: chestionar de evaluare a stării de sănătate a copilului sau adolescentului

[e] VSH (mm/h): viteza de sedimentare a hematiilor (milimetri pe oră)

Criteriul final principal, proporția copiilor și adolescenților care au atins scoruri de răspuns ACR Ped 30 în săptămâna 16 și nu au prezentat un episod acut între săptămâna 16 și săptămâna 48, nu a fost atins. Majoritatea copiilor și adolescenților nu a prezentat un episod acut între săptămâna 16 și săptămâna 48 (59% în grupul Simponi + MTX și respectiv 53% în grupul placebo + MTX; p = 0,41).

Analiza criteriului final principal în cadrul subgrupurilor prestabilite, în funcție de valoarea inițială a PCR (≥ 1 mg/dl față de < 1 mg/dl) a demonstrat o incidență mai mare a episoadelor acute în grupul placebo + MTX față de Simponi + MTX, în rândul subiecților cu valori inițiale PCR ≥ 1 mg/dl (87% față de 40%, p = 0,0068).

În săptămâna 48, 53% și 55% dintre copiii și adolescenții din grupul Simponi + MTX și respectiv din grupul placebo + MTX au atins scor de răspuns ACR Ped 30, în timp ce 40% și 28% dintre copiii și adolescenții din grupul Simponi + MTX și respectiv din grupul placebo + MTX, au intrat în faza de remisiune a bolii.

*Poliartrita reumatoidă la adulți*
Eficacitatea Simponi a fost demonstrată în trei studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, care au inclus peste 1500 pacienţi cu vârste ≥ 18 ani cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, diagnosticată conform criteriilor Colegiului American de Reumatologie (ACR), cu cel puţin 3 luni înainte de screening. Pacienţii au avut cel puţin 4 articulaţii tumefiate şi 4 articulaţii sensibile. Simponi sau placebo au fost administrate subcutanat la intervale de 4 săptămâni.

GO-FORWARD a evaluat 444 pacienţi cu poliartrită reumatoidă activă în pofida administrării unei doze stabile de metotrexat de cel puţin 15 mg pe săptămână şi care nu fuseseră trataţi anterior cu un medicament anti-TNF. Pacienţii au fost randomizaţi pentru a urma tratament cu placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX sau Simponi 100 mg + placebo. Pacienţii care au urmat tratament cu placebo + MTX, după săptămâna 24 de tratament, au fost schimbaţi pe tratament cu Simponi 50 mg + MTX. La săptămâna 52, pacienţii au fost înrolaţi într-o extensie de studiu deschisă pe termen lung.

GO-AFTER a evaluat 445 pacienţi care fuseseră trataţi anterior cu unul sau mai multe dintre medicamentele anti-TNF adalimumab, etanercept sau infliximab. Pacienţii au fost randomizaţi şi li s-a administrat placebo, Simponi 50 mg sau Simponi 100 mg. Pacienţilor li s-a permis să continue terapia concomitentă cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB), cu MTX, sulfasalazină (SSZ) şi/sau hidroxiclorochină (HCC) pe parcursul studiului. Motivele declarate de

întrerupere a terapiilor anterioare anti-TNF au fost lipsa de eficacitate (58%), intoleranţa (13%) şi/sau alte motive fără legătură cu siguranţa sau eficacitatea (29% majoritatea din motive financiare).

GO-BEFORE a evaluat 637 pacienţi cu PR activă cărora nu li s-a administrat anterior MTX şi care nu au fost trataţi anterior cu vreun medicament anti-TNF. Pacienţii au fost randomizaţi și li s-a administrat placebo + MTX, Simponi 50 mg +MTX, Simponi 100 mg + MTX sau Simponi 100 mg + placebo. La săptămâna 52, pacienţii au intrat într-o extensie deschisă pe termen lung a studiului, în care pacienţii cărora li s-a administrat placebo + MTX şi care au prezentat cel puţin 1 articulaţie sensibilă sau tumefiată, au fost redistribuiți pentru a li se administra Simponi 50 mg + MTX.

Criteriile finale principale (combinate) în GO-FORWARD au fost reprezentate de procentul de pacienţi la care s-a obţinut răspunsul ACR 20 în săptămâna 14 şi îmbunătăţirea faţă de starea iniţială a Chestionarului de Evaluare a Sănătăţii (HAQ) în săptămâna 24. În GO-AFTER, criteriul final principal a fost procentul de pacienţi la care s-a obţinut răspunsul ACR 20 la săptămâna 14. În GO-BEFORE, criteriile asociate finale principale au fost procentul de pacienţi la care s-a obţinut răspunsul ACR 50 la săptămâna 24 şi modificarea faţă de starea iniţială a scorului van der Heijde modificat Sharp (vdH-S) la săptămâna 52. Pe lângă obiectivul(ele) principal(e), s-au efectuat evaluări suplimentare ale impactului pe care l-a avut tratamentul cu Simponi asupra semnelor şi simptomelor artritei, răspunsului radiologic, funcţiei fizice şi asupra calităţii vieţii legate de starea de sănătate.

În general, nu s-au observat diferenţe semnificative în măsurătorile de eficacitate între schemele terapeutice cu Simponi 50 mg şi cele cu 100 mg, administrate în asociere cu metotrexat, în cursul săptămânii 104 în studiile GO-FORWARD și GO-BEFORE și în cursul săptămânii 24 în studiul GO-AFTER. Conform design-ului în fiecare studiu de artrită reumatoidă, este posibil ca pacienții înrolați în extensia de studiu pe termen lung să fi schimbat dozele de Simponi 50 mg cu cele de 100 mg la cererea medicului.

*Semne şi simptome*
Rezultatele cheie ale ACR pentru doza de Simponi 50 mg la săptămânile 14, 24 şi 52 pentru GO-FORWARD, GO-AFTER şi GO-BEFORE, sunt reprezentate în Tabelul 4 şi sunt descrise mai jos. Răspunsurile au fost observate la prima evaluare (săptămâna 4) după administrarea iniţială a Simponi.

În GO-FORWARD, dintre 89 de subiecţi randomizaţi să utilizeze tratament cu Simponi 50 mg + MTX, 48 au continuat să utilizeze acest tratament la săptămâna 104. Dintre aceştia, 40, 33 şi 24 de pacienţi au avut răspunsuri ACR 20,50, respectiv 70 la săptămâna 104. În rândul pacienţilor rămași în studiu și trataţi cu Simponi au fost observate rate similare de răspunsuri ACR 20,50,70 din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

În GO-AFTER, procentul de pacienţi la care s-a obţinut un răspuns ACR 20 a fost mai mare în grupul tratat cu Simponi faţă de cel la care s-a administrat placebo, indiferent de motivul raportat de întrerupere a terapiei anterioare cu medicamente anti-TNF.

**Tabelul 4**
**Rezultatele cheie de eficacitate din secţiunile controlate ale GO-FORWARD, GO-AFTER şi GO-BEFORE**

| | GO-FORWARD Poliartrită reumatoidă activă în pofida administrării MTX | | GO-AFTER Poliartrită reumatoidă activă, tratată anterior cu unul sau mai multe medicamente anti-TNF | | GO-BEFORE Poliartrită reumatoidă activă cărora nu li s-a administrat anterior MTX | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo + MTX | Simponi 50 mg + MTX | Placebo | Simponi 50 mg | Placebo + MTX | Simponi 50 mg + MTX |
| N[a] | 133 | 89 | 150 | 147 | 160 | 159 |
| **Pacienţi care au răspuns la tratament, % dintre pacienţi** | | | | | | |
| **ACR 20** | | | | | | |
| Săptămâna 14 | 33% | 55%* | 18% | 35%* | NA | NA |
| Săptămâna 24 | 28% | 60%* | 16% | 31% p = 0,002 | 49% | 62% |
| Săptămâna 52 | NA | NA | NA | NA | 52% | 60% |
| **ACR 50** | | | | | | |
| Săptămâna 14 | 10% | 35%* | 7% | 15% p = 0,021 | NA | NA |
| Săptămâna 24 | 14% | 37%* | 4% | 16%* | **29%** | **40%** |
| Săptămâna 52 | NA | NA | NA | NA | 36% | 42% |
| **ACR 70** | | | | | | |
| Săptămâna 14 | 4% | 14% p = 0,008 | 2% | 10% p = 0,005 | NA | NA |
| Săptămâna 24 | 5% | 20%* | 2% | 9% p = 0,009 | 16% | 24% |
| Săptămâna 52 | NA | NA | NA | NA | 22% | 28% |

[a] N reflectă pacienţii randomizaţi; numărul real de pacienţi care au putut fi evaluaţi pentru fiecare criteriu final poate varia în funcţie de momentul evaluării.

* $p \leq 0,001$

NA: Nu este cazul („Not Applicable”)

În GO-BEFORE, analiza principală a pacienţilor cu poliartrită reumatoidă grad de severitate moderat spre sever (pentru ACR 50 la grupurile cu asociere Simponi 50 şi 100 mg + MTX vs. MTX în monoterapie) nu a evidenţiat diferenţe semnificativ statistic la săptămâna 24 (p = 0,053). La săptămâna 52 în cadrul întregii populaţii studiate, procentul de pacienţi din grupul Simponi 50 mg + MTX care a obţinut răspuns ACR a fost per total mai mare, dar nu cu diferenţă semnificativă în comparaţie cu cei la care s-a administrat MTX în monoterapie (vezi Tabelul 4). Analize suplimentare au fost efectuate la subgrupe reprezentative pentru populaţia selecţionată de pacienţi cu PAR severă, activă şi progresivă. La nivel global, un efect mai însemnat a fost demonstrat la Simponi 50 mg + MTX versus MTX în monoterapie la populaţia indicată, comparativ cu toată populaţia studiată.

În studiile GO-FORWARD şi GO-AFTER, au fost observate răspunsuri semnificative statistic şi cu relevanţă clinică pe Scala Activităţii Bolii (SAB) 28, la fiecare moment pre-specificat, în săptămâna 14 şi săptămâna 24 ($p \leq 0,001$). Dintre pacienţii care au rămas cu tratamentul cu Simponi la care au fost randomizaţi la începutul studiului, răspunsurile SAB28 s-au menţinut până la săptămâna 104. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu și trataţi cu Simponi, răspunsurile SAB28 au fost similare din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

În GO-BEFORE, a fost urmărit răspunsul clinic major, definit ca menţinerea unui răspuns ACR 70 pentru o perioadă continuă de peste 6 luni. La săptămâna 52, 15% dintre pacienţii din grupul tratat cu Simponi 50 mg + MTX au obţinut un răspuns clinic major comparativ cu 7% dintre pacienţii din grupul la care s-a administrat placebo + MTX (p = 0,018). Dintre 159 de pacienţi randomizaţi pentru Simponi 50 mg + MTX, 96 au continuat tratamentul la săptămâna 104. Dintre aceştia, 85, 66, şi 53 de pacienţi au avut răspuns ACR 20/50/70 la săptămâna 104. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu și

trataţi cu Simponi au fost observate rate similare de răspunsuri ACR 20/50/70 din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

*Evaluarea răspunsului prin examinarea radiografică*
În GO-BEFORE modificarea de la starea iniţială a scorului vdH-S, un scor compozit al leziunilor care măsoară prin examinare radiografică numărul şi mărimea eroziunilor articulare şi gradul de îngustare a spaţiului articular de la nivelul mâinilor/încheieturilor şi picioarelor, a fost utilizată pentru evaluarea gradului de distrugere structurală. În Tabelul 5 sunt prezentate rezultatele cheie ale dozei Simponi 50 mg la săptămâna 52.

Numărul pacienţilor care nu au prezentat eroziuni noi sau la care modificarea faţă de starea iniţială a scorului vdH-S total ≤ 0, a fost semnificativ mai mare la grupul de tratament cu Simponi faţă de cel din grupul de control (p = 0,003). Rezultatele radiografice observate la săptămâna 52 s-au menţinut pe întreaga perioadă până la săptămâna 104. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu şi trataţi cu Simponi, efectele radiologice au fost similare din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

**Tabelul 5**
**Modificările medii (DS) radiografice faţă de starea iniţială a scorului vdH-S total la săptămâna 52 la întreaga populaţie studiată în GO-BEFORE**

| | **Placebo + MTX** | **Simponi 50 mg + MTX** |
|---|---|---|
| N [a] | **160** | **159** |
| **Scor total** | | |
| Starea iniţială | 19,7 (35,4) | 18,7 (32,4) |
| Modificare faţă de starea iniţială | 1,4 (4,6) | 0,7 (5,2)* |
| **Scor de erosiune** | | |
| Starea iniţială | 11,3 (18,6) | 10,8 (17,4) |
| Modificare faţă de starea iniţială | 0,7 (2,8) | 0,5 (2,1) |
| **Scor JSN** | | |
| Starea iniţială | 8,4 (17,8) | 7,9 (16,1) |
| Modificare faţă de starea iniţială | 0,6 (2,3) | 0,2 (2,0)** |

[a] N reflectă pacienţii randomizaţi
* p = 0,015
** p = 0,044

*Funcţia fizică şi calitatea vieţii legată de starea de sănătate*
Funcţia fizică şi incapacitatea au fost evaluate ca fiind criterii finale separate în GO-FORWARD şi GO-AFTER cu ajutorul indicelui de incapacitate din HAQ DI. În aceste studii, Simponi a demonstrat o ameliorare semnificativă din punct de vedere clinic şi statistic în HAQ DI faţă de starea iniţială, comparativ cu grupul de control, la săptămâna 24. Dintre pacienţii care au menţinut tratamentul cu Simponi la care au fost randomizaţi la începutul studiului, ameliorarea în HAQ DI s-a menţinut până la săptămâna 104. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu şi trataţi cu Simponi, ameliorarea în HAQ DI a fost similară din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

În GO-FORWARD, s-au demonstrat ameliorări semnificative clinic şi statistic în calitatea vieţii legate de starea de sănătate, măsurată prin componenta fizică a scorului SF-36 al pacienţilor trataţi cu Simponi, comparativ cu placebo, la săptămâna 24. Dintre pacienţii care au rămas cu tratamentul cu Simponi la care au fost randomizaţi la începutul studiului, ameliorarea componentei fizice a scorului SF-36 s-a menţinut până la săptămâna 104. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu şi trataţi cu Simponi, ameliorarea componentei fizice a scorului SF-36 a fost similară din săptămâna 104 până în săptămâna 256. În GO-FORWARD şi GO-AFTER, s-au observat ameliorări semnificative statistic ale oboselii, măsurată prin evaluarea funcţională de pe scala de terapie a oboselii în bolile cronice (FACIT-F).

*Artrita psoriazică la adulți*
Siguranța și eficacitatea Simponi au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (GO-REVEAL) la 405 pacienți adulți cu artrită psoriazică activă (≥ 3 articulații tumefiate și ≥ 3 articulații sensibile) în pofida terapiei cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau cu MARMB. Pacienții din acest studiu erau diagnosticați cu artrită psoriazică de cel puțin 6 luni și aveau cel puțin boală psoriazică ușoară. Au fost înrolați pacienți aparținând fiecărui subtip de artrită psoriazică, inclusiv cu artrită poliarticulară fără noduli reumatoizi (43%), artrită periferică asimetrică (30%), artrită distală a articulațiilor interfalangiene (15%), spondilită cu artrită periferică (11%) și artrită mutilantă (1%). Nu au fost permise tratamente anterioare cu un anti-TNF. Simponi sau placebo au fost administrate subcutanat la intervale de 4 săptămâni. Pacienții au fost randomizați și li s-a administrat placebo, Simponi 50 mg sau Simponi 100 mg. La pacienții cărora li s-a administrat placebo, s-a modificat tratamentul administrându-se Simponi 50 mg după săptămâna 24. Pacienții au intrat într-o extensie de tip deschis pe termen lung la săptămâna 52. Aproximativ 48% dintre pacienți au continuat tratamentul cu doze stabile de metotrexat (≤ 25 mg pe săptămână). Criteriile finale principale asociate au fost reprezentate de procentul de pacienți la care s-a obținut un răspuns ACR 20 la săptămâna 14 și modificarea față de valoarea inițială a scorului vdH-S total modificat pentru APs în săptămâna 24.

În general, nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în măsurătorile de eficacitate între grupurile cu Simponi în doză de 50 mg și 100 mg în cursul săptămânii 104. Conform design-ului studiului, este posibil ca pacienții înrolați în extensia de studiu pe termen lung să fi schimbat dozele de Simponi de 50 mg cu cele de 100 mg conform deciziei medicului.

*Semne și simptome*
Rezultatele cheie pentru doza de 50 mg la săptămânile 14 și 24 sunt prezentate în Tabelul 6 și sunt descrise mai jos.

**Tabelul 6**
**Rezultatele cheie de eficacitate din GO-REVEAL**

| | Placebo | Simponi 50 mg* |
|---|---|---|
| N[a] | 113 | 146 |
| **Pacienți care au răspuns la tratament, % dintre pacienți** | | |
| **ACR 20** | | |
| Săptămâna 14 | **9%** | **51%** |
| Săptămâna 24 | 12% | 52% |
| **ACR 50** | | |
| Săptămâna 14 | 2% | 30% |
| Săptămâna 24 | 4% | 32% |
| **ACR 70** | | |
| Săptămâna 14 | 1% | 12% |
| Săptămâna 24 | 1% | 19% |
| **PASI[b] 75[c]** | | |
| Săptămâna 14 | 3% | 40% |
| Săptămâna 24 | 1% | 56% |

* $p < 0,05$ pentru toate comparațiile;

[a] N reflectă pacienții randomizați; numărul real de pacienți care au putut fi evaluați pentru fiecare criteriu final poate varia în funcție de momentul evaluării

[b] *Indicele de suprafață și severitate ale psoriazisului*

[c] Bazat pe subgrupul de pacienți cu ≥ 3% afectare inițială a BSA, 79 pacienți (69,9%) în grupul cu placebo și 109 (74,3%) în grupul cu Simponi 50 mg.

Răspunsurile au fost observate la prima evaluare (săptămâna 4) după administrarea inițială a Simponi. Răspunsuri ACR 20 similare în săptămâna 14 s-au observat la pacienții subtipuri ale APs cu artrită poliarticulară fără noduli reumatoizi și la cei cu artrită periferică asimetrică. Numărul de pacienți cu alte subtipuri de artrită psoriazică a fost prea mic pentru a permite evaluări ale semnificației. Răspunsurile observate în grupurile tratate cu Simponi au fost similare indiferent dacă pacienților li s-a

administrat sau nu metotrexat concomitent. Dintre cei 146 pacienţi randomizaţi la Simponi 50 mg, 70 au mai rămas pe acest tratament la săptămâna 104. Dintre aceşti 70 pacienţi, 64, 46 şi respectiv 31 pacienţi au avut un răspuns ACR 20/50/70. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu și trataţi cu Simponi au fost observate rate similare de răspunsuri ACR 20/50/70 din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

De asemenea, s-au observat răspunsuri semnificative statistic în DAS28 la săptămânile 14 şi 24 ($p < 0,05$).

La săptămâna 24, în cazul pacienţilor trataţi cu Simponi, s-au constatat îmbunătăţiri ale parametrilor de activitate periferică tipice pentru artrita psoriazică (de exemplu numărul articulaţiilor tumefiate, numărul articulaţiilor dureroase/sensibile, dactilita şi entezita). Tratamentul cu Simponi a determinat o îmbunătăţire semnificativă a funcţiei fizice evaluate prin HAQ DI, precum şi la îmbunătăţiri semnificative ale calităţii vieţii legate de starea de sănătate, determinată prin componentele fizice şi mentale ale scorurilor SF-36. Dintre pacienţii care au rămas pe tratamentul cu Simponi, tratament la care au fost randomizaţi la începutul studiului, răspunsurile DAS28 şi HAQ DI s-au menţinut până la săptămâna 104. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu și trataţi cu Simponi, răspunsurile DAS28 și HAQ DI au fost similare din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

*Evaluarea răspunsului prin examinarea radiografică*
Afectarea structurală atât la nivelul mâinilor cât şi la nivelul picioarelor a fost evaluată radiografic prin modificarea faţă de valoarea iniţială în scorul vdH-S, modificat pentru APs prin adăugarea articulaţiilor interfalangiene distale ale mâinii (AIFD).

Tratamentul cu Simponi 50 mg scade rata de progresie a afectării articulaţiei distale comparativ cu tratamentul cu placebo la săptămâna 24 fiind măsurată ca modificarea faţă de valoarea iniţială în Scorul total vdH-S modificat (media ± scorul DS a fost 0,27 ± 1,3 la grupul placebo comparativ cu -0,16 ± 1,3 la grupul Simponi; $p = 0,011$). Dintre cei 146 pacienţi care au fost randomizaţi la Simponi 50 mg, la 126 pacienţi au fost disponibile imagini radiografice la săptămâna 52, dintre care 77% nu au prezentat nicio progresie comparativ cu imaginile iniţiale. La săptămâna 104, au fost disponibile imagini radiografice pentru 114 pacienţi, şi 77% nu au prezentat nicio progresie faţă de imaginile iniţiale. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu și trataţi cu Simponi, au fost observate rate similare ale pacienților care nu au prezentat niciun progres de la valoarea inițială din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

*Colita ulcerativă la copii și adolescenți*
Siguranța și eficacitatea Simponi au fost evaluate într-un studiu de fază III, multicentric, în regim deschis (PURSUIT 2), conceput pentru a înrola copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani, cu colită ulcerativă activă, aflată în stadii moderate până la severe, definită ca având un scor Mayo complet la momentul inițial între 6 și 12, inclusiv cu subscor endoscopic ≥ 2. Copiii cu expunere anterioară la agenți anti-TNF-α nu au fost eligibili pentru participare. Majorității celor 69 de participanți (97,1%) li se administrau medicamente pentru CU (corticosteroizi, imunomodulatoare și/sau 5-ASA); la 52,2% dintre participanți se administrau corticosteroizi, iar la 88,4% se administra 5-ASA pe cale orală. Vârsta medie a participanților a fost de 13,4 ani (interval 4-17). 53,6% (37) dintre participanți erau de sex feminin. Greutatea corporală medie a fost de 52,4 kg (interval 16-107). Caracteristicile inițiale ale bolii pentru populația totală la care s-a administrat golimumab erau reprezentative pentru copiii și adolescenții cu UC activă, aflată în stadii moderate până la severe.

În faza de inducție (din săptămâna 0 până la săptămâna 6), copiilor li s-a administrat golimumab subcutanat în funcție de greutatea corporală, la săptămânile 0 și 2. Copiilor cu greutate corporală ≥45 kg li s-au administrat subcutanat doze fixe de inducție de 200 mg la săptămâna 0 și 100 mg la săptămâna 2. Copiilor cu greutate corporală <45 kg li s-au administrat doze de inducție ajustate în funcție de suprafața corporală, de 120 mg/m$^2$ subcutanat (până la maximum 200 mg) la săptămâna 0 și 60 mg/m$^2$ subcutanat (până la maximum 100 mg) la săptămâna 2. La săptămâna 6, copiii au fost evaluați din punct de vedere al eficacității și siguranței.

În faza de întreținere (din săptămâna 6 până la săptămâna 54), copiilor care prezentau răspuns clinic la golimumab (o scădere față de valoarea inițială a scorului Mayo complet cu ≥30% și ≥3 puncte, cu o scădere față de valoarea inițială a subscorului de sângerare rectală cu ≥1 sau un subscor de sângerare rectală de 0 sau 1, utilizând valoarea locală a subscorului endoscopic) li s-a administrat în continuare golimumab subcutanat în doza de 100 mg (copiii cu greutatea corporală ≥45 kg) sau 60 mg/m$^2$ (copiii cu greutatea corporală <45 kg), la fiecare 4 săptămâni, până la săptămâna 50. În cazul copiilor fără răspuns clinic la săptămâna 6, s-ar fi putut administra doze suplimentare la săptămânile 6 și 10, urmate de o evaluare a răspunsului la săptămâna 14 pentru a stabili dacă copiii vor continua tratamentul cu golimumab, la fiecare 4 săptămâni, până la săptămâna 50. Dintre cei 41 de copii care au intrat în faza de întreținere, 39 de copii au rămas în studiu la săptămâna 54 (li s-a făcut o evaluare a eficacității pe baza scorului Mayo complet).

Criteriul final de evaluare principal legat de remisiunea clinică, măsurat prin scorul Mayo, a fost definit ca un scor Mayo ≤2 puncte, fără niciun subscor individual >1 (pe baza subscorului endoscopic Mayo stabilit de medicul care a efectuat endoscopia la nivel local). În total, 22 (31,9%) dintre copii au prezentat remisiune clinică la săptămâna 6. La săptămâna 54, 31,7% dintre pacienții care au prezentat răspuns clinic la săptămâna 6 se aflau în remisiune clinică.

**Tabelul 7**
**Rezultate cheie privind eficacitatea din PURSUIT 2 – Inducție și PURSUIT 2 – Întreținere**

| **PURSUIT 2 - Inducție** | |
|---|---|
| **Criteriu final de evaluare principal** | **Simponi N=69** |
| Pacienți în remisiune clinică, evaluați conform scorului Mayo la săptămâna 6[a] | 22 (31,9%) |
| **Criterii finale de evaluare secundare majore** | |
| Pacienți cu răspuns clinic la săptămâna 6[b] | 39 (56,5%) |
| Pacienți cu vindecare endoscopică la săptămâna 6[c] | 28 (40,6%) |
| **PURSUIT 2 - Întreținere** | |
| **Criterii finale de evaluare secundare majore** | **Simponi N=41** |
| Pacienți în remisiune clinică la săptămâna 54, conform evaluării pe baza scorului Mayo[a,e] | 13 (31,7%) |
| Pacienți cu vindecare endoscopică la săptămâna 54[c] | 15 (36,6%) |
| Pacienți în remisiune clinică la săptămâna 54, conform evaluării pe baza scorului Mayo, pentru participanții care se află în remisiune clinică la săptămâna 6[a,d,e] | 12 (54,5%) |

N = număr de pacienți

[a] Remisiunea clinică este definită printr-un scor Mayo ≤2 puncte, fără subscor individual >1.

[b] Răspunsul clinic este definit ca o scădere a scorului Mayo, față de valoarea inițială, cu ≥30% și ≥3 puncte, cu o scădere față de valoarea inițială a subscorului de sângerare rectală cu ≥1 sau un subscor de sângerare rectală de 0 sau 1.

[c] Vindecarea endoscopică este definită printr-un subscor endoscopic de 0 sau 1 pe baza endoscopiei efectuate la nivel local.

[d] Numitorul este reprezentat de pacienții care se aflau în remisiune clinică la săptămâna 6.

[e] Pacienții cărora le lipsea scorul endoscopic la săptămâna 54 au fost considerați ca nefiind în remisiune clinică.

*Colita ulcerativă la adulți*
Eficacitatea Simponi a fost evaluată în două studii clinice randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, la pacienții adulți.

Studiul de inducție (PURSUIT- Inducție) a evaluat pacienții care prezentau colită ulcerativă activă, în stadii moderate până la severe (scor Mayo 6 până la 12; subscor endoscopic ≥2), care au prezentat răspuns inadecvat sau au eșuat în a tolera terapiile conventionale sau au fost dependenți de corticosteroizi. În partea de studiu pentru confirmarea dozei, 761 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra subcutanat fie Simponi 400 mg la săptămâna 0 și 200 mg la săptămâna 2, fie Simponi

200 mg la săptămâna 0 și 100 mg la săptămâna 2, fie placebo la săptămânile 0 și 2. Au fost permise doze stabile concomitente de aminosalicilați, corticosteroizi și/sau imunomodulatoare cu administrare orală. Eficacitatea Simponi până la săptămâna 6 a fost evaluată în acest studiu.

Rezultatele studiului de întreținere (PURSUIT- Întreținere) s-au bazat pe evaluarea a 456 de pacienți care au obținut răspuns clinic anterior în studiul de inducție cu Simponi. Pacienţii au fost randomizaţi pentru a li se administra subcutanat Simponi 50 mg, Simponi 100 mg sau placebo, la intervale de 4 săptămâni. A fost permisă administrarea concomitentă de doze stabile de aminosalicilaţi și/sau imunomodulatoare, pe cale orală. Corticosteroizii urmau să fie întrerupți progresiv la începutul studiului de întreținere. Eficacitatea Simponi până la săptămâna 54 a fost evaluată în acest studiu. Pacienții care au finalizat studiul de întreținere până la săptămâna 54 au continuat tratamentul într-o extensie de studiu, cu evaluarea eficacității până la săptămâna 216. Evaluarea eficacității în extensia de studiu s-a bazat pe modificările în utilizarea corticosteroizilor, evaluarea medicală globală (EMG) a activității bolii și îmbunătățirea calității vieții măsurată prin chestionarul pentru boala inflamatorie intestinală (CBII).

**Tabelul 8**
**Rezultatele cheie privind eficacitatea din PURSUIT - Inducție și PURSUIT - Întreținere**

| **PURSUIT - Inducție** | | | |
|---|---|---|---|
| | **Placebo** N = 251 | **Simponi 200/100 mg** N = 253 | |
| **Procent de pacienți** | | | |
| Pacienți care prezintă răspuns clinic la săptămâna 6[a] | 30% | 51%** | |
| Pacienți în remisiune clinică la săptămâna 6[b] | 6% | 18%** | |
| Pacienți cu vindecarea mucoasei la săptămâna 6[c] | 29% | 42%* | |
| **PURSUIT - Întreținere** | | | |
| | **Placebo[d]** N = 154 | **Simponi 50 mg** N = 151 | **Simponi 100 mg** N = 151 |
| **Procent de pacienți** | | | |
| Menținerea răspunsului (pacienți care prezintă răspuns clinic până la săptămâna 54)[e] | 31% | 47%* | 50%** |
| Remisiune susținută (pacienți cu remisiune clinică atât la săptămâna 30 cât și la săptămâna 54)[f] | 16% | 23%[g] | 28%* |

N = număr de pacienți
** $p \leq 0,001$
* $p \leq 0,01$
[a] Definit ca o scădere față de valoarea inițială a scorului Mayo cu ≥ 30% și ≥ 3 puncte, însoțită de o scădere a subscorului de sângerare rectală de ≥ 1 sau un subscor de sângerare rectală de 0 sau 1.
[b] Definit ca un scor Mayo ≤ 2 puncte, cu niciun subscor individual >1.
[c] Definit ca 0 sau 1 pe baza subscorul endoscopic al scorului Mayo.
[d] Doar inducție cu Simponi.
[e] Pacienții au fost evaluați pentru activitatea bolii CU în funcție de scorul Mayo parțial la fiecare 4 săptămâni (pierderea răspunsului a fost confirmată prin endoscopie). Prin urmare, un pacient care a menținut răspunsul a fost într-o stare de răspuns clinic continuu, la fiecare evaluare, până la săptămâna 54.
[f] Un pacient a trebuit să fie în remisiune atât la săptămâna 30 cât și la săptămâna 54 (fără a demonstra o pierdere a răspunsului în orice moment până la săptămâna 54) pentru a obține remisiune durabilă.
[g] La pacienții cu greutate corporală mai mică de 80 kg, un procent mai mare din pacienții care au primit Simponi 50 mg ca tratament de întreținere au obținut remisiune clinică susținută, comparativ cu cei care au primit placebo.

Mai mulți pacienți tratați cu Simponi au demonstrat vindecarea susținută a mucoasei (pacienți care prezintă vindecarea mucoasei atât la săptămâna 30 cât și la săptămâna 54) în grupul cu 50 mg (42%, p nominal <0,05) și în grupul cu 100 mg (42%, p <0,005) comparativ cu pacienții din grupul cu placebo (27%).

Din cei 54% dintre pacienții (247/456) cărora li s-au administrat concomitent corticosteroizi la începutul PURSUIT-Întreținere, proporția de pacienți care au menținut răspunsul clinic până la

săptămâna 54 și nu li se administrau concomitent corticosteroizi la săptămâna 54 a fost mai mare la grupul cu 50 mg (38%, 30/78) și grupul cu 100 mg (30%, 25/82), comparativ cu grupul cu placebo (21%, 18/87). Proporția de pacienți care au eliminat corticosteroizii până la săptămâna 54 a fost mai mare în grupul cu 50 mg (41%, 32/78) și grupul cu 100 mg (33%, 27/82), comparativ cu grupul cu placebo (22%, 19/87). Dintre pacienții care au fost incluși în extensia de studiu, proporția subiecților cărora nu li s-au administrat corticosteroizi s-a menținut, în general, până la săptămâna 216.

Pacienților care nu au obținut un răspuns clinic la săptămâna 6 în studiul PURSUIT-Inducție, li s-a administrat Simponi 100 mg la fiecare 4 săptămâni în studiul PURSUIT-Întreținere. La săptămâna 14, 28% dintre acești pacienți au obținut un răspuns definit prin scorul Mayo parțial (a scăzut cu ≥3 puncte comparativ cu valoarea de la începutul inducției). La săptămâna 54, rezultatele clinice observate la acești pacienți au fost similare cu rezultatele clinice raportate pentru pacienții care au obținut un răspuns clinic la săptămâna 6.

La săptămâna 6, Simponi a îmbunătățit semnificativ calitatea vieții, măsurată prin modificarea față de valoarea inițială a unei măsuri specifice bolii, CBII (chestionar pentru boala inflamatorie intestinală). În cazul pacienților cărora li s-a administrat tratament de întreținere cu Simponi, îmbunătățirea calității vieții măsurată prin CBII s-a menținut până la săptămâna 54.

Aproximativ 63% dintre pacienții cărora li s-a administrat Simponi la începutul extensiei de studiu (săptămâna 56) au continuat tratamentul până la finalizarea studiului (ultima administrare de golimumab la săptămâna 212).

Imunogenitate

De-a lungul studiilor de fază III referitoare la poliartrita reumatoidă, artrită psoriazică şi spondilită anchilozantă, până în săptămâna 52 au fost detectaţi anticorpi împotriva golimumab prin metoda imunoenzimatică (EIA) la 5% (105/2062) dintre pacienţii trataţi cu golimumab, iar acolo unde au fost testări, aproape toţi anticorpii au fost neutralizanţi *in vitro*. În cazul tuturor indicaţiilor reumatologice s-au înregistrat rate similare. Pacienţii trataţi concomitent cu MTX au dezvoltat anticorpi la golimumab într-un procent mai mic decât cei cărora nu li s-a administrat MTX (aproximativ 3% [41/1235] comparativ cu respectiv 8% [64/827]).

În SpAax-nr anticorpii împotriva golimumab au fost detectați prin metoda EIA la 7% (14/193) dintre pacienții tratați cu golimumab până la săptămâna 52.

În studiile clinice de fază II și III referitoare la colita ulcerativă, până în săptămâna 54, anticorpii împotriva golimumab au fost detectați prin metoda EIA la 3% (26/946) dintre pacienții tratați cu golimumab. *In vitro*, șaizeci și opt la sută (21/31) dintre pacienții cu anticorpi pozitivi au avut anticorpi de neutralizare. Tratamentul concomitent cu imunomodulatori (azatioprină, 6-mercaptopurină sau MTX) a dus la scăderea proporției de pacienți cu anticorpi la golimumab comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat golimumab fără imunomodulatori (respectiv 1% (4/308) comparativ cu 3% (22/638)). Dintre pacienţii care au continuat extensia de studiu şi au avut probe evaluabile până la săptămâna 228, anticorpii împotriva golimumab au fost detectaţi la 4% (23/604) dintre pacienţii trataţi cu golimumab. *In vitro,* optzeci și doi la sută (18/22) dintre pacienţii cu anticorpi pozitivi au avut anticorpi de neutralizare.

În studiul referitor la AJIp a fost utilizată o metodă EIA de evaluare a toleranței la medicament pentru detectarea anticorpilor la golimumab. Datorită sensibilității mai mari și a toleranței îmbunătățite la medicament, era de așteptat să fie detectată o incidență mai mare a anticorpilor la golimumab prin metoda EIA de evaluare a toleranței la medicament comparativ cu metoda EIA. În studiul de fază III pentru AJIp, până în săptămâna 48, anticorpii împotriva golimumab au fost detectați prin metoda EIA de evaluare a toleranței la medicament la 40% (69/172) dintre copiii tratați cu golimumab, din care majoritatea a avut un titru mai mic de 1:1000. Un efect asupra concentrațiilor serice de golimumab a fost observat la titruri > 1:100, în timp ce un efect asupra eficacității nu a fost observat până la titruri > 1:1000, cu toate că numărul copiilor cu titruri > 1:1000 a fost mic (N = 8). Dintre copiii care au fost testați pozitiv pentru anticorpi împotriva golimumab, 39% (25/65) au avut anticorpi de neutralizare. Incidența mai mare a anticorpilor detectați prin metoda EIA de evaluare a toleranței la

medicament, nu a avut un impact aparent asupra concentrațiilor medicamentului, a eficacității și siguranței, deoarece aceștia au fost în principal anticorpi cu titru mic, și, prin urmare, nu reprezintă niciun nou semnal de siguranță.

Prezenţa anticorpilor pentru golimumab poate creşte riscul de a avea reacţii la locul injectării (vezi pct. 4.8). Datorită numărului mic de pacienţi pozitivi pentru anticorpi împotriva golimumab, nu se pot trage concluzii clare asupra relaţiei dintre anticorpii împotriva golimumab şi eficacitatea clinică sau măsurile de siguranţă.

Deoarece analizele de imunogenitate sunt specifice fiecărui medicament şi test, comparaţia cu incidenţa anticorpilor apăruţi în cazul altor medicamente nu este adecvată.

În studiul de fază III privind CU la copii și adolescenți, 22% (15/69) dintre pacienții cu tratament cu Simponi au prezentat anticorpi împotriva golimumab până la ultima vizită de siguranță, detectați prin metodă EIA de evaluare a toleranței la medicament. Majoritatea pacienților cu anticorpi prezentau titruri scăzute de anticorpi. Incidența anticorpilor împotriva golimumab a fost comparabilă între pacienții copii și adolescenți și adulți cu CU. Pacienții cu CU, care au dezvoltat anticorpi împotriva golimumab, au prezentat, în general, concentrații serice minime de golimumab la starea de echilibru mai scăzute.

## 5.2 Proprietăţi farmacocinetice

*Absorbţie*
După o singură administrare subcutanată a golimumab la subiecţi sănătoşi sau la pacienţi cu poliartrită reumatoidă, intervalul mediu până la atingerea concentraţiilor serice maxime ($T_{max}$) a fost cuprins între 2 şi 6 zile. O injecţie subcutanată cu 50 mg golimumab la subiecţi sănătoşi a atins o valoare medie a concentraţiei plasmatice maxime ± deviaţia standard ($C_{max}$) de 3,1 ± 1,4 μg/ml.

După o singură administrare subcutanată a unei injecţii cu 100 mg, absorbţia de golimumab a fost similară la nivelul părţii superioare a braţului, a abdomenului şi a coAPsei cu o biodisponibilitate absolută medie de 51%. Se aşteaptă ca biodisponibilitatea absolută a golimumab în doză de 50 mg sau 200 mg să fie similară, deoarece golimumabul prezintă o farmacocinetică aproximativ proporţională cu doza după administrare subcutanată.

*Distribuţie*
După o singură administrare intravenoasă, volumul mediu de distribuţie a fost 115 ± 19 ml/kg.

*Eliminare*
Clearance-ul sistemic al golimumabului a fost estimat a fi 6,9 ± 2,0 ml/zi şi kg. Valoarea timpului de înjumătăţire plasmatică prin eliminare a fost estimată la aproximativ 12 ± 3 zile la subiecţii sănătoşi, iar la pacienţii cu PR, APs, SA sau CU s-au observat valori similare.

Atunci când golimumab 50 mg a fost administrat subcutanat pacienţilor cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică sau spondilită anchilozantă la intervale de 4 săptămâni, concentraţiile serice au atins valorile de echilibru în săptămâna 12. Când s-a folosit concomitent MTX, tratamentul cu 50 mg golimumab subcutanat la intervale de 4 săptămâni a dus la atingerea unei valori medii a concentraţiei serice minime la starea de echilibru (± deviaţia standard) de aproximativ 0,6 ± 0,4 μg/ml la pacienţii cu poliartrită reumatoidă activă în pofida terapiei cu MTX, de aproximativ 0,5 ± 0,4 μg/ml la pacienţii cu artrită psoriazică activă şi de aproximativ 0,8 ± 0,4 μg/ml la pacienţii cu spondilită anchilozantă. Valorile medii ale concentraţiilor serice ale golimumab la starea de echilibru, la pacienții cu SpAax-nr, au fost similare cu cele observate la pacienții cu SA după administrarea subcutanată de golimumab 50 mg la intervale de 4 săptămâni.

Pacienţii cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică sau spondilită anchilozantă cărora nu li s-a administrat concomitent MTX au avut concentraţii minime la starea de echilibru ale golimumabului cu aproximativ 30% mai mici decât cei care au fost trataţi cu golimumab şi MTX. La un număr limitat de pacienţi cu poliartrită reumatoidă trataţi pentru o perioadă de peste 6 luni cu golimumab subcutanat,

asocierea tratamentului cu MTX a scăzut clearance-ul aparent al golimumabului cu 36%. Totuşi, analiza farmacocineticii populaţionale a arătat că utilizarea în asociere a AINS, corticosteroizilor orali sau a sulfasalazinei, nu a influenţat clearance-ul aparent al golimumabului.

După doze de inducţie de 200 mg și 100 mg golimumab la săptămâna 0 şi 2, respectiv, şi doze de întreţinere de 50 mg sau 100 mg golimumab subcutanat la fiecare 4 săptămâni după aceea la pacienţii cu CU, concentraţiile plasmatice de golimumab au atins starea de echilibru la aproximativ 14 săptămâni după începerea terapiei. Tratamentul cu golimumab 50 mg sau 100 mg subcutanat la fiecare 4 săptămâni pe parcursul întreținerii a dus la starea de echilibru la concentrații plasmatice medii de aproximativ 0,9 ± 0,5 μg/ml și respectiv 1,8 ± 1,1 μg/ml.

La pacienţii cu CU trataţi cu golimumab 50 mg sau 100 mg subcutanat la fiecare 4 săptămâni, utilizarea concomitentă de imunomodulatori nu a avut un efect substanțial asupra stării de echilibru ale concentrațiilor de golimumab.

Pacienţii care au dezvoltat anticorpi la golimumab au avut, în general, valori mici ale concentraţiilor minime de golimumab la starea de echilibru (vezi pct. 5.1).

*Linearitate*
După administrarea unei singure doze intravenoase, golimumab a prezentat o farmacocinetică aproximativ proporţională cu doza la pacienţii cu PR într-un interval de doze de 0,1 până la 10,0 mg/kg. După o singură doză s.c. la subiecţii sănătoşi a fost observată de asemenea o farmacocinetică aproximativ proporțională cu doza, pentru un interval de doze de la 50 mg la 400 mg.

*Efectele greutăţii corporale asupra farmacocineticii*
A existat o tendinţă către un clearance aparent mai mare în cazul pacienţilor cu greutate corporală crescută (vezi pct. 4.2).

*Copii și adolescenți*
Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară
Farmacocinetica golimumab a fost determinată la 173 copii și adolescenți cu AJIp având vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani. În studiul referitor la AJIp, copiii și adolescenții cărora li s-a administrat golimumab 30 mg/m$^2$ (maxim 50 mg) subcutanat la fiecare 4 săptămâni, valoarea mediană la starea de echilibru a concentrațiilor de golimumab a fost similară între diferitele grupe de vârstă și a fost, de asemenea, similară sau ușor mai mare comparativ cu cea observată la pacienții adulți cu AR cărora li s-a administrat 50 mg golimumab la fiecare 4 săptămâni.

Modelarea și simularea populațională farmacocinetică/farmacodinamică la copiii și adolescenții cu AJIp au confirmat relația dintre expunerea serică la golimumab și eficacitatea clinică și susțin schema de administrare a golimumab 30 mg/m$^2$ la fiecare 4 săptămâni la copii și adolescenți cu AJIp.

Colită ulcerativă
Farmacocinetica golimumab a fost similară între pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți cu colită ulcerativă. Farmacocinetica populațională a confirmat că schema recomandată de administrare a dozelor pentru Simponi a avut ca rezultat o expunere serică la golimumab similară sau ușor mai ridicată la pacienții copii și adolescenți, comparativ cu pacienții adulți, în cadrul întregului interval de greutate corporală.

## 5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate şi toxicitatea asupra funcţiei de reproducere şi asupra dezvoltării.

Nu s-au desfăşurat studii de mutagenitate, de fertilitate la animale sau studii de carcinogenitate pe termen lung, cu golimumab.

Într-un studiu privind fertilitatea şi funcţia generală de reproducere la şoareci, care a folosit un anticorp analog care inhibă selectiv activitatea TNF-α la aceste animale, numărul animalelor gestante a fost scăzut. Nu se ştie dacă această constatare s-a datorat efectelor asupra masculilor şi/sau femelelor. Într-un studiu de toxicitate asupra dezvoltării efectuat la şoareci după administrarea aceluiaşi anticorp analog şi la maimuţe cynomolgus, cu golimumab, nu s-au demonstrat toxicitate maternă, embriotoxicitate sau teratogenitate.

## 6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienţilor

Sorbitol (E420)
Histidină
Clorhidrat de histidină monohidrat
Polisorbat 80 (E433)
Apă pentru preparate injectabile.

### 6.2 Incompatibilităţi

În lipsa studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

### 6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).
A nu se congela.
A se ţine stiloul injector (pen-ul) preumplut în cutie pentru a fi protejat de lumină.
Simponi poate fi păstrat la temperaturi de până la maxim 25 °C pentru o singură perioadă de până la 30 zile, dar fără a depăși data de expirare originală inscripționată pe cutie. Noua dată de expirare trebuie scrisă pe cutie (până la 30 zile de la data scoaterii din frigider).

După ce Simponi a fost păstrat la temperatura camerei, acesta nu trebuie reintrodus în frigider. Dacă nu este utilizat în decursul a 30 zile de păstrare la temperatura camerei, Simponi trebuie aruncat.

### 6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

<u>Simponi 45 mg/0,45 ml soluţie injectabilă</u>
0,45 ml soluție într-o seringă preumplută (din sticlă de tip 1) cu un ac fixat (din oţel inoxidabil) şi cu un capac protector pentru ac (cauciuc care conţine latex) într-un stilou injector (pen) preumplut. Fiecare stilou injector (pen) preumplut poate elibera 0,1 ml până la 0,45 ml în trepte de 0,05 ml.
Ambalaj cu 1 stilou injector (pen) preumplut.

### 6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Simponi este disponibil într-un stilou injector (pen) preumplut pentru utilizare unică. Fiecare ambalaj include instrucţiuni de utilizare care descriu în totalitate folosirea stiloului injector (pen-ului) preumplut. După ce stilou injector (pen-ul) preumplut este scos din frigider, acesta trebuie lăsat timp de 30 de minute să ajungă la temperatura camerei, înainte de injectarea Simponi. Stiloul injector (pen-ul) preumplut nu trebuie agitat.

Soluţia este limpede sau uşor opalescentă, incoloră până la gălbui deschis şi poate conţine câteva particule proteice mici, translucide sau albe. Acest aspect nu este neobişnuit pentru soluţiile care

conţin proteine. Simponi nu trebuie utilizat dacă soluţia prezintă modificări de culoare, este tulbure sau conţine particule străine vizibile.

În ambalaj sunt incluse instrucţiuni detaliate privind prepararea şi administrarea Simponi în stilou injector (pen) preumplut.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## 7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

## 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/09/546/009 1 stilou injector (pen) preumplut

## 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 1 octombrie 2009
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 19 iunie 2014

## 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Simponi 50 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

## 2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

O seringă preumplută a 0,5 ml conţine golimumab* 50 mg.

* Anticorp monoclonal umanizat de tip IgG1κ produs într-o linie celulară hibridom murină prin tehnologie ADN recombinant.

Excipienți cu efect cunoscut
Fiecare seringă preumplută conţine 20,5 mg sorbitol (E420) per doză de 50 mg.
Fiecare seringă preumplută conţine 0,075 mg polisorbat 80 (E433) per doză de 50 mg

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie injectabilă (injecţie)

Soluţia este limpede până la uşor opalescentă, incoloră până la gălbui deschis.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicaţii terapeutice

Poliartrita reumatoidă (PR)
Simponi, în asociere cu metotrexat (MTX), este recomandat în:
- tratamentul poliartritei reumatoide active aflate în stadii moderate până la severe, la adulţi la care răspunsul la tratamentul cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB), inclusiv metotrexat, a fost inadecvat.
- tratamentul poliartritei reumatoide active aflate în stadii severe, la adulţi care nu au fost trataţi anterior cu MTX.

S-a demonstrat faptul că Simponi, în combinaţie cu MTX, reduce rata de progresie a leziunilor distructive de la nivel articular, conform determinărilor radiologice, şi că ameliorează capacitatea fizică.

Artrita juvenilă idiopatică
*Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară (AJIp)*
Simponi administrat în asociere cu MTX este indicat pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice poliarticulare la copii cu vârsta de 2 ani și peste, care au prezentat răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX.

Artrita psoriazică (APs)
Simponi, administrat singur sau în asociere cu MTX, este recomandat în tratamentul artritei psoriazice active şi progresive, la adulţii la care răspunsul la tratamentul anterior cu MARMB a fost inadecvat. S-a demonstrat că Simponi determină scăderea progresiei afectării articulaţiilor extremităţilor, măsurată prin metode radiologice, la pacienţi cu subtipurile poliarticulare simetrice ale afecţiunii (vezi pct. 5.1) şi ameliorează capacitatea fizică.

Spondilartrita axială
*Spondilita anchilozantă (SA)*
Simponi este recomandat în tratamentul spondilitei anchilozante active, aflată în stadii severe, la adulţii care au avut un răspuns inadecvat la terapia convenţională.

*Spondilartrita axială non-radiografică (SpAax-nr)*
Simponi este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu spondilartrită axială activă severă non-radiografică, cu semne obiective de inflamație, așa cum indică valorile crescute ale proteinei C reactive (PCR) și/sau rezonanța magnetică nucleară (RMN), care au prezentat un răspuns inadecvat sau intoleranță la medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Colita ulcerativă (CU)
Simponi este recomandat în tratamentul colitei ulcerative active, aflată în stadii moderate până la severe, la pacienții adulți care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia convenţională incluzând corticosteroizi și 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA), ori care prezintă intoleranță sau contraindicații pentru astfel de tratament.

Colită ulcerativă la copii și adolescenți (CUp)
Simponi este indicat pentru tratamentul colitei ulcerative active, aflată în stadii moderate până la severe, la copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani și peste, cu greutate corporală de cel puțin 15 kg, care au prezentat răspuns inadecvat la tratamentul convențional, inclusiv corticosteroizi și 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA) sau care prezintă intoleranță sau contraindicații medicale pentru astfel de tratamente.

## 4.2 Doze şi mod de administrare

Tratamentul trebuie iniţiat şi supravegheat de către medici specializaţi, cu experienţă în diagnosticul şi tratamentul poliartritei reumatoide, artritei juvenile idiopatice poliarticulare, artritei psoriazice, spondilitei anchilozante, spondilartritei axiale non-radiografice sau colitei ulcerative. Pacienţii trataţi cu Simponi trebuie să primească Cardul Pacientului.

Doze

*Poliartrita reumatoidă*
Simponi 50 mg administrat o dată pe lună, în aceeaşi dată a fiecărei luni.
Simponi trebuie administrat concomitent cu MTX.

*Artrita psoriazică, spondilita anchilozantă sau spondilartrita axială non-radiografică*
Simponi 50 mg administrat o dată pe lună, în aceeaşi dată a fiecărei luni.

Pentru toate indicațiile de mai sus, datele disponibile sugerează că răspunsul clinic se obţine de obicei între 12 și 14 săptămâni de tratament (după 3-4 doze). Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată în cazul pacienţilor la care nu se observă semnele unui beneficiu terapeutic în acest interval.

Pacienţi cu greutate corporală mai mare de 100 kg
Pentru toate indicațiile de mai sus, la pacienţii cu PR, APs, SA sau SpAax-nr a căror greutate corporală depăşeşte 100 kg şi la care nu se obţine un răspuns clinic adecvat după 3 sau 4 doze, poate fi luată în considerare creşterea dozei de golimumab la 100 mg o dată pe lună, ţinând cont de riscul crescut pentru anumite reacţii adverse grave în cazul dozei de 100 mg comparativ cu cel al dozei de 50 mg (vezi pct. 4.8). Continuarea tratamentului trebuie evaluată în cazul pacienţilor la care nu se observă semnele unui beneficiu terapeutic după ce li s-au administrat 3 sau 4 doze suplimentare de 100 mg.

*Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară*
Simponi 50 mg s-a administrat o dată pe lună, la aceeaşi dată în fiecare lună, pentru copii cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg. Pentru administrarea la copii cu greutatea corporală mai mică de 40 kg cu

artrită juvenilă idiopatică poliarticulară este disponibil un stilou injector (pen) preumplut a 45 mg/0,45 ml.

Datele disponibile sugerează faptul că răspunsul clinic este obţinut, de regulă, în decursul a 12 până la 14 săptămâni de tratament (după 3-4 doze). Continuarea tratamentului trebuie reevaluată la copiii care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic în această perioadă de timp.

*Colita ulcerativă la adulți*
Pacienţi cu greutate corporală mai mică de 80 kg
Simponi administrat ca o doză inițială de 200 mg, urmată de 100 mg la săptămâna 2. Pacienților care prezintă un răspuns adecvat trebuie să li se administreze 50 mg la săptămâna 6 și ulterior la fiecare 4 săptămâni. Pacienții care prezintă un răspuns inadecvat pot beneficia în continuare de administrarea a 100 mg la săptămâna 6 și ulterior la fiecare 4 săptămâni (vezi pct. 5.1).

Pacienţi cu greutate corporală mai mare sau egală cu 80 kg
Simponi administrat ca o doză inițială de 200 mg, urmată de 100 mg în a doua săptămână, apoi 100 mg la fiecare 4 săptămâni, ulterior (vezi pct. 5.1).

În timpul tratamentului de întreținere, corticosteroizii se pot întrerupe progresiv conform ghidurilor de practică medicală.

Datele disponibile sugerează că de obicei răspunsul clinic este obținut în termen de 12 – 14 săptămâni de tratament (după 4 doze). Continuarea tratamentului trebuie reevaluată în cazul pacienților care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic în această perioadă de timp.

*Colita ulcerativă la copii și adolescenți (CUp)*
Doza recomandată de Simponi pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani, cu colită ulcerativă, este în funcție de greutatea corporală (Tabelul 1). Simponi se administrează prin injecție subcutanată.

**Tabelul 1: Doza de Simponi pentru pacienții copii și adolescenți cu colită ulcerativă**

| **Greutatea corporală a pacientului** | **Doză de inducție** | **Doză de întreținere începând din săptămâna 6** | **Reducerea opțională a dozei de întreținere*** |
|---|---|---|---|
| ≥80 kg | • 200 mg la săptămâna 0 și<br>• 100 mg la săptămâna 2 | • 100 mg la fiecare patru săptămâni | Nu se aplică |
| ≥40 kg până la <80 kg | • 200 mg la săptămâna 0 și<br>• 100 mg la săptămâna 2 | • 100 mg la fiecare patru săptămâni | • 50 mg la fiecare patru săptămâni |
| ≥15 kg până la <40 kg | • 100 mg la săptămâna 0 și<br>• 50 mg la săptămâna 2 | • 50 mg la fiecare patru săptămâni | • 25 mg la fiecare patru săptămâni |

* Medicul poate lua în considerare scăderea dozei de întreținere pentru pacienții care sunt în remisiune la sau după săptămâna 54.

Pentru doze și modul de administrare a 25 mg golimumab, vezi pct. 4.2 din RCP-ul soluției injectabile în stilou injector (pen) preumplut 45 mg/0,45 ml.
Pentru doze și modul de administrare a 100 mg golimumab, vezi pct. 4.2 din RCP-ul soluției injectabile în seringă preumplută 100 mg.

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic se obține de obicei în decurs de 12 până la 14 săptămâni de tratament (după 4 doze). Continuarea terapiei trebuie reanalizată la copiii care nu prezintă semne de beneficiu terapeutic în acest interval de timp.

Omiterea unei doze
Dacă un pacient uită să îşi injecteze Simponi la data planificată, doza omisă va trebui să fie injectată imediat după ce pacientul îşi aduce aminte. Pacienţii trebuie instruiţi să nu îşi injecteze o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Doza următoare va trebui administrată conform următoarelor instrucţiuni:
- dacă administrarea a întârziat cu mai puţin de 2 săptămâni, pacientul trebuie să injecteze doza omisă şi să urmeze apoi schema terapeutică iniţială.
- dacă administrarea a întârziat cu peste 2 săptămâni, pacientul trebuie să injecteze doza omisă şi, de la data acestei injectări, trebuie stabilită o nouă schemă terapeutică.

Grupe speciale de pacienţi
*Persoane vârstnice (≥ 65 ani)*
Nu este necesară ajustarea dozelor în cazul persoanelor vârstnice.

*Insuficienţă renală şi hepatică*
Simponi nu a fost studiat la aceste grupuri de pacienţi. Nu pot fi făcute recomandări legate de doză.

*Copii şi adolescenţi*
Siguranţa şi eficacitatea administrării Simponi la pacienții cu vârsta mai mică de 18 ani pentru alte indicații decât AJIp și CUp nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.
Simponi nu are nicio utilizare relevantă la copiii cu vârsta sub 2 ani cu AJIp sau CUp.

Mod de administrare
Simponi este destinat administrării subcutanate. Dacă medicul consideră ca fiind adecvat, după un instructaj corespunzător în privinţa tehnicii administrării injectabile subcutanat, pacienţii pot să se auto-injecteze, sub supraveghere medicală dacă este necesar. Pacienţii trebuie instruiţi să injecteze întreaga cantitate de Simponi, în conformitate cu instrucţiunile detaliate pentru utilizare, prezentate în cadrul prospectului. Dacă sunt necesare injectări multiple, acestea trebuie administrate în regiuni diferite ale corpului. Fiecare seringă preumplută este destinată unei singure utilizări la un singur pacient și trebuie aruncată imediat după utilizare.

Pentru instrucţiuni privind administrarea, vezi pct. 6.6.

## 4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi enumeraţi la pct. 6.1.

Tuberculoza activă (TBC) sau alte infecţii severe cum ar fi sepsisul şi infecţiile oportuniste (vezi pct. 4.4).

Insuficienţa cardiacă moderată sau severă (clasa III/IV NYHA) (vezi pct. 4.4).

## 4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate
Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Infecţii
Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape în vederea depistării infecţiilor, inclusiv a tuberculozei, înainte, în timpul şi după tratamentul cu golimumab. Deoarece eliminarea golimumabului poate dura până la 5 luni, monitorizarea trebuie continuată în toată această perioadă. Dacă pacientul dezvoltă o infecţie gravă sau sepsis, tratamentul cu golimumab nu trebuie continuat (vezi pct. 4.3).

Golimumab nu trebuie administrat pacienţilor cu o infecţie activă şi semnificativă din punct de vedere clinic. Atunci când golimumab urmează să fie administrat pacienţilor cu infecţii cronice sau cu

antecedente de infecţii recurente, sunt necesare precauţii speciale. Pacienţii trebuie informaţi şi instruiţi să evite expunerea la potenţialii factori de risc pentru infecţii, după cum este necesar.

Pacienţii cărora li se administrează blocante ale TNF sunt mai sensibili la infecţiile grave.
În cazul pacienţilor trataţi cu golimumab au fost raportate infecţii bacteriene (inclusiv sepsis şi pneumonie), micobacteriene (inclusiv TBC), fungice invazive şi oportuniste, inclusiv cazuri letale. Unele dintre aceste infecţii grave au apărut la pacienţi trataţi concomitent cu imunosupresoare care, alături de boala lor de bază, i-ar fi putut predispune la infecţii. Pacienţii la care se înregistrează o nouă infecţie în timpul tratamentului cu golimumab, trebuie monitorizaţi îndeaproape şi trebuie evaluaţi complet în scop diagnostic. Administrarea golimumab trebuie întreruptă dacă pacientul dezvoltă o nouă infecţie gravă sau sepsis, iar terapia antimicrobiană sau antifungică adecvată trebuie iniţiată şi continuată până la obţinerea vindecării infecţiei.

În cazul pacienţilor care au locuit sau au călătorit în regiuni unde infecţiile fungice invazive cum ar fi histoplasmoza, coccidioidomicoza sau blastomicoza sunt endemice, beneficiile şi riscurile tratamentului cu golimumab trebuie evaluate cu atenţie înainte de iniţierea acestui tratament. La pacienții cu risc trataţi cu golimumab, trebuie suspectată o infecție fungică invazivă în cazul în care aceștia dezvoltă o afecțiune sistemică gravă. Dacă este posibil, diagnosticul și administrarea tratamentului antifungic empiric la acești pacienți trebuie să se facă în urma consultării cu un medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu infecții fungice invazive.

Tuberculoza
La pacienţii trataţi cu golimumab s-au raportat cazuri de tuberculoză. Trebuie subliniat faptul că în majoritatea acestor raportări tuberculoza a fost extrapulmonară şi a luat forma unei boli localizate sau diseminate.

Înainte de a începe tratamentul cu golimumab, toţi pacienţii trebuie evaluaţi, pentru depistarea tuberculozei active sau inactive (latente). Această evaluare trebuie să includă o anamneză medicală detaliată cu privire la antecedentele personale de tuberculoză sau la posibile contacte anterioare cu pacienţi cu tuberculoză şi la tratamente imunosupresoare precedente şi/sau curente. La toţi pacienţii trebuie efectuate teste de screening adecvate, cum sunt testul cutanat sau sanguin la tuberculină şi radiografia toracică (se pot aplica recomandările locale). Se recomandă ca efectuarea acestor teste să fie înregistrată în Cardul Pacientului. Se aminteşte medicilor prescriptori de riscul rezultatelor fals negative la testele cutanate cu tuberculină, în special la pacienţii cu afecţiuni severe sau imunocompromişi.

Tratamentul cu golimumab nu trebuie iniţiat dacă este depistată tuberculoza activă (vezi pct. 4.3).

Dacă se suspectează tuberculoza latentă, trebuie solicitat consultul unui medic cu experienţă în tratamentul tuberculozei. În toate situaţiile descrise mai jos, raportul beneficiu/risc al tratamentului cu golimumab trebuie evaluat foarte atent.

Dacă este diagnosticată tuberculoza inactivă (latentă), tratamentul pentru această afecţiune trebuie iniţiat cu tuberculostatice înainte de debutul tratamentului cu golimumab, conform recomandărilor locale.

La pacienţii care au factori de risc pentru tuberculoză numeroşi sau semnificativi şi la care testul pentru tuberculoză latentă a fost negativ, tratamentul tuberculostatic trebuie avut în vedere înainte de iniţierea terapiei cu golimumab. De asemenea, utilizarea tratamentului tuberculostatic trebuie avută în vedere înainte de iniţierea terapiei cu golimumab în cazul pacienţilor cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă la care nu poate fi confirmat un tratament adecvat.

Au apărut cazuri de tuberculoză activă la pacienţi aflaţi în timpul tratamentului sau după tratamentul cu golimumab pentru tuberculoză latentă. Pacienţii cărora li se administrează golimumab trebuie să fie atent monitorizaţi pentru semne şi simptome de tuberculoză activă, inclusiv pacienţii cu rezultat negativ pentru tuberculoză latentă, pacienţii aflaţi în timpul tratamentului pentru tuberculoză latentă sau pacienții care au fost trataţi anterior pentru tuberculoză.

Toţi pacienţii trebuie informaţi să se adreseze medicului la apariţia unor semne/simptome sugestive pentru tuberculoză (de exemplu tuse persistentă, caşexie sau scădere ponderală, subfebrilitate) în timpul sau după tratamentul cu golimumab.

Reactivarea hepatitei virale B
Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienţi purtători cronici ai acestui virus (adică pozitivi pentru antigenul de suprafaţă), trataţi cu un antagonist al TNF, inclusiv cu golimumab. Unele cazuri au fost letale.

Înainte de iniţierea tratamentului cu golimumab, pacienţii trebuie testaţi dacă au infecţie cu virusul hepatitic B (VHB). În cazul pacienţilor care prezintă test pozitiv la infecţia cu VHB, se recomandă consultarea cu un medic cu experienţă în tratamentul hepatitei de tip B.

Purtătorii de VHB care necesită tratament cu golimumab trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru descoperirea semnelor şi simptomelor infecţiei active cu VHB pe toată durata tratamentului şi apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia. Nu sunt disponibile date adecvate despre tratamentul pacienţilor purtători de VHB cu antivirale în asociere cu antagonişti de TNF, pentru prevenţia reactivării infecţiei cu VHB. La pacienţii la care se produce reactivarea infecţiei cu VHB, administrarea golimumab trebuie oprită şi trebuie început un tratament antiviral eficace alături de terapie de susţinere adecvată.

Neoplazii şi alte tulburări limfoproliferative
Nu se cunoaşte rolul potenţial al tratamentului cu blocante ale TNF în apariţia unor neoplazii. Pe baza cunoştinţelor actuale, nu poate fi exclusă posibilitatea de apariţie a limfoamelor, leucemiei sau a altor neoplazii la pacienţii trataţi cu antagonişti de TNF. Atunci când este luată în considerare administrarea tratamentului cu blocante de TNF la pacienţi cu antecedente de neoplazii sau continuarea tratamentului la pacienţi la care au apărut neoplazii, sunt necesare precauţii speciale.

*Neoplazia la copii şi adolescenţi*
Neoplazii, unele letale, au fost raportate la copii, adolescenţi şi adulţi tineri (cu vârsta de până la 22 de ani) trataţi cu medicamente blocante ale TNF (iniţierea tratamentului la o vârstă ≤ de 18 ani), în perioada ulterioară punerii pe piaţă. Aproximativ jumătate din aceste cazuri au fost limfoame. Alte cazuri au fost reprezentate de diverse neoplazii, inclusiv unele rare asociate de regulă cu imunosupresia. Riscul apariţiei patologiei neoplazice la copii şi adolescenţi trataţi cu medicamente blocante ale TNF nu poate fi exclus.

*Limfom şi leucemie*
În secţiunile controlate ale studiilor clinice efectuate cu toate blocantele TNF, inclusiv golimumab, s-au observat mai multe cazuri de limfoame în rândul pacienţilor cărora li s-a administrat tratament anti-TNF, faţă de cei din grupul de control. În timpul studiilor clinice de fază IIb şi III cu Simponi în PR, APs și SA, incidenţa limfomului în grupul pacienţilor trataţi cu golimumab a fost mai mare decât cea aşteptată în populaţia generală. Au fost raportate cazuri de leucemie la pacienţii trataţi cu golimumab. Există un risc crescut, cunoscut, de apariţie a limfomului şi leucemiei la pacienţii cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie veche, intens activă, ceea ce complică estimarea riscului.

După punerea pe piață au fost raportate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT) la pacienții tratați cu alte blocante TNF (vezi pct. 4.8). Acest tip rar de limfom cu celule T are o evoluție foarte agresivă și este de obicei letal. Majoritatea cazurilor au apărut la adolescenți și adulți tineri de sex masculin, aproape toate la tratament comcomitent cu azatioprină (AZA) sau 6 mercaptopurină (6-MP) pentru boli inflamatorii intestinale. Riscul potențial al asocierii de AZA sau 6 MP și golimumab trebuie să fie analizat cu atenție. Riscul de apariție a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu blocante TNF nu poate fi exclus.

*Alte neoplazii în afară de limfom*
În secţiunile controlate ale studiilor clinice de fază IIb şi III cu Simponi în PR, APs, SA şi CU, incidenţa neoplaziilor altele în afară de limfom (cu excepţia neoplaziei cutanate alta decât melanomul) a fost similară în grupul tratat cu golimumab şi în cel de control.

*Displazia de colon/carcinom*
Nu se știe dacă tratamentul cu golimumab influențează riscul de apariție a displaziei sau cancerului de colon. Toţi pacienţii care prezintă colită ulcerativă cu risc crescut de displazie sau carcinom de colon (de exemplu pacienţi cu colită ulcerativă de durată sau colangită sclerozantă primară) sau care au antecedente de displazie sau carcinom de colon trebuie investigaţi pentru evidenţierea eventualei displazii la intervale regulate înainte de tratament sau pe durata bolii. Această evaluare trebuie să includă colonoscopie și biopsie, în funcţie de recomandările locale. La pacienții cu displazie nou diagnosticată, tratați cu golimumab, trebuie evaluate cu atenție riscurile și beneficiile tratamentului pentru fiecare pacient în parte și trebuie analizat dacă este necesară continuarea tratamentului.

Într-un studiu clinic explorator, care a evaluat utilizarea golimumab la pacienţi cu astm bronşic sever persistent, au fost raportate mai multe neoplazii la pacienţii trataţi cu golimumab comparativ cu pacienţii din grupul de control (vezi pct. 4.8). Semnificaţia acestei descoperiri este necunoscută.

Într-un studiu clinic explorator care a evaluat utilizarea unui alt medicament anti-TNF, infliximab, la pacienţi cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) moderată sau severă, au fost raportate mai multe neoplazii, mai ales la nivelul capului şi gâtului, la pacienţii trataţi cu infliximab comparativ cu cei din grupul de control. Toţi pacienţii fuseseră mari fumători. De aceea, sunt necesare precauţii în cazul pacienţilor cu BPOC trataţi cu un antagonist TNF, dar şi în cazul celor cu risc crescut de neoplazii datorită fumatului.

*Neoplazii cutanate*
Apariția melanomului și a carcinomului cu celule Merkel au fost raportate la pacienții tratați cu medicamente blocante ale TNF, inclusiv golimumab (vezi pct. 4.8). Examinarea periodică a tegumentelor este recomandată în special pentru pacienții cu factori de risc pentru neoplazii cutanate.

Insuficienţa cardiacă congestivă (ICC)
În cazul utilizării blocantelor TNF, inclusiv golimumab, au fost raportate cazuri de agravare a insuficienţei cardiace congestive (ICC) şi cazuri noi de debut a ICC. Unele cazuri au avut o evoluţie letală. Într-un studiu clinic cu un alt antagonist de TNF, au fost observate agravarea insuficienţei cardiace congestive şi creşterea mortalităţii datorate ICC. Golimumab nu a fost studiat la pacienţi cu ICC. Golimumab trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară (clasa I/II NYHA). Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape şi tratamentul cu golimumab trebuie întrerupt la aceia care dezvoltă simptome noi sau agravate de insuficienţă cardiacă (vezi pct. 4.3).

Reacţii neurologice
Utilizarea blocantelor TNF, inclusiv golimumab, s-a asociat cu cazuri noi de debut sau cu exacerbarea simptomelor clinice şi/sau a dovezilor radiologice de afecţiuni demielinizante ale sistemului nervos central, inclusiv scleroză multiplă şi tulburări de demielinizare periferică. La pacienţii cu afecţiuni demielinizante pre-existente sau cu debut recent, beneficiile şi riscurile tratamentului anti-TNF trebuie evaluate cu grijă înainte de iniţierea tratamentului cu golimumab.
Dacă aceste tulburări apar, trebuie luată în considerare întreruperea administrării golimumab (vezi pct. 4.8).

Intervenţii chirurgicale
Datele privind siguranţa obţinute în urma tratamentului cu golimumab la pacienţi cărora li s-a efectuat anterior o intervenţie chirurgicală, inclusiv artroplastie, sunt limitate. Timpul lung de înjumătăţire plasmatică trebuie luat în considerare atunci când este planificată o intervenţie chirurgicală. Un pacient care trebuie operat în timpul tratamentului cu golimumab trebuie monitorizat îndeaproape pentru depistarea infecţiilor şi trebuie luate măsurile adecvate.

Imunosupresie
Există posibilitatea ca blocantele TNF, inclusiv golimumab, să afecteze mecanismele de apărare ale gazdei împotriva infecţiilor şi neoplaziilor, deoarece TNF mediază inflamaţia şi modulează răspunsul imun celular.

Afecțiuni autoimune
Deficitul relativ de $TNF_{\alpha}$ provocat de tratamentul anti-TNF poate duce la iniţierea unui proces autoimun. Dacă un pacient dezvoltă simptome sugestive pentru un sindrom asemănător lupusului după tratamentul cu golimumab şi dacă este pozitiv pentru anticorpi împotriva ADN-ului dublu catenar, tratamentul cu golimumab trebuie oprit (vezi pct. 4.8).

Reacţii hematologice
Au existat raportări de pancitopenie, leucopenie, neutropenie, agranulocitoză, anemie aplastică şi trombocitopenie la pacienţii trataţi cu blocante ale TNF, inclusiv golimumab. Toţi pacienţii trebuie sfătuiţi să solicite imediat îngrijire medicală dacă dezvoltă semne sau simptome sugestive de discrazii sanguine (de exemplu febră persistentă, echimoze, hemoragii, paloare). Întreruperea tratamentului cu golimumab trebuie luată în considerare la pacienţi cu anomalii hematologice semnificative confirmate.

Administrarea în asociere a antagoniştilor TNF şi anakinra
În studiile clinice în care anakinra a fost utilizată în asociere cu un alt blocant al TNF, etanercept, s-au observat infecţii grave şi neutropenie fără să se înregistreze un beneficiu clinic suplimentar. Datorită caracterului evenimentelor adverse observate în timpul acestei terapii asociate, toxicităţi similare se pot înregistra şi în urma asocierii altor blocante ale TNF cu anakinra. Asocierea dintre golimumab şi anakinra nu este recomandată.

Administrarea în asociere a antagoniştilor TNF şi abatacept
În studiile clinice, administrarea concomitentă a antagoniştilor de TNF şi a abatacept s-a asociat cu un risc crescut de infecţii, inclusiv infecţii grave, comparativ cu administrarea antagoniştilor TNF în monoterapie, fără creşterea beneficiilor clinice. Asocierea dintre golimumab şi abatacept nu este recomandată.

Administrarea concomitentă cu alte terapii biologice
Nu există informaţii suficiente cu privire la utilizarea concomitentă a golimumab cu alte terapii biologice utilizate pentru a trata aceleaşi afecţiuni precum golimumab. Utilizarea concomitentă a golimumab cu aceste medicamente biologice nu este recomandată datorită posibilităţii creșterii riscului de infecţie, precum şi alte interacţiuni farmacologice potenţiale.

Administrarea alternativă a medicamentelor biologice MARMB
Se recomandă prudenţă, iar pacienţii trebuie să fie monitorizați în continuare când se înlocuieşte un medicament biologic cu altul, deoarece suprapunerea activităţii biologice poate creşte şi mai mult riscul de evenimente adverse, inclusiv infecţie.

Vaccinuri/agenţi infecţioşi terapeutici
Pacienţilor trataţi cu golimumab li se pot administra concomitent vaccinuri, cu excepţia vaccinurilor vii (vezi pct. 4.5 şi 4.6). La pacienţii care primesc tratament anti-TNF, datele disponibile sunt limitate privind răspunsul imunologic la vaccinare cu vaccinuri vii, sau transmiterea secundară a infecţiei prin vaccinurile vii. Utilizarea de vaccinuri vii poate conduce la infecţii clinice, inclusiv infecţii diseminate.

Utilizarea altor agenţi infecţioşi terapeutici, cum sunt bacterii vii atenuate (de exemplu instilaţii BCG a vezicii urinare pentru tratamentul cancerului) pot conduce la infecţii clinice, inclusiv infecţii diseminate. Se recomandă ca agenţii infecţioşi terapeutici să nu fie administraţi concomitent cu golimumab.

Reacţii alergice
Din experienţa de după punerea pe piaţă, după administrarea de golimumab au fost raportate reacţii sistemice grave de hipersensibilizare (inclusiv reacţii anafilactice). Unele dintre aceste reacţii au apărut

după prima administrare golimumab. Dacă se produce o reacţie anafilactică sau o altă reacţie alergică gravă, administrarea golimumab trebuie oprită imediat şi trebuie iniţiat tratamentul adecvat.

*Sensibilitate la latex*
Capacul protector al acului din stiloul injector (pen) preumplut sau de la seringa preumplută este fabricat din cauciuc natural uscat care conţine latex şi poate provoca reacţii alergice la persoanele sensibile la latex.

Grupe speciale de pacienţi

*Persoane vârstnice (≥ 65 ani)*
În studiile de fază III privind PR, APs, SA şi CU, nu au fost observate diferenţe globale între pacienţii cu vârsta de minim 65 ani trataţi cu golimumab şi cei mai tineri, din punct de vedere al evenimentelor adverse (EA), al evenimentelor adverse grave şi al infecţiilor grave. Totuşi, sunt necesare precauţii în timpul tratamentului persoanelor vârstnice şi trebuie acordată atenţie specială apariţiei infecţiilor. În studiul SpAax-nr nu au fost incluși pacienți cu vârsta de 45 ani și peste.

*Insuficienţă renală şi hepatică*
Nu s-au desfăşurat studii specifice cu golimumab la pacienţi cu insuficienţă renală sau hepatică. Golimumab trebuie utilizat cu precauţie în cazul persoanelor cu afectare a funcţiei hepatice (vezi pct. 4.2).

*Copii și adolescenți*
Vaccinări
Dacă este posibil, este recomandat ca înainte de inițierea tratamentului cu golimumab pacienţii copii și adolescenți să prezinte toate imunizările la zi, în concordanţă cu ghidurile actuale privind imunizarea (vezi mai sus Vaccinuri/agenţi infecţioşi terapeutici).

*Excipienți cu efect cunoscut*
Sorbitol
Simponi conţine sorbitol (E420). La pacienţi cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la fructoză efectul cumulativ al administrării concomitente de medicamente care conțin sorbitol (sau fructoză) și aportul alimentar de sorbitol (sau fructoză) trebuie luate în considerare (vezi pct 2).

Polisorbat 80
Simponi conține 0,075 mg polisorbat 80 (E433) în fiecare seringă preumplută. Polisorbații pot determina reacții alergice (vezi pct. 2).

Potenţial privind erori de medicaţie
Simponi este înregistrat în concentraţii de 50 mg şi 100 mg pentru administrare subcutanată. Pentru administrarea dozei corecte este important să fie utilizată concentraţia corectă așa cum este indicat în modul de administrare (vezi pct. 4.2). Se recomandă prudenţă la administrarea concentraţiei corecte pentru a se asigura că pacienții nu suferă subdozaj sau supradozaj.

## 4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile.

Utilizarea în asociere cu alte terapii biologice
Utilizarea golimumab în asociere cu alte terapii biologice utilizate pentru a trata aceleaşi afecţiuni ca golimumab, cum ar fi anakinra şi abacept nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Vaccinuri vii/agenţi infecţioşi terapeutici
Vaccinurile vii nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu golimumab (vezi pct. 4.4 şi 4.6).

Agenţii infecţioşi terapeutici nu trebuie administraţi concomitent cu golimumab (vezi pct. 4.4).

Metotrexat
Deşi utilizarea concomitentă a MTX duce la obţinerea unor concentraţii minime la starea de echilibru mai mari de golimumab la pacienţii cu PR, APs sau SA, datele disponibile nu indică necesitatea ajustării dozelor de golimumab sau MTX (vezi pct. 5.2).

## 4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă
Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sa utilizeze metode anticoncepţionale adecvate pentru a preveni sarcina, şi pe care să le continue timp de 6 luni de la ultimul tratament cu golimumab.

Sarcina
Există un număr moderat (aproximativ 400) de sarcini expuse la golimumab colectate prospectiv, care au avut ca rezultat născuți vii cu rezultate cunoscute, care a inclus 220 sarcini expuse în timpul primului trimestru. În cadrul unui studiu populațional desfășurat în Europa de Nord, care a inclus 131 sarcini (și 134 sugari), au existat 6/134 (4,5%) evenimente de anomalii congenitale majore în urma expunerii *in utero* la Simponi față de 599/10823 (5,5%) evenimente pentru terapia sistemică non-biologică comparativ cu 4,6% în cadrul populației generale a studiului. Rapoartele probabilităților ajustate în funcție de factorii de confuzie au fost RP 0,79 (IÎ 95% 0,35-1,81) pentru Simponi față de terapia sistemică non-biologică și respectiv RP 0,95 (IÎ 95% 0,42-2,16) pentru Simponi față de populația generală.

Datorită acţiunii sale de inhibare a TNF, golimumab administrat în timpul sarcinii ar putea afecta răspunsurile imune normale la nou-născut. Studiile la animale nu au evidenţiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, naşterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3). Experiența clinică disponibilă este limitată. Golimumab trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar.

Golimumab traversează placenta. În urma tratamentului cu anticorpi monoclonali blocanţi de TNF în timpul sarcinii, anticorpii au fost detectaţi până la 6 luni în serul sugarilor femeilor la care s-a administrat tratamentul. Prin urmare, aceşti sugari pot prezenta un risc crescut pentru apariţia infecţiilor. Administrarea vaccinurilor vii la copiii expuşi la golimumab pe perioada *in utero* nu este recomandată timp de 6 luni de zile după ultima injecţie de golimumab administrată mamei în timpul sarcinii (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Alăptarea
La om, nu se cunoaşte dacă golimumab se excretă în lapte sau dacă se absoarbe sistemic după ingestie. S-a demonstrat că golimumab trece în lapte la maimuţe şi deoarece imunoglobulinele umane sunt excretate în lapte, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu golimumab şi timp de cel puţin 6 luni după încheierea acestuia.

Fertilitatea
Nu au fost efectuate studii cu golimumab privind fertilitatea la animale. Un studiu privind fertilitatea a fost efectuat la şoareci, utilizând un anticorp analog care inhibă selectiv activitatea funcţională a TNF-α, nu a evidenţiat vreun efect relevant asupra fertilităţii (vezi pct. 5.3).

## 4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Simponi are influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. Cu toate acestea, după administrarea Simponi poate apărea ameţeala (vezi pct. 4.8).

## 4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
În perioada controlată a studiilor pivot pentru PR, APs, SA, SpAax-nr şi CU, cea mai frecventă reacţie adversă (RA) a fost infecţia căilor respiratorii superioare, raportată la 12,6% dintre pacienţii trataţi cu golimumab comparativ cu 11,0% la pacienţii din lotul de control. Cele mai grave RA care au fost

raportate pentru golimumab includ infecţii grave (inclusiv sepsis, pneumonie, TBC, infecţii fungice invazive şi oportuniste), afecţiuni demielinizante, reactivare VHB, ICC, procese autoimune (sindrom asemănător lupusului), reacţii hematologice, hipersensibilitate sistemică gravă (inclusiv reacție anafilactică), vasculită, limfom și leucemie (vezi pct. 4.4).

Lista sub formă de tabel a reacţiilor adverse
RA pentru golimumab observate în studiile clinice şi din raportările de după punerea pe piaţă, sunt prezentate în Tabelul 2. În cadrul clasificării pe organe, aparate şi sisteme, RA sunt prezentate conform frecvenţei de apariţie, utilizând următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000); necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

**Tabelul 2**
**Listare tabelară a RA**

| | |
|---|---|
| Infecţii şi infestări | |
| Foarte frecvente: | Infecţii ale căilor respiratorii superioare (rinofaringite, faringite, laringite şi rinite) |
| Frecvente: | Infecţii bacteriene (cum ar fi celulita), infecţii ale căilor respiratorii inferioare (de exemplu pneumonie), infecţii virale (cum ar fi gripa şi herpesul), bronşită, sinuzită, infecţii fungice superficiale, abces |
| Mai puţin frecvente: | Sepsis inclusiv șoc septic, pielonefrită |
| Rare: | Tuberculoză, infecții oportuniste (cum sunt infecții fungice invazive [histoplasmoză, coccidioidomicoză, pneumocistoză], infecții bacteriene, cu micobacterii atipice și cu protozoare) reactivarea hepatitei B, artrită bacteriană, bursită infecţioasă |
| Tumori benigne, maligne şi nespecificate | |
| Mai puţin frecvente: | Neoplasme (de exemplu neoplazii cutanate, carcinom spinocelular şi nev melanocitic) |
| Rare: | Limfom, leucemie, melanom, carcinom cu celule Merkel |
| Frecvenţă necunoscută: | Limfom hepatosplenic cu celule T*, Sarcom Kaposi |
| Tulburări hematologice şi limfatice | |
| Frecvente: | Leucopenie (inclusiv neutropenie), anemie |
| Mai puţin frecvente: | Trombocitopenie, pancitopenie |
| Rare: | Anemie aplastică, agranulocitoză |
| Tulburări ale sistemului imunitar | |
| Frecvente: | Reacţii alergice (bronhospasm, hipersensibilitate, urticare), reacție pozitivă la autoanticorpi |
| Rare: | Reacţii sistemice severe de hipersensibilizare (inclusiv reacție anafilactică), vasculită (sistemică), sarcoidoză |
| Tulburări endocrine | |
| Mai puţin frecvente: | Tulburări tiroidiene (de exemplu hipotiroidism, hipertiroidism şi guşă) |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | |
| Mai puţin frecvente: | Creşterea valorilor glucozei sanguine, creşterea valorilor lipidelor |
| Tulburări psihice | |
| Frecvente: | Depresie, insomnie |
| Tulburări ale sistemului nervos | |
| Frecvente: | Ameţeli, cefalee, parestezii |
| Mai puţin frecvente: | Tulburări de echilibru |
| Rare: | Afecţiuni demielinizante (centrale şi periferice), disgeuzie |

| | |
|---|---|
| Tulburări oculare | |
| Mai puţin frecvente: | Tulburări vizuale (de exemplu vedere înceţoşată şi scăderea acuităţii vizuale), conjunctivită, alergii oculare (de exemplu prurit şi iritaţie) |
| Tulburări cardiace | |
| Mai puţin frecvente: | Aritmie, tulburări ischemice ale arterelor coronare |
| Rare: | Insuficienţă cardiacă congestivă (debut nou sau înrăutăţire) |
| Tulburări vasculare | |
| Frecvente: | Hipertensiune arterială |
| Mai puţin frecvente: | Tromboză (de exemplu tromboză venoasă profundă şi aortică), bufeuri |
| Rare: | Fenomen Raynaud |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale | |
| Frecvente: | Astm bronşic şi simptome asociate (de exemplu wheezing şi hiperactivitate bronşică) |
| Mai puţin frecvente: | Boală pulmonară interstiţială |
| Tulburări gastro-intestinale | |
| Frecvente: | Dispepsie, dureri gastro-intestinale şi abdominale, greaţă, tulburări inflamatorii gastro-intestinale (cum sunt gastrită şi colită), stomatită |
| Mai puţin frecvente: | Constipaţie, boală de reflux gastroesofagian |
| Tulburări hepatobiliare | |
| Frecvente: | Valori crescute ale alanin-aminotransferazei, valori crescute ale aspartat-aminotransferazei |
| Mai puţin frecvente: | Colelitiază, tulburări hepatice |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | |
| Frecvente: | Prurit, erupţii cutanate tranzitorii, alopecie, dermatită |
| Mai puţin frecvente: | Reacţii cutanate buloase, psoriazis (debut nou sau agravarea psoriazisului preexistent palmar/plantar şi pustular), urticarie |
| Rare: | Reacţii lichenoide, exfolierea pielii, vasculită (cutanată) |
| Cu frecvenţă necunoscută: | Agravarea simptomelor de dermatomiozită |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | |
| Rare: | Sindrom asemănător lupusului |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare | |
| Rare: | Tulburări ale vezicii biliare, tulburări renale |
| Tulburări ale aparatului genital şi sânului | |
| Mai puţin frecvente: | Afecţiuni ale sânului, tulburări menstruale |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | |
| Frecvente: | Febră, astenie, reacţii la locul de injectare (de exemplu eritem la locul de injectare, urticarie, indurație, durere, echimoze, prurit, iritaţie şi parestezii), disconfort la nivelul toracelui |
| Rare: | Afectarea procesului de vindecare |
| Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate | |
| Frecvente: | Fracturi osoase |

* Observată în cazul altor blocante ale TNF.

Pe parcursul acestei secțiuni, valoarea mediană a perioadei de urmărire (aproximativ 4 ani) este prezentată, în general, pentru toate utilizările golimumab. Atunci când administrarea golimumab este descrisă în funcție de doză, valoarea mediană a perioadei de urmărire variază (aproximativ 2 ani pentru doza de 50 mg, aproximativ 3 ani pentru doza de 100 mg) deoarece este posibil ca pacienții să fi înlocuit o doză cu cealaltă.

Descrierea anumitor reacţii adverse

*Infecţii*
În perioada controlată a studiilor pivot, infecţia căilor respiratorii superioare a fost cea mai frecventă reacţie adversă raportată la 12,6% dintre pacienţii trataţi cu golimumab (incidenţă la 100 de pacienţi-ani: 60,8; IÎ 95%: 55,0, 67,1), comparativ cu 11,0% dintre pacienţii din grupul de control (incidenţă la 100 de pacienţi-ani: 54,5; IÎ 95%: 46,1, 64,0). În secţiunile controlate şi necontrolate ale studiilor cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 4 ani, incidenţa la 100 de pacienţi-ani a infecţiilor căilor respiratorii superioare a fost de 34,9 evenimente; IÎ 95%: 33,8, 36,0 la pacienţii trataţi cu golimumab.

În perioada controlată a studiilor pivot s-au înregistrat infecţii la 23,0% dintre pacienţii trataţi cu golimumab (incidenţă la 100 pacienţi-ani: 132,0; IÎ 95%: 123,3, 141,1), comparativ cu 20,2% dintre pacienţii din grupul de control (incidenţă la 100 pacienţi-ani: 122,3; IÎ 95%: 109,5, 136,2). În secţiunile controlate şi necontrolate ale studiilor cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 4 ani, incidenţa la 100 de pacienţi-ani a infecţiilor a fost de 81,1 evenimente; IÎ 95%:79,5, 82,8 la pacienţii trataţi cu golimumab.

În perioada controlată a studiilor pentru PR, APs, SA şi SpAax-nr s-au înregistrat infecţii grave la 1,2% dintre pacienţii trataţi cu golimumab şi la 1,2% dintre pacienţii de control. Incidenţa infecţiilor grave la 100 pacienţi-ani de urmărit în perioada controlată a studiilor pentru PR, APs, SA și SpAax-nr a fost de 7,3; IÎ 95%: 4,6, 11,1 la grupul tratat cu golimumab 100 mg, 2,9; IÎ 95%: 1,2, 6,0 la grupul tratat cu golimumab 50 mg şi 3,6; IÎ 95%: 1,5, 7,0 la grupul la care s-a administrat placebo. În perioada controlată a studiilor de inducție cu golimumab pentru CU, s-au înregistrat infecţii grave la 0,8% dintre pacienţii trataţi cu golimumab comparativ cu 1,5% dintre pacienţii din grupul de control. Infecţiile grave observate la pacienţii trataţi cu golimumab au inclus tuberculoza, infecţii bacteriene inclusiv sepsis şi pneumonie, infecţii fungice invazive şi alte infecţii oportuniste. Anumite infecţii au fost letale. În secţiunile controlate şi necontrolate din cadrul studiilor pivot, cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani, s-a observat o incidenţă mai mare a infecţiilor grave, incluzând infecţiile oportuniste şi TBC la pacienţii la care s-a administrat golimumab 100 mg comparativ cu pacienţii la care s-a administrat golimumab 50 mg. Incidenţa la 100 pacienţi-ani a tuturor infecţiilor grave a fost de 4,1; IÎ 95%: 3,6, 4,5, la pacienţii la care s-a administrat golimumab 100 mg şi 2,5; IÎ 95%: 2,0, 3,1 la pacienţii la care s-a administrat golimumab 50 mg.

*Neoplazii*
*Limfom*
Incidenţa limfomului la pacienţii trataţi cu golimumab în timpul studiilor pivot a fost mai mare decât cea aşteptată în populaţia generală. În secţiunile controlate şi necontrolate din cadrul acestor studii clinice, cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani, s-a observat o incidenţă mai mare a limfoamelor la pacienţii la care s-a administrat golimumab 100 mg comparativ cu pacienţii la care s-a administrat golimumab 50 mg. Limfomul a fost diagnosticat la 11 pacienţi (1 în grupul de tratament cu golimumab 50 mg şi 10 în grupul de tratament cu golimumab 100 mg) cu o incidenţă (IÎ 95%) la 100 pacienţi-ani de urmărire de 0,03 (0,00, 0,15) şi 0,13 (0,06, 0,24) evenimente pentru golimumab 50 mg şi respectiv 100 mg şi 0,00 (0,00, 0,57) evenimente pentru placebo. Majoritatea limfoamelor au apărut în studiul GO-AFTER, în care au fost înrolaţi pacienţi care au avut expunere anterioară la agenţi anti-TNF, care au avut durată mai mare a bolii şi care au avut boală mai refractară. (vezi pct. 4.4).

*Alte neoplazii în afară de limfom*
În perioadele controlate ale studiilor pivot, precum şi în aproximativ 4 ani de urmărire, incidenţa neoplaziilor altele în afară de limfom (cu excepţia neoplaziilor cutanate altele în afară de melanom) a fost similară în grupul tratat cu golimumab şi în grupul de control. Pe parcursul a aproximativ 4 ani de urmărire, incidenţa afecțiunilor maligne non-limfom (cu excepția neoplaziei cutanate alta în afară de melanom) a fost similară cu a populației generale.

În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani, neoplazia cutanată alta în afară de melanom a fost diagnosticată la 5 pacienţi trataţi cu placebo, 10 pacienţi trataţi cu golimumab 50 mg şi 31 pacienţi trataţi cu golimumab 100 mg cu o incidenţă (IÎ 95%) per 100 pacient-ani de urmărire de 0,36 (0,26, 0,49) pentru grupul combinat cu golimumab şi de 0,87 (0,28, 2,04) pentru placebo.

În perioada controlată și necontrolată ale studiilor pivot cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani, neoplaziile în afară de melanom, cancer cutanat de tip non-melanom şi limfom au fost diagnosticate la 5 pacienţi trataţi cu placebo, 21 pacienţi trataţi cu golimumab 50 mg şi 34 pacienţi trataţi cu golimumab 100 mg, cu o incidenţă (IÎ 95%) la 100 pacient-ani de urmărire de 0,48 (0,36, 0,62) pentru grupul combinat cu golimumab şi 0,87 (0,28, 2,04) pentru placebo (vezi pct. 4.4).

*Cazuri raportate în studiile clinice pentru astm bronşic*
Într-un studiu clinic explorator, pacienţilor cu astm sever persistent li s-a administrat o doză de încărcare de golimumab (150% din doza desemnată pentru tratament) subcutanat în săptămâna 0, urmată de golimumab 200 mg, golimumab 100 mg sau golimumab 50 mg la intervale de 4 săptămâni, subcutanat, până în săptămâna 52. S-au raportat 8 neoplazii în grupul de tratament asociat cu golimumab (n = 230) şi nu s-a raportat niciuna în grupul de tratament cu placebo (n = 79). Limfomul a fost raportat în cazul unui pacient, neoplasm cutanat altul în afară de melanom la 2 pacienţi şi alte neoplazii la 5 pacienţi. Nu a existat o agregare specifică a unui anumit tip de malignitate.

În timpul secţiunii controlate cu placebo a studiului, incidenţa (IÎ 95%) tuturor neoplaziilor per 100 pacient-ani de urmărire a fost de 3,19 (1,38, 6,28) în grupul tratat cu golimumab. În acest studiu, incidenţa (IÎ 95%) per 100 pacient-ani de urmărire la subiecţii trataţi cu golimumab a fost 0,40 (0,01, 2,20) pentru limfom, 0,79 (0,10, 2,86) pentru neoplazii cutanate altele în afară de melanom şi 1,99 (0,64, 4,63) pentru alte neoplazii. În cazul subiecţilor trataţi cu placebo, incidenţa (IÎ 95%) per 100 pacient-ani de urmărire a acestor neoplazii a fost de 0,00 (0,00, 2,94). Semnificaţia acestor date este necunoscută.

*Reacţii adverse neurologice*
S-a observat o incidenţă mai mare a demielinizării la pacienţii la care s-a administrat golimumab 100 mg comparativ cu pacienţii la care s-a administrat golimumab 50 mg, în perioadele controlate şi necontrolate ale studiilor pivot cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani (vezi pct. 4.4).

*Creşterile valorilor enzimelor hepatice*
În perioada controlată a studiilor pivot pentru PR și APs, creşteri moderate ale valorilor ALT ((> 1 şi < 3 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)) au apărut în proporţii similare la pacienţii trataţi cu golimumab şi cei din grupurile de control din studiile cu PR și APs (între 22,1% şi 27,4% dintre pacienţi); în studiile cu SA și SpAax-nr, creşteri uşoare ale valorilor ALT s-au înregistrat în proporţie mai mare la pacienţii trataţi cu golimumab (26,9%) faţă de cei din grupul de control (10,6%). În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot pentru PR și APs cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 5 ani, incidenţa creşterilor uşoare ale ALT a fost similară la pacienţii trataţi cu golimumab şi la cei din grupul de control, din studiile cu poliartrită reumatoidă şi artrită psoriazică. În perioada controlată a studiilor pivot de inducție cu golimumab pentru CU, au apărut creşteri moderate ale ALT (> 1şi < 3 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)) în proporţii similare la pacienţii trataţi cu golimumab şi cei din grupurile de control (respectiv între 8,0% și 6,9%). În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot pentru CU cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 2 ani, proporția pacienților cu creşteri uşoare ale valorilor ALT a fost de 24,7% la pacienţii cărora li s-a administrat golimumab pe parcursul perioadei de intreținere a studiului CU.

În perioada controlată a studiilor pivot pentru PR şi SA, creşterile valorilor ALT ≥ 5 x LSVN au fost mai puţin frecvente şi s-au înregistrat la mai mulţi pacienţi trataţi cu golimumab (între 0,4% şi 0,9%) faţă de pacienţii din grupul de control (0,0%). Această tendinţă nu s-a observat şi în populaţia cu APs. În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot pentru PR, APs și SA, cu perioada mediană de aproximativ 5 ani, incidenţa creşterilor valorilor ALT ≥ 5 x LSVN a fost similară atât în grupul tratat cu golimumab cât şi la pacienţii din grupul de control. În general, aceste creşteri au fost asimptomatice, iar anomaliile s-au diminuat sau au dispărut prin continuarea sau întreruperea

golimumabului sau prin modificarea medicamentelor administrate concomitent. Nu au fost raportate cazuri în perioadele controlate și necontrolate (de până la 1 an) ale studiului SpAax-nr. În perioadele controlate ale studiilor pivot pentru CU de inducție cu golimumab, creșterile valorilor ALT ≥ 5 x LSVN au apărut în proporţii similare la pacienţii trataţi cu golimumab comparativ cu cei trataţi cu placebo (respectiv între 0,3% și 1,0%). În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot pentru CU cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 2 ani, proporția de pacienți cu creşteri ale valorilor ALT ≥ 5 x LSVN a fost de 0,8% la pacienţii cărora li s-a administrat golimumab pe parcursul perioadei de întreținere a studiului CU.

În timpul studiilor pivot pentru PR, APs, SA și SpAax-nr, un pacient dintr-un studiu pentru PR cu anomalii hepatice preexistente şi căruia i se administrau medicamente ce ar fi putut afecta funcţia ficatului, pe perioada tratamentului cu golimumab a dezvoltat o hepatită icterică neinfecţioasă letală. Rolul golimumabului ca factor agravant sau contributiv nu poate fi exclus.

*Reacţii la locul de injectare*
În perioadele controlate ale studiilor pivot, 5,4% dintre pacienţii trataţi cu golimumab au prezentat reacţii la locul de injectare, comparativ cu 2,0% dintre pacienţii din grupul de control. Prezenţa anticorpilor pentru golimumab poate creşte riscul de a avea reacţii la locul injectării. Majoritatea reacţiilor la locul de injectare au fost uşoare şi moderate, iar cea mai frecventă manifestare a fost eritemul la locul injectării. În general, reacţiile la locul injectării nu au necesitat întreruperea tratamentului cu acest medicament.

În studiile controlate de fază IIb și/sau III pentru PR, APs, SA, SpAax-nr, astm bronșic sever persistent și studiile de fază II/III pentru CU, niciun pacient tratat cu golimumab nu a dezvoltat reacţii anafilactice.

*Anticorpi autoimuni*
În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot, în primul an de urmărire, 3,5% dintre pacienţii trataţi cu golimumab şi 2,3% dintre pacienţii din grupul de control au fost nou diagnosticaţi ca fiind AAN-pozitivi (cu titruri de 1:160 sau mai mari). La pacienţii care iniţial fuseseră anti-ADNdc negativi, apariţia anticorpilor anti-ADN dublu catenar la 1 an de urmărire a fost de 1,1%.

*Copii și adolescenți*
*Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară*
Siguranța golimumab a fost studiată într-un studiu de fază III la 173 pacienți cu AJIp, cu vârsta de 2 până la 17 ani. Perioada medie de urmărire a fost de aproximativ doi ani. În acest studiu, tipul și frecvența evenimentelor adverse raportate au fost, în general, similare celor observate în studiile efectuate la adulți cu AR.

*Colită ulcerativă*
Siguranța golimumab a fost studiată într-un studiu de fază III la 69 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani, cu colită ulcerativă activă, aflată în stadii moderate până la severe. În acest studiu, reacțiile adverse observate au fost în concordanță cu profilul de siguranță al golimumab stabilit la pacienții adulți cu CU.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

## 4.9 Supradozaj

Într-un studiu clinic au fost administrate intravenos doze unice de până la 10 mg/kg fără să se înregistreze toxicitate care să determine scăderea dozei. În cazul unui supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat urmărindu-se orice semne sau simptome ale reacţiilor adverse, iar tratamentul simptomatic adecvat trebuie iniţiat cât mai curând.

## 5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: Imonosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF-α), codul ATC: L04AB06

Mecanism de acţiune
Golimumab este un anticorp monoclonal uman care formează cu mare afinitate complexe stabile atât cu forma solubilă cât şi cu cea transmembranară bioactivă a TNF-α uman, împiedicându-l astfel pe acesta să se lege de receptorii specifici.

Efecte farmacodinamice
S-a demonstrat că legarea TNF uman de către golimumab neutralizează expresia moleculei de adeziune E-selectină la suprafaţa celulară, efect indus de către TNF-α. De asemenea, neutralizează expresia moleculei de adeziune pentru celula vasculară (VCAM)-1 şi a moleculei intercelulare de adeziune (ICAM)-1 de către celulele endoteliale umane. *In vitro*, golimumab a inhibat şi secreţia indusă de TNF a interleukinelor (IL)-6, IL-8 şi a factorului de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF) la nivelul celulelor endoteliale umane.

S-a constatat ameliorarea nivelului de proteină C reactivă (PCR) comparativ cu grupurile cu placebo, iar tratamentul cu Simponi a dus la o scădere semnificativă faţă de valorile iniţiale a valorilor serice de IL-6, ICAM-1, matrix-metaloproteinază (MMP)-3 şi a factorului de creştere vascular endotelial (VEGF), comparativ cu tratamentul de control. În plus, valorile de TNF-α au fost scăzute la pacienţii cu poliartrită reumatoidă şi spondilită anchilozantă, iar valorile de IL-8 au fost scăzute la pacienţii cu artrită psoriazică. Aceste modificări s-au observat la prima evaluare (săptămâna 4) după prima administrare a Simponi şi s-au menţinut, în general, până în săptămâna 24.

Eficacitate clinică

*Poliartrită reumatoidă la adulţi*
Eficacitatea Simponi a fost demonstrată în trei studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, care au inclus peste 1500 pacienţi cu vârste ≥ 18 ani cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, diagnosticată conform criteriilor Colegiului American de Reumatologie (American College of Rheumatology - ACR), cu cel puţin 3 luni înainte de screening. Pacienţii au avut cel puţin 4 articulaţii tumefiate şi 4 articulaţii sensibile. Simponi sau placebo au fost administrate subcutanat la intervale de 4 săptămâni.

GO-FORWARD a evaluat 444 pacienţi cu poliartrită reumatoidă activă în pofida administrării unei doze stabile de metotrexat de cel puţin 15 mg pe săptămână şi care nu fuseseră trataţi anterior cu un medicament anti-TNF. Pacienţii au fost randomizaţi pentru a urma tratament cu placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX sau Simponi 100 mg + placebo. Pacienţii care au urmat tratament cu placebo + MTX, după săptămâna 24 de tratament, au fost schimbaţi pe tratament cu Simponi 50 mg + MTX. La săptămâna 52, pacienţii au fost înrolaţi într-o extensie de studiu deschisă pe termen lung.

GO-AFTER a evaluat 445 pacienţi care fuseseră trataţi anterior cu unul sau mai multe dintre medicamentele anti-TNF adalimumab, etanercept sau infliximab. Pacienţii au fost randomizaţi şi li s-a administrat placebo, Simponi 50 mg sau Simponi 100 mg. Pacienţilor li s-a permis să continue terapia concomitentă cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB), cu MTX, sulfasalazină (SSZ) şi/sau hidroxiclorochină (HCC) pe parcursul studiului. Motivele declarate de întrerupere a terapiilor anterioare anti-TNF au fost lipsa de eficacitate (58%), intoleranţa (13%) şi/sau alte motive fără legătură cu siguranţa sau eficacitatea (29% majoritatea din motive financiare).

GO-BEFORE a evaluat 637 pacienţi cu PR activă cărora nu li s-a administrat anterior MTX şi care nu au fost trataţi anterior cu vreun medicament anti-TNF. Pacienţii au fost randomizaţi și li s-a administrat placebo + MTX, Simponi 50 mg +MTX, Simponi 100 mg + MTX sau Simponi 100 mg + placebo. La săptămâna 52, pacienţii au intrat într-o extensie deschisă pe termen lung a studiului, în care pacienţii cărora li s-a administrat placebo + MTX şi care au prezentat cel puţin 1 articulaţie sensibilă sau tumefiată, au fost redistribuiți pentru a li se administra Simponi 50 mg + MTX.

Criteriile finale principale (combinate) în GO-FORWARD au fost reprezentate de procentul de pacienţi la care s-a obţinut răspunsul ACR 20 în săptămâna 14 şi îmbunătăţirea faţă de starea iniţială a Chestionarului de Evaluare a Sănătăţii (HAQ) în săptămâna 24. În GO-AFTER, criteriul final principal a fost procentul de pacienţi la care s-a obţinut răspunsul ACR 20 la săptămâna 14. În GO-BEFORE, criteriile asociate finale principale au fost procentul de pacienţi la care s-a obţinut răspunsul ACR 50 la săptămâna 24 şi modificarea faţă de starea iniţială a scorului van der Heijde modificat Sharp (vdH-S) la săptămâna 52. Pe lângă obiectivul(ele) principal(e), s-au efectuat evaluări suplimentare ale impactului pe care l-a avut tratamentul cu Simponi asupra semnelor şi simptomelor artritei, răspunsului radiologic, funcţiei fizice şi asupra calităţii vieţii legate de starea de sănătate.

În general, nu s-au observat diferenţe semnificative în măsurătorile de eficacitate între schemele terapeutice cu Simponi 50 mg şi cele cu 100 mg, administrate în asociere cu metotrexat, în cursul săptămânii 104 în studiile GO-FORWARD și GO-BEFORE și în cursul săptămânii 24 în studiul GO-AFTER. Conform design-ului în fiecare studiu de artrită reumatoidă, este posibil ca pacienții înrolați în extensia de studiu pe termen lung să fi schimbat dozele de Simponi 50 mg cu cele de 100 mg la cererea medicului.

*Semne şi simptome*
Rezultatele cheie ale ACR pentru doza de Simponi 50 mg la săptămânile 14, 24 şi 52 pentru GO-FORWARD, GO-AFTER şi GO-BEFORE, sunt reprezentate în Tabelul 3 şi sunt descrise mai jos. Răspunsurile au fost observate la prima evaluare (săptămâna 4) după administrarea iniţială a Simponi.

În GO-FORWARD, dintre 89 de subiecţi randomizaţi să utilizeze tratament cu Simponi 50 mg + MTX, 48 au continuat să utilizeze acest tratament la săptămâna 104. Dintre aceştia, 40, 33 şi 24 de pacienţi au avut răspunsuri ACR 20,50, respectiv 70 la săptămâna 104. În rândul pacienţilor rămași în studiu și trataţi cu Simponi au fost observate rate similare de răspunsuri ACR 20,50,70 din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

În GO-AFTER, procentul de pacienţi la care s-a obţinut un răspuns ACR 20 a fost mai mare în grupul tratat cu Simponi faţă de cel la care s-a administrat placebo, indiferent de motivul raportat de întrerupere a terapiei anterioare cu medicamente anti-TNF.

**Tabelul 3**
**Rezultatele cheie de eficacitate din secţiunile controlate ale GO-FORWARD, GO-AFTER şi GO-BEFORE**

| | GO-FORWARD Poliartrită reumatoidă activă în pofida administrării MTX | | GO-AFTER Poliartrită reumatoidă activă, tratată anterior cu unul sau mai multe medicamente anti-TNF | | GO-BEFORE Poliartrită reumatoidă activă cărora nu li s-a administrat anterior MTX | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo + MTX | Simponi 50 mg + MTX | Placebo | Simponi 50 mg | Placebo + MTX | Simponi 50 mg + MTX |
| N[a] | 133 | 89 | 150 | 147 | 160 | 159 |
| **Pacienţi care au răspuns la tratament, % dintre pacienţi** | | | | | | |
| **ACR 20** | | | | | | |
| Săptămâna 14 | 33% | 55%* | 18% | 35%* | NA | NA |
| Săptămâna 24 | 28% | 60%* | 16% | 31% p = 0,002 | 49% | 62% |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Săptămâna 52 | NA | NA | NA | NA | 52% | 60% |
| **ACR 50** | | | | | | |
| Săptămâna 14 | 10% | 35%* | 7% | 15% p = 0,021 | NA | NA |
| Săptămâna 24 | 14% | 37%* | 4% | 16%* | **29%** | **40%** |
| Săptămâna 52 | NA | NA | NA | NA | 36% | 42% |
| **ACR 70** | | | | | | |
| Săptămâna 14 | 4% | 14% p = 0,008 | 2% | 10% p = 0,005 | NA | NA |
| Săptămâna 24 | 5% | 20%* | 2% | 9% p = 0,009 | 16% | 24% |
| Săptămâna 52 | NA | NA | NA | NA | 22% | 28% |

[a] N reflectă pacienţii randomizaţi; numărul real de pacienţi care au putut fi evaluaţi pentru fiecare criteriu final poate varia în funcţie de momentul evaluării.

* $p \leq 0,001$

NA: Nu este cazul („Not Applicable”)

În GO-BEFORE, analiza principală a pacienţilor cu poliartrită reumatoidă grad de severitate moderat spre sever (pentru ACR 50 la grupurile cu asociere Simponi 50 şi 100 mg + MTX vs. MTX în monoterapie) nu a evidenţiat diferenţe semnificativ statistic la săptămâna 24 (p = 0,053). La săptămâna 52 în cadrul întregii populaţii studiate, procentul de pacienţi din grupul Simponi 50 mg + MTX care a obţinut răspuns ACR a fost per total mai mare, dar nu cu diferenţă semnificativă în comparaţie cu cei la care s-a administrat MTX în monoterapie (vezi Tabelul 3). Analize suplimentare au fost efectuate la subgrupe reprezentative pentru populaţia selecţionată de pacienţi cu PAR severă, activă şi progresivă. La nivel global, un efect mai însemnat a fost demonstrat la Simponi 50 mg + MTX versus MTX în monoterapie la populaţia indicată, comparativ cu toată populaţia studiată.

În studiile GO-FORWARD şi GO-AFTER, au fost observate răspunsuri semnificative statistic şi cu relevanţă clinică pe Scala Activităţii Bolii (SAB) 28, la fiecare moment pre-specificat, în săptămâna 14 şi săptămâna 24 ($p \leq 0,001$). Dintre pacienţii care au rămas cu tratamentul cu Simponi la care au fost randomizaţi la începutul studiului, răspunsurile SAB28 s-au menţinut până la săptămâna 104. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu Simponi, răspunsurile SAB28 au fost similare din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

În GO-BEFORE, a fost urmărit răspunsul clinic major, definit ca menţinerea unui răspuns ACR 70 pentru o perioadă continuă de peste 6 luni. La săptămâna 52, 15% dintre pacienţii din grupul tratat cu Simponi 50 mg + MTX au obţinut un răspuns clinic major comparativ cu 7% dintre pacienţii din grupul la care s-a administrat placebo + MTX (p = 0,018). Dintre 159 de pacienți randomizaţi pentru Simponi 50 mg + MTX, 96 au continuat tratamentul la săptămâna 104. Dintre aceştia, 85, 66, şi 53 de pacienţi au avut răspuns ACR 20/50/70 la săptămâna 104. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu Simponi au fost observate rate similare de răspunsuri ACR 20/50/70 din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

*Evaluarea răspunsului prin examinarea radiografică*

În GO-BEFORE modificarea de la starea iniţială a scorului vdH-S, un scor compozit al leziunilor care măsoară prin examinare radiografică numărul şi mărimea eroziunilor articulare şi gradul de îngustare a spaţiului articular de la nivelul mâinilor/încheieturilor şi picioarelor, a fost utilizată pentru evaluarea gradului de distrugere structurală. În Tabelul 4 sunt prezentate rezultatele cheie ale dozei Simponi 50 mg la săptămâna 52.

Numărul pacienţilor care nu au prezentat eroziuni noi sau la care modificarea faţă de starea iniţială a scorului vdH-S total $\leq 0$, a fost semnificativ mai mare la grupul de tratament cu Simponi faţă de cel din grupul de control (p = 0,003). Rezultatele radiografice observate la săptămâna 52 s-au menţinut pe întreaga perioadă până la săptămâna 104. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu Simponi, efectele radiologice au fost similare din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

**Tabelul 4**
**Modificările medii (DS) radiografice faţă de starea iniţială a scorului vdH-S total la săptămâna 52 la întreaga populaţie studiată în GO-BEFORE**

| | **Placebo + MTX** | **Simponi 50 mg + MTX** |
|---|---|---|
| N [a] | **160** | **159** |
| **Scor total** | | |
| Starea iniţială | 19,7 (35,4) | 18,7 (32,4) |
| Modificare faţă de starea iniţială | 1,4 (4,6) | 0,7 (5,2)* |
| **Scor de erosiune** | | |
| Starea iniţială | 11,3 (18,6) | 10,8 (17,4) |
| Modificare faţă de starea iniţială | 0,7 (2,8) | 0,5 (2,1) |
| **Scor JSN** | | |
| Starea iniţială | 8,4 (17,8) | 7,9 (16,1) |
| Modificare faţă de starea iniţială | 0,6 (2,3) | 0,2 (2,0)** |

[a] N reflectă pacienţii randomizaţi
* p = 0,015
** p = 0,044

*Funcţia fizică şi calitatea vieţii legată de starea de sănătate*
Funcţia fizică şi incapacitatea au fost evaluate ca fiind criterii finale separate în GO-FORWARD şi GO-AFTER cu ajutorul indicelui de incapacitate din HAQ DI. În aceste studii, Simponi a demonstrat o ameliorare semnificativă din punct de vedere clinic şi statistic în HAQ DI faţă de starea iniţială, comparativ cu grupul de control, la săptămâna 24. Dintre pacienţii care au menținut tratamentul cu Simponi la care au fost randomizaţi la începutul studiului, ameliorarea în HAQ DI s-a menţinut până la săptămâna 104. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu Simponi, ameliorarea în HAQ DI a fost similară din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

În GO-FORWARD, s-au demonstrat ameliorări semnificative clinic şi statistic în calitatea vieţii legate de starea de sănătate, măsurată prin componenta fizică a scorului SF-36 al pacienţilor trataţi cu Simponi, comparativ cu placebo, la săptămâna 24. Dintre pacienţii care au rămas cu tratamentul cu Simponi la care au fost randomizaţi la începutul studiului, ameliorarea componentei fizice a scorului SF-36 s-a menţinut până la săptămâna 104. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu Simponi, ameliorarea componentei fizice a scorului SF-36 a fost similară din săptămâna 104 până în săptămâna 256. În GO-FORWARD şi GO-AFTER, s-au observat ameliorări semnificative statistic ale oboselii, măsurată prin evaluarea funcţională de pe scala de terapie a oboselii în bolile cronice (FACIT-F).

*Artrită psoriazică la adulți*
Siguranţa şi eficacitatea Simponi au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (GO-REVEAL) la 405 pacienţi adulţi cu artrită psoriazică activă (≥ 3 articulaţii tumefiate şi ≥ 3 articulaţii sensibile) în pofida terapiei cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau cu MARMB. Pacienţii din acest studiu erau diagnosticaţi cu artrită psoriazică de cel puţin 6 luni şi aveau cel puţin boală psoriazică uşoară. Au fost înrolaţi pacienţi aparţinând fiecărui subtip de artrită psoriazică, inclusiv cu artrită poliarticulară fără noduli reumatoizi (43%), artrită periferică asimetrică (30%), artrită distală a articulaţiilor interfalangiene (15%), spondilită cu artrită periferică (11%) şi artrită mutilantă (1%). Nu au fost permise tratamente anterioare cu un anti-TNF. Simponi sau placebo au fost administrate subcutanat la intervale de 4 săptămâni. Pacienţii au fost randomizaţi şi li s-a administrat placebo, Simponi 50 mg sau Simponi 100 mg. La pacienţii cărora li s-a administrat placebo, s-a modificat tratamentul administrându-se Simponi 50 mg după săptămâna 24. Pacienţii au intrat într-o extensie de tip deschis pe termen lung la săptămâna 52. Aproximativ 48% dintre pacienţi au continuat tratamentul cu doze stabile de metotrexat (≤ 25 mg pe săptămână). Criteriile finale principale asociate au fost reprezentate de procentul de pacienţi la care s-a obţinut un răspuns ACR 20

la săptămâna 14 şi modificarea faţă de valoarea iniţială a scorului vdH-S total modificat pentru APs în săptămâna 24.

În general, nu s-au observat diferenţe semnificative din punct de vedere clinic în măsurătorile de eficacitate între grupurile cu Simponi în doză de 50 mg şi 100 mg în cursul săptămânii 104. Conform design-ului studiului, este posibil ca pacienții înrolați în extensia de studiu pe termen lung să fi schimbat dozele de Simponi de 50 mg cu cele de 100 mg conform deciziei medicului.

*Semne şi simptome*
Rezultatele cheie pentru doza de 50 mg la săptămânile 14 şi 24 sunt prezentate în Tabelul 5 şi sunt descrise mai jos.

**Tabelul 5**
**Rezultatele cheie de eficacitate din GO-REVEAL**

| | Placebo | Simponi 50 mg* |
|---|---|---|
| N[a] | 113 | 146 |
| **Pacienţi care au răspuns la tratament, % dintre pacienţi** | | |
| **ACR 20** | | |
| Săptămâna 14 | **9%** | **51%** |
| Săptămâna 24 | 12% | 52% |
| **ACR 50** | | |
| Săptămâna 14 | 2% | 30% |
| Săptămâna 24 | 4% | 32% |
| **ACR 70** | | |
| Săptămâna 14 | 1% | 12% |
| Săptămâna 24 | 1% | 19% |
| **PASI[b] 75[c]** | | |
| Săptămâna 14 | 3% | 40% |
| Săptămâna 24 | 1% | 56% |

* $p < 0,05$ pentru toate comparațiile;

[a] N reflectă pacienţii randomizaţi; numărul real de pacienţi care au putut fi evaluaţi pentru fiecare criteriu final poate varia în funcţie de momentul evaluării

[b] *Indicele de suprafaţă şi severitate ale psoriazisului*

[c] Bazat pe subgrupul de pacienţi cu ≥ 3% afectare iniţială a BSA, 79 pacienţi (69,9%) în grupul cu placebo şi 109 (74,3%) în grupul cu Simponi 50 mg.

Răspunsurile au fost observate la prima evaluare (săptămâna 4) după administrarea iniţială a Simponi. Răspunsuri ACR 20 similare în săptămâna 14 s-au observat la pacienţii subtipuri ale APs cu artrită poliarticulară fără noduli reumatoizi şi la cei cu artrită periferică asimetrică. Numărul de pacienţi cu alte subtipuri de artrită psoriazică a fost prea mic pentru a permite evaluări ale semnificaţiei. Răspunsurile observate în grupurile tratate cu Simponi au fost similare indiferent dacă pacienţilor li s-a administrat sau nu metotrexat concomitent. Dintre cei 146 pacienţi randomizaţi la Simponi 50 mg, 70 au mai rămas pe acest tratament la săptămâna 104. Dintre aceşti 70 pacienţi, 64, 46 şi respectiv 31 pacienţi au avut un răspuns ACR 20/50/70. În rândul pacienţilor rămași în studiu și tratați cu Simponi au fost observate rate similare de răspunsuri ACR 20/50/70 din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

De asemenea, s-au observat răspunsuri semnificative statistic în DAS28 la săptămânile 14 şi 24 ($p < 0,05$).

La săptămâna 24, în cazul pacienţilor trataţi cu Simponi, s-au constatat îmbunătăţiri ale parametrilor de activitate periferică tipice pentru artrita psoriazică (de exemplu numărul articulaţiilor tumefiate, numărul articulaţiilor dureroase/sensibile, dactilita şi entezita). Tratamentul cu Simponi a determinat o îmbunătăţire semnificativă a funcţiei fizice evaluate prin HAQ DI, precum şi la îmbunătăţiri semnificative ale calităţii vieţii legate de starea de sănătate, determinată prin componentele fizice şi mentale ale scorurilor SF-36. Dintre pacienţii care au rămas pe tratamentul cu Simponi, tratament la

care au fost randomizaţi la începutul studiului, răspunsurile DAS28 şi HAQ DI s-au menţinut până la săptămâna 104. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu şi trataţi cu Simponi, răspunsurile DAS28 și HAQ DI au fost similare din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

*Evaluarea răspunsului prin examinarea radiografică*
Afectarea structurală atât la nivelul mâinilor cât şi la nivelul picioarelor a fost evaluată radiografic prin modificarea faţă de valoarea iniţială în scorul vdH-S, modificat pentru APs prin adăugarea articulaţiilor interfalangiene distale ale mâinii (AIFD).

Tratamentul cu Simponi 50 mg scade rata de progresie a afectării articulaţiei distale comparativ cu tratamentul cu placebo la săptămâna 24 fiind măsurată ca modificarea faţă de valoarea iniţială în Scorul total vdH-S modificat (media ± scorul DS a fost 0,27 ± 1,3 la grupul placebo comparativ cu -0,16 ± 1,3 la grupul Simponi; p = 0,011). Dintre cei 146 pacienţi care au fost randomizaţi la Simponi 50 mg, la 126 pacienţi au fost disponibile imagini radiografice la săptămâna 52, dintre care 77% nu au prezentat nicio progresie comparativ cu imaginile iniţiale. La săptămâna 104, au fost disponibile imagini radiografice pentru 114 pacienţi, şi 77% nu au prezentat nicio progresie faţă de imaginile iniţiale. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu şi trataţi cu Simponi, au fost observate rate similare ale pacienților care nu au prezentat niciun progres de la valoarea inițială din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

*Spondilartrită axială la adulți*
*Spondilită anchilozantă la adulți*
Siguranţa şi eficacitatea Simponi au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (GO-RAISE) la 356 pacienţi adulţi cu spondilită anchilozantă activă (definită printr-un Indice Bath de Activitate a Spondilitei Anchilozante (BASDAI) ≥ 4 şi un VAS pentru dorsalgia totală ≥ 4, pe o scală între 0 şi 10 cm). Pacienţii înrolaţi în acest studiu au prezentat boală activă în pofida tratamentului anterior sau actual cu AINS sau MARMB şi nu li s-a administrat anterior tratament anti-TNF. Simponi sau placebo au fost administrate subcutanat la intervale de 4 săptămâni. Pacienţii au fost randomizaţi şi li s-a administrat placebo, Simponi 50 mg şi Simponi 100 mg şi li s-a permis să continue tratamentul concomitent cu MARMB (MTX, SSZ şi/sau HCC). Criteriul final principal a fost reprezentat de procentul de pacienţi care au obţinut un răspuns ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group) 20 la săptămâna 14. Datele de eficacitate controlate cu placebo au fost recoltate şi analizate până în săptămâna 24.

Rezultatele cheie pentru doza de 50 mg sunt prezentate în Tabelul 6 şi sunt descrise mai jos. În general, nu s-au observat diferenţe semnificative clinic între măsurătorile de eficacitate din grupurile tratate cu Simponi 50 mg şi 100 mg până în săptămâna 24. Conform design-ului studiului, este posibil ca pacienții înrolați în extensia de studiu pe termen lung să fi schimbat dozele de Simponi de 50 mg cu cele de 100 mg conform deciziei medicului.

**Tabelul 6**
**Rezultatele cheie de eficacitate din GO-RAISE.**

| | Placebo | Simponi 50 mg* |
|---|---|---|
| N[a] | 78 | 138 |
| **Pacienţi care au răspuns la tratament, % dintre pacienţi** | | |
| **ASAS 20** | | |
| Săptămâna 14 | **22%** | **59%** |
| Săptămâna 24 | 23% | 56% |
| **ASAS 40** | | |
| Săptămâna 14 | 15% | 45% |
| Săptămâna 24 | 15% | 44% |
| **ASAS 5/6** | | |
| Săptămâna 14 | 8% | 50% |
| Săptămâna 24 | 13% | 49% |

* $p \leq 0,001$ pentru toate comparaţiile

[a] N reflectă pacienţii randomizaţi; numărul real de pacienţi care au putut fi evaluaţi pentru fiecare criteriu final pot varia în funcţie de momentul de evaluare

În rândul pacienţilor rămaşi în studiu şi trataţi cu Simponi, proporţia pacienţilor care au obţinut un răspuns ASAS 20 și ASAS 40 a fost similară din săptămâna 24 până în săptămâna 256.

De asemenea, s-au observat răspunsuri semnificative statistice în BASDAI 50, 70 şi 90 ($p \leq 0,017$), la săptămânile 14 şi 24. Ameliorări ale măsurătorilor cheie ale activităţii bolii au fost observate la prima evaluare (săptămâna 4) după administrarea iniţială a Simponi şi s-au menţinut până în săptămâna 24. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu și trataţi cu Simponi au fost observate rate similare ale modificărilor faţă de valoarea de bază în BASDAI din săptămâna 24 până în săptămâna 256. S-au înregistrat rezultate consecvente de eficacitate indiferent de utilizarea medicamentelor antireumatice modificatoare ale bolii (MTX, sulfasalazină şi/sau hidroxiclorochină), de statusul antigenului HLA-B27 sau de valorile iniţiale ale PCR, conform răspunsurilor ASAS 20 la săptămâna 14.

Tratamentul cu Simponi a determinat îmbunătăţiri semnificative ale funcţiei fizice aşa cum a rezultat din modificările faţă de valorile de bază ale Indicelui Bath Funcţional al Spondilitei Anchilozante [BASFI] la săptămânile 14 şi 24.Calitatea vieţii legată de starea de sănătate, conform componentei fizice a scorului SF-36 a fost, de asemenea, ameliorată semnificativ la săptămânile 14 şi 24. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu și trataţi cu Simponi îmbunătăţirea stării fizice și calității vieţii legată de starea de sănătate au fost similare din săptămâna 24 până în săptămâna 256.

*Spondilartrită axială non-radiografică la adulți*

GO-AHEAD

Siguranţa şi eficacitatea Simponi au fost evaluate într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat (GO-AHEAD) la 197 pacienţi adulţi cu SpAax-nr activă severă (definiți ca acei pacienți care au întrunit criteriile de clasificare ale spondilartritei axiale ASAS, dar nu au întrunit criteriile modificate New York pentru SA). Pacienții înrolați în acest studiu au avut boală activă (definită printr-un indice BASDAI $\geq 4$ și printr-o Scală Vizuală Analogă (SVA) pentru dorsalgia totală $\geq 4$, fiecare pe o scală de la 0-10 cm), în pofida tratamentului actual sau anterior cu AINS și nu au fost trataţi anterior cu niciun medicament biologic, inclusiv tratament anti-TNF. Pacienții au fost randomizați aleatoriu să li se administreze placebo sau Simponi 50 mg subcutanat la intervale de 4 săptămâni. La săptămâna 16, pacienții au fost incluși într-o extensie deschisă în care tuturor pacienților li s-a administrat Simponi 50 mg subcutanat, la fiecare 4 săptămâni, până la săptămâna 48, cu evaluări ale eficacității efectuate până la săptămâna 52 și monitorizare a siguranței până la săptămâna 60. Aproximativ 93% dintre pacienții cărora li s-a administrat Simponi la începutul extensiei deschise (săptămâna 16) au continuat tratamentul până la finalizarea studiului (săptămâna 52). Analizele au fost efectuate atât la grupul cu toți pacienții trataţi (TT, N = 197), cât și la grupul de pacienți cu semne obiective ale inflamației (SOI, N = 158, definite prin valori crescute ale PCR și/sau dovezi inițiale de sacroiliită la RMN). Datele privind eficacitatea din studiul placebo controlat au fost colectate și analizate până la săptămâna 16. Criteriul final principal a fost proporția de pacienți care au realizat un răspuns ASAS 20 la săptămâna 16. Rezultatele cheie sunt prezentate în Tabelul 7 și sunt descrise mai jos.

**Tabelul 7**
**Rezultatele cheie privind eficacitatea din GO-AHEAD la săptămâna 16**

| **Ameliorări ale semnelor și simptomelor** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Grupul cu toți pacienții trataţi (TT) | | Grupul de pacienți cu semne obiective ale inflamației (SOI) | |
| | Placebo | Simponi 50 mg | Placebo | Simponi 50 mg |
| N[a] | 100 | 97 | 80 | 78 |
| **Respondenți, % de pacienți** | | | | |
| ASAS 20 | 40% | 71%** | 38% | 77%** |
| ASAS 40 | 23% | 57%** | 23% | 60%** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ASAS 5/6 | 23% | 54%** | 23% | 63%** |
| ASAS Remisiune parțială | 18% | 33%* | 19% | 35%* |
| ASDAS-C [b] < 1,3 | 13% | 33%* | 16% | 35%* |
| BASDAI 50 | 30% | 58%** | 29% | 59%** |
| **Inhibarea inflamației articulațiilor sacroiliace (SI) măsurată prin RMN** | | | | |
| | Placebo | Simponi 50 mg | Placebo | Simponi 50 mg |
| N[c] | 87 | 74 | 69 | 61 |
| Modificarea medie a scorului SPARCC[d] pentru articulația sacroiliacă, măsurat prin RMN | -0,9 | -5,3** | -1,2 | -6,4** |

[a] N reflectă pacienții randomizați și tratați

[b] Scorul de activitate în spondilita anchilozantă pe baza valorilor Proteinei C reactive (TT-Placebo, N = 90; TT-Simponi 50 mg, N = 88; SOI-Placebo, N = 71; SOI-Simponi 50 mg, N = 71)

[c] N reflectă numărul de pacienți cu date RMN inițiale și la săptămâna 16

[d] SPARCC (Consorțiul pentru cercetarea spondilartritei din Canada)

** p < 0,0001 pentru comparări Simponi *vs* placebo

* p < 0,05 pentru comparări Simponi *vs* placebo

La săptămâna 16 au fost demonstrate ameliorări semnificative statistic ale semnelor și simptomelor SpAax-nr active severe la pacienții tratați cu Simponi 50 mg comparativ cu placebo (Tabelul 7). Ameliorările au fost observate la prima evaluare (săptămâna 4) după administrarea inițială a Simponi. Scorul SPARCC măsurat prin RMN a indicat reduceri semnificative statistic ale inflamației articulației SI la săptămâna 16 la pacienții tratați cu Simponi 50 mg comparativ cu placebo (Tabelul 7). Durerea evaluată prin SVA pentru Dorsalgia Totală și Dorsalgia Nocturnă și activitatea afecțiunii măsurată prin ASDAS-C au indicat, de asemenea, o ameliorare semnificativă statistic de la momentul inițial până la săptămâna 16 la pacienții tratați cu Simponi 50 mg comparativ cu placebo (p < 0,0001).

Ameliorări semnificative statistic ale mobilității coloanei vertebrale evaluate prin indicele BASMI (Indicele Bath de Activitate a Bolii pentru Spondilita Anchilozantă) și ale funcției fizice evaluate prin indicele BASFI au fost demonstrate la pacienții tratați cu Simponi 50 mg în comparație cu pacienții tratați cu placebo (p < 0,0001). Pacienții tratați cu Simponi au prezentat semnificativ mai multe îmbunătățiri ale calității vieții în funcție de starea de sănătate, evaluată prin ASQoL, EQ-5D și componentele fizice și mentale din SF-36 și au prezentat semnificativ mai multe îmbunătățiri ale productivității, evaluată prin reduceri mai mari ale afectării generale a capacității de muncă și ale deprecierii activității, evaluată prin chestionarul WPAI, decât pacienții cărora li s-a administrat placebo.

La săptămâna 16, pentru toate criteriile finale descrise mai sus au fost demonstrate, de asemenea, rezultate semnificative statistic pentru pacienții cu SOI.

În ambele grupuri de pacienți, TT și SOI, ameliorarea semnelor și simptomelor, mobilitatea coloanei vertebrale, funcția fizică, calitatea vieții și productivitatea, observate la săptămâna 16 în rândul pacienților tratați cu Simponi 50 mg, s-au menținut în rândul celor rămași în studiu la săptămâna 52.

GO-BACK

Eficacitatea și siguranța continuării tratamentului cu golimumab (frecvența de administrare completă sau redusă) comparativ cu întreruperea tratamentului au fost evaluate la pacienți adulți (cu vârsta de 18-45 ani) cu SpAax-nr activă, care au demonstrat remisiune susținută pe parcursul a 10 luni de tratament lunar deschis cu Simponi (GO-BACK). Pacienții eligibili (care au obținut un răspuns clinic până în luna 4 și un status inactiv al afecțiunii (ASDAS < 1,3) atât în luna 7 cât și în luna 10), care au intrat în faza de întrerupere în regim dublu-orb, au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu administrare lunară a Simponi (schemă de tratament completă, N = 63), cu administrare la interval de

2 luni a Simponi (schemă de tratament redusă, N = 63) sau administare lunară de placebo (întreruperea tratamentului, N = 62) timp de până la aproximativ 12 luni.

Criteriul final principal de eficacitate a fost proporția pacienților fără un episod acut al activității afecțiunii. Pacienții care au suferit un episod acut, adică, au avut ASDAS colectat în cadrul a 2 evaluări consecutive, care ambele au evidențiat fie un scor absolut ≥ 2,1 fie o creștere după întrerupere de ≥ 1,1 comparativ cu luna 10 (sfârșitul perioadei deschise), au reinițiat administrarea lunară de Simponi în cadrul unei faze deschise de reîncepere a tratamentului pentru a caracteriza răspunsul clinic.

*Răspunsul clinic după întreruperea tratamentului dublu-orb*
Dintre cei 188 pacienți cu afecțiune inactivă cărora li s-a administrat cel puțin o doză de tratament dublu-orb, o proporție semnificativ (p < 0,001) mai mare de pacienți nu au prezentat un episod acut al afecțiunii atunci când au continuat tratamentul cu Simponi fie cu schema completă (84,1%), fie cu schema redusă (68,3%), comparativ cu cei care au întrerupt tratamentul (33,9%) (Tabelul 8).

**Tabelul 8**
**Analiza proporției participanților fără un episod acut[a]**
**Populația din cadrul setului complet de analiză (perioada 2 – dublu-orb)**

| | | | Diferența în % vs placebo | |
|---|---|---|---|---|
| **Tratament** | **n/N** | **%** | **Estimat (IÎ 95%)[b]** | **Valoarea p[b]** |
| GLM s.c. QMT | 53/63 | 84,1 | 50,2 (34,1; 63,6) | < 0,001 |
| GLM s.c. Q2MT | 43/63 | 68,3 | 34,4 (17,0; 49,7) | < 0,001 |
| Placebo | 21/62 | 33,9 | | |

Setul complet de analiză include toți participanții randomizați care au obținut status inactiv al afecțiunii în cadrul perioadei 1 și cărora li s-a administrat cel puțin o doză de tratament orb de studiu.

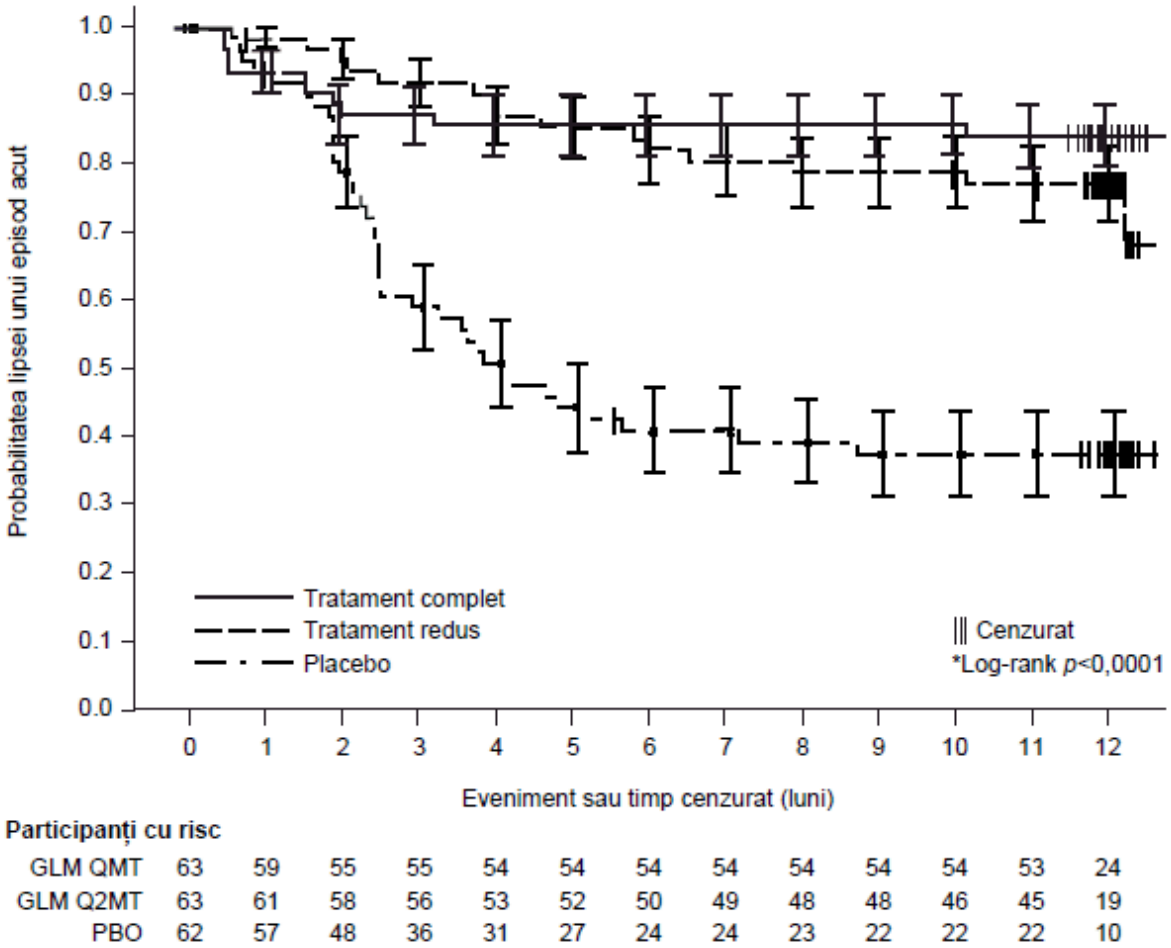
[a] Definit ca ASDAS în cadrul a 2 vizite consecutive care ambele indică fie un scor absolut ≥ 2,1, fie o creștere după întrerupere de ≥ 1,1 comparativ cu luna 10 (vizita 23).

[b] Rata de eroare de tip I pentru comparațiile multiple de tratament (GLM s.c. QMT vs placebo și GLM s.c. Q2MT vs placebo) a fost controlată utilizând o procedură de testare secvențială (descendentă). Derivat pe baza metodei stratificate Miettinen și Nurminen cu nivelul PCR (> 6 mg/l sau ≤ 6 mg/l) ca factor de stratificare.

Participanții care au întrerupt prematur perioada 2 și înaintea unui „episod acut" vor fi considerați ca având un „episod acut".
N = Număr total de participanți; n = număr de participanți fără un episod acut; GLM = golimumab; s.c. = subcutanat, QMT = administrare lunară; Q2MT = administrare la interval de două luni.

Diferența de timp până la primul episod acut între grupul care a întrerupt tratamentul și oricare dintre grupurile de tratament cu Simponi este prezentată în Figura 1 (log-rank p < 0,0001 pentru fiecare comparație). În grupul placebo, episoadele acute au început la aproximativ 2 luni după ce administrarea Simponi a fost întreruptă, majoritatea episoadelor acute apărând în decurs de 4 luni de la întreruperea tratamentului (Figura 1).

**Figura 1: Analiza Kaplan-Meier a timpului până la primul episod acut**




**Participanți cu risc**

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 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 |

*Criteriul final neajustat pentru multiplicitate. Stratificare după nivelul PCR (> 6 mg/l sau ≤ 6 mg/l). Episodul acut a fost definit ca ASDAS în cadrul a 2 vizite consecutive, care ambele au indicat fie un scor absolut ≥ 2,1, fie o creștere după întrerupere de ≥ 1,1 comparativ cu luna 10 (vizita 23). Participanții care nu au manifestat un episod acut au fost cenzurați în momentul întreruperii tratamentului sau în luna 13 din perioada 2 a tratamentului dublu-orb. Începutul perioadei 2 reprezintă ziua 1 a analizei Kaplan-Meier pentru setul complet de analiză.

*Răspunsul clinic la reînceperea tratamentului pentru un episod acut al afecțiunii*
Răspunsul clinic a fost definit ca o îmbunătățire a BASDAI de ≥ 2 sau ≥ 50% comparativ cu media celor 2 scoruri BASDAI consecutive, atribuite episodului acut al afecțiunii. Dintre cei 53 participanți din cadrul schemelor de administrare redusă sau de întrerupere a tratamentului care au avut un episod acut al afecțiunii confirmat, 51 (96,2%) au obținut un răspuns clinic la Simponi în primele 3 luni de la reînceperea tratamentului, cu toate că mai puțini pacienți (71,7%) au reușit să îl susțină pe întreaga perioadă a celor 3 luni.

*Colită ulcerativă la adulți*
Eficacitatea Simponi a fost evaluată în două studii clinice randomizate, dublu-orb, placebo controlate la pacienții adulți.

Studiul de inducție (PURSUIT- Inducție) a evaluat pacienții care prezentau colită ulcerativă activă, în stadii moderate până la severe (scor Mayo 6 până la 12; subscor endoscopic ≥2), care au prezentat răspuns inadecvat sau au eșuat în a tolera terapiile conventionale sau au fost dependenți de corticosteroizi. În partea de studiu pentru confirmarea dozei, 761 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie Simponi 400 mg subcutanat în săptămâna 0 și Simponi 200 mg în săptămâna 2, fie Simponi 200 mg subcutanat în săptămâna 0 și Simponi 100 mg în săptămâna 2, sau placebo subcutanat în săptămânile 0 și 2. Au fost permise doze stabile concomitente de aminosalicilați,

corticosteroizi și/sau imunomodulatoare cu administrare orală. Eficacitatea Simponi până în săptămâna 6 a fost evaluată în acest studiu.

Rezultatele studiului de întreținere (PURSUIT- Întreținere) s-au bazat pe evaluarea a 456 de pacienți care au obținut răspuns clinic anterior în studiul de inducție cu Simponi. Pacienţii au fost randomizaţi pentru a li se administra Simponi 50 mg, Simponi 100 mg sau placebo subcutanat, la intervale de 4 săptămâni. A fost permisă administrarea concomitentă de doze stabile de aminosalicilaţi, corticosteroizi și/sau imunomodulatoare, pe cale orală. Corticosteroizii urmau să fie întrerupți progresiv la începutul studiului de întreținere. Eficacitatea Simponi până în săptămâna 54 a fost evaluată în acest studiu. Pacienții care au finalizat studiul de întreținere până la săptămâna 54 au continuat tratamentul într-o extensie de studiu, cu evaluarea eficacității până în săptămâna 216. Evaluarea eficacității în extensia de studiu s-a bazat pe modificările în utilizarea corticosteroizilor, evaluarea medicală globală (EMG) a activității bolii și îmbunătățirea calității vieții măsurată prin chestionarul pentru boala inflamatorie intestinală (CBII).

**Tabelul 9**
**Rezultatele cheie privind eficacitatea din PURSUIT - Inducție și PURSUIT - Întreținere**

| **PURSUIT - Inducție** | | | |
|---|---|---|---|
| | **Placebo** N = 251 | **Simponi 200/100 mg** N = 253 | |
| **Procent de pacienți** | | | |
| Pacienți care prezintă răspuns clinic în săptămâna 6[a] | 30% | 51%** | |
| Pacienți în remisiune clinică în săptămâna 6[b] | 6% | 18%** | |
| Pacienți cu vindecarea mucoasei în săptămâna 6[c] | 29% | 42%* | |
| **PURSUIT - Întreținere** | | | |
| | **Placebo[d]** N = 154 | **Simponi 50 mg** N = 151 | **Simponi 100 mg** N = 151 |
| **Procent de pacienți** | | | |
| Menținerea răspunsului (pacienții care prezintă răspuns clinic până în săptămâna 54)[e] | 31% | 47%* | 50%** |
| Remisiune susținută (pacienți cu remisiune clinică atât în săptămâna 30 cât și în săptămâna 54)[f] | 16% | 23%[g] | 28%* |

N = număr de pacienți
** p ≤0,001
* p ≤0,01
[a] definit ca o scădere față de valoarea inițială a scorului Mayo cu ≥30% și ≥3 puncte, însoțită de o scădere a subscorului de sângerare rectală de ≥1 sau un subscor de sângerare rectală de 0 sau 1.
[b] Definit ca un scor Mayo ≤2 puncte, cu niciun subscor individual >1
[c] Definit ca 0 sau 1 pe baza subscorul endoscopic al scorului Mayo.
[d] Doar inducție cu Simponi.
[e] Pacienții au fost evaluați pentru activitatea bolii CU în funcție de scorul Mayo parțial la fiecare 4 săptămâni (pierderea răspunsului a fost confirmată prin endoscopie). Prin urmare, un pacient care a menținut răspunsul a fost într-o stare de răspuns clinic continuu, la fiecare evaluare, până în săptămâna 54.
[f] Un pacient a trebuit să fie în remisiune atât în săptămâna 30 cât și în săptămâna 54 (fără a demonstra o pierdere a răspunsului în orice moment până în săptămâna 54) pentru a obține remisiune durabilă.
[g] La pacienții cu greutate corporală mai mică de 80 kg, un procent mai mare din pacienții care au primit Simponi 50 mg ca tratament de întreținere au obținut remisiune clinică susținută, comparativ cu cei care au primit placebo.

Mai mulți pacienți tratați cu Simponi au demonstrat vindecarea susținută a mucoasei (pacienți care prezintă vindecarea mucoasei atât în săptămâna 30 cât și în săptămâna 54) în grupul cu 50 mg (42%, p

nominal <0,05) și în grupul cu 100 mg (42%, p <0,005) comparativ cu pacienții din grupul cu placebo (27%).

Din cei 54% dintre pacienții (247/456) cărora li s-a administrat concomitent corticosteroizi la începutul PURSUIT-Întreținere, proporția de pacienți care au menținut răspunsul clinic până în săptămâna 54 și nu primeau concomitent corticosteroizi în săptămâna 54 a fost mai mare la grupul cu 50 mg (38%, 30/78) și grupul cu 100 mg (30%, 25/82), comparativ cu grupul cu placebo (21%, 18/87). Proporția de pacienți care au eliminat corticosteroizii până în săptămâna 54 a fost mai mare în grupul cu 50 mg (41%, 32/78) și grupul cu 100 mg (33%, 27/82), comparativ cu grupul cu placebo (22%, 19/87). Dintre pacienții care au fost incluși în extensia de studiu, proporția subiecților cărora nu li s-au administrat corticosteroizi s-a menținut, în general, până la săptămâna 216.

Pacienților care nu au obținut un răspuns clinic în săptămâna 6 în studiul PURSUIT - Inducție, li s-a administrat Simponi 100 mg la fiecare 4 săptămâni în studiul PURSUIT - Întreținere. În săptămâna 14, 28% dintre acești pacienți au obținut un răspuns definit prin scorul Mayo parțial (a scăzut cu ≥3 puncte comparativ cu valoarea de la începutul inducției). În săptămâna 54, rezultatele clinice observate la acești pacienți au fost similare cu rezultatele clinice raportate pentru pacienții care au obținut un răspuns clinic în săptămâna 6.

În săptămâna 6, Simponi a îmbunătățit semnificativ calitatea vieții, măsurată prin modificarea față de valoarea inițială a unei masuri specifice bolii, CBII (chestionar pentru boala inflamatorie intestinală). În cazul pacienților cărora li s-a administrat tratament de întreținere cu Simponi, îmbunătățirea calității vieții măsurată prin CBII s-a menținut până în săptămâna 54.

Aproximativ 63% dintre pacienții cărora li s-a administrat Simponi la începutul extensiei de studiu (săptămâna 56) au continuat tratamentul până la finalizarea studiului (ultima administrare de golimumab în săptămâna 212).

Copii și adolescenți

*Artrită juvenilă idiopatică poliarticulară la copii și adolescenți*
Siguranța și eficacitatea Simponi au fost evaluate într-un studiu clinic de întrerupere randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (GO-KIDS) efectuat la 173 copii și adolescenți (cu vârsta de 2 până la 17 ani), cu AJIp activă, cu cel puțin 5 articulații afectate activ și un răspuns inadecvat la MTX. Au fost incluși în studiu copii cu artrită juvenilă idiopatică cu evoluție poliarticulară (poliartrită cu factor reumatoid pozitiv sau negativ, oligoartrită extinsă, artrită psoriazică juvenilă sau AJI sistemică fără simptomatologie sistemică actuală). Numărul median inițial al articulațiilor afectate activ a fost 12, iar valoarea mediană a PCR a fost 0,17 mg/dl.

Prima parte a studiului a fost reprezentată de fază în regim deschis cu durata de 16 săptămâni, în care au fost înrolați 173 copii cărora li s-a administrat Simponi 30 mg/m$^2$ (maxim 50 mg) subcutanat la fiecare 4 săptămâni și MTX. Cei 154 copii care au înregistrat un răspuns ACR Ped 30 la săptămâna 16 au intrat în partea a doua a studiului, faza de întrerupere randomizată, și li s-a administrat Simponi 30 mg/m$^2$ (maxim 50 mg) + MTX sau placebo + MTX la fiecare 4 săptămâni. După reactivarea afecțiunii, copiilor și adolescenților li s-a administrat Simponi 30 mg/m$^2$ (maxim 50 mg) + MTX. Începând cu săptămâna 48 copiii și adolescenții au intrat într-o fază de urmărire pe termen lung.

Copiii și adolescenții care au participat în acest studiu au prezentat scoruri de răspuns ACR Ped 30, 50, 70 și 90 din cea de-a 4-a săptămână a studiului.

La săptămâna 16, 87% dintre copii au atins scoruri de răspuns ACR Ped 30, iar 79%, 66% și respectiv 36% dintre copii au atins scoruri de răspuns ACR Ped 50, ACR Ped 70 și respectiv ACR Ped 90. La săptămâna 16, 34% dintre copii au avut afecțiune inactivă, definită ca având prezente toate caracteristicile următoare: nicio articulație cu artrită activă; afebril, fără erupție cutanată tranzitorie, serozită, splenomegalie, hepatomegalie sau limfoadenopatie generalizată atribuită AJI; fără uveită activă; VSH (< 20 mm/oră) sau PCR (< 1,0 mg/dl) cu valori normale; evaluarea globală a evoluției bolii efectuată de către medic (SVA ≤ 5 mm); durata redorii matinale < 15 minute.

La săptămâna 16, toate componentele ACR Ped au înregistrat îmbunătățiri relevante clinic față de valorile inițiale (vezi Tabelul 10).

**Tabelul 10**
**Îmbunătățiri față de valorile inițiale ale componentelor ACR Ped, la săptămâna 16[a]**

| | **Valoarea mediană a îmbunătățirii procentuale** |
|---|---|
| | Simponi 30 mg/m$^2$ n[b] = 173 |
| Evaluarea globală a evoluției bolii efectuată de către medic (SVA[c] 0-10 cm) | 88% |
| Evaluarea globală a stării de bine generale efectuată de către subiect/părinte (SVA 0-10 cm) | 67% |
| Număr de articulații afectate activ | 92% |
| Număr de articulații cu mișcare limitată | 80% |
| Activitate fizică conform CHAQ[d] | 50% |
| VSH (mm/h)[e] | 33% |

[a] valoare inițială = săptămâna 0

[b] „n" reflectă numărul de pacienți înrolați

[c] SVA: Scală Vizuală Analoagă

[d] CHAQ: chestionar de evaluare a stării de sănătate a copilului

[e] VSH (mm/h): viteza de sedimentare a hematiilor (milimetri pe oră)

Criteriul final de evaluare principal, proporția copiilor care au atins scoruri de răspuns ACR Ped 30 la săptămâna 16 și nu au prezentat un episod acut între săptămâna 16 și săptămâna 48, nu a fost atins. Majoritatea copiilor nu au prezentat un episod acut între săptămâna 16 și săptămâna 48 (59% în grupul Simponi + MTX și respectiv 53% în grupul placebo + MTX; p = 0,41).

Analiza criteriului final de evaluare principal în cadrul subgrupurilor prestabilite, în funcție de valoarea inițială a PCR (≥ 1 mg/dl față de < 1 mg/dl) a demonstrat o incidență mai mare a episoadelor acute în grupul placebo + MTX față de Simponi + MTX, în rândul subiecților cu valori inițiale PCR ≥ 1 mg/dl (87% față de 40%, p = 0,0068).

La săptămâna 48, 53% și 55% dintre copiii din grupul Simponi + MTX și respectiv din grupul placebo + MTX au atins scor de răspuns ACR Ped 30, în timp ce 40% și 28% dintre copiii din grupul Simponi + MTX și respectiv din grupul placebo + MTX, au intrat în faza de remisiune a bolii.

*Colita ulcerativă la copii și adolescenți*
Siguranța și eficacitatea Simponi au fost evaluate într-un studiu de fază III, multicentric, în regim deschis (PURSUIT 2), conceput pentru a înrola copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani, cu colită ulcerativă activă, aflată în stadii moderate până la severe, definită ca având un scor Mayo complet la momentul inițial între 6 și 12, inclusiv cu subscor endoscopic ≥2. Copiii cu expunere anterioară la agenți anti-TNF-α nu au fost eligibili pentru participare. Majorității celor 69 de participanți (97,1%) li se administrau medicamente pentru CU (corticosteroizi, imunomodulatoare și/sau 5-ASA); la 52,2% dintre participanți se administrau corticosteroizi, iar la 88,4% se administra 5-ASA pe cale orală. Vârsta medie a participanților a fost de 13,4 ani (interval 4-17). 53,6% (37) dintre participanți erau de sex feminin. Greutatea corporală medie a fost de 52,4 kg (interval 16-107). Caracteristicile inițiale ale bolii pentru populația totală la care s-a administrat golimumab erau reprezentative pentru copiii și adolescenții cu UC activă, aflată în stadii moderate până la severe.

În faza de inducție (din săptămâna 0 până la săptămâna 6), copiilor li s-a administrat golimumab subcutanat în funcție de greutatea corporală, la săptămânile 0 și 2. Copiilor cu greutate corporală ≥45 kg li s-au administrat subcutanat doze fixe de inducție de 200 mg, la săptămâna 0, și 100 mg la săptămâna 2. Copiilor cu greutate corporală <45 kg li s-au administrat doze de inducție ajustate în funcție de suprafața corporală, de 120 mg/m$^2$ subcutanat (până la maximum 200 mg) la săptămâna 0 și

60 mg/m$^2$ subcutanat (până la maximum 100 mg) la săptămâna 2. La săptămâna 6, copiii au fost evaluați din punct de vedere al eficacității și siguranței.

În faza de întreținere (din săptămâna 6 până la săptămâna 54), copiilor care prezentau răspuns clinic la golimumab (o scădere față de valoarea inițială a scorului Mayo complet cu ≥30% și ≥3 puncte, cu o scădere față de valoarea inițială a subscorului de sângerare rectală cu ≥1 sau un subscor de sângerare rectală de 0 sau 1, utilizând valoarea locală a subscorului endoscopic) li s-a administrat în continuare golimumab subcutanat în doză de 100 mg (copiii cu greutatea corporală ≥45 kg) sau 60 mg/m$^2$ (copiii cu greutatea corporală <45 kg), la fiecare 4 săptămâni, până la săptămâna 50. În cazul copiilor fără răspuns clinic la săptămâna 6, s-ar fi putut administra doze suplimentare la săptămânile 6 și 10, urmate de o evaluare a răspunsului la săptămâna 14 pentru a stabili dacă copiii vor continua tratamentul cu golimumab, la fiecare 4 săptămâni, până la săptămâna 50. Dintre cei 41 de copii care au intrat în faza de întreținere, 39 de copii au rămas în studiu la săptămâna 54 (li s-a făcut o evaluare a eficacității pe baza scorului Mayo complet).

Criteriul final de evaluare principal legat de remisiunea clinică, măsurat prin scorul Mayo, a fost definit ca un scor Mayo ≤2 puncte, fără niciun subscor individual >1 (pe baza subscorului endoscopic Mayo stabilit de medicul care a efectuat endoscopia la nivel local). În total, 22 (31,9%) dintre copii au prezentat remisiune clinică la săptămâna 6. La săptămâna 54, 31,7% dintre pacienții care au prezentat răspuns clinic la săptămâna 6 se aflau în remisiune clinică.

**Tabelul 11**
**Rezultate cheie privind eficacitatea din PURSUIT 2 – Inducție și PURSUIT 2 – Întreținere**

| **PURSUIT 2 - Inducție** | |
|---|---|
| **Criteriu final de evaluare principal** | **Simponi N=69** |
| Pacienți în remisiune clinică, evaluați conform scorului Mayo la săptămâna 6[a] | 22 (31,9%) |
| **Criterii finale de evaluare secundare majore** | |
| Pacienți cu răspuns clinic la săptămâna 6[b] | 39 (56,5%) |
| Pacienți cu vindecare endoscopică la săptămâna 6[c] | 28 (40,6%) |
| **PURSUIT 2 - Întreținere** | |
| **Criterii finale de evaluare secundare majore** | **Simponi N=41** |
| Pacienți în remisiune clinică la săptămâna 54, conform evaluării pe baza scorului Mayo[a,e] | 13 (31,7%) |
| Pacienți cu vindecare endoscopică la săptămâna 54[c] | 15 (36,6%) |
| Pacienți în remisiune clinică la săptămâna 54, conform evaluării pe baza scorului Mayo, pentru participanții care se află în remisiune clinică la săptămâna 6[a,d,e] | 12 (54,5%) |

N = număr de pacienți

[a] Remisiunea clinică este definită printr-un scor Mayo ≤2 puncte, fără subscor individual >1.

[b] Răspunsul clinic este definit ca o scădere a scorului Mayo, față de valoarea inițială, cu ≥30% și ≥3 puncte, cu o scădere față de valoarea inițială a subscorului de sângerare rectală cu ≥1 sau un subscor de sângerare rectală de 0 sau 1.

[c] Vindecarea endoscopică este definită printr-un subscor endoscopic de 0 sau 1 pe baza endoscopiei efectuate la nivel local.

[d] Numitorul este reprezentat de pacienții care se aflau în remisiune clinică la săptămâna 6.

[e] Pacienții cărora le lipsea scorul endoscopic la săptămâna 54 au fost considerați ca nefiind în remisiune clinică.

Imunogenitate

De-a lungul studiilor de fază III referitoare la poliartrita reumatoidă, artrită psoriazică şi spondilită anchilozantă, până în săptămâna 52 au fost detectaţi anticorpi împotriva golimumab prin metoda imunoenzimatică (EIA) la 5% (105/2062) dintre pacienţii trataţi cu golimumab, iar acolo unde au fost testări, aproape toţi anticorpii au fost neutralizanţi *in vitro*. În cazul tuturor indicaţiilor reumatologice s-au înregistrat rate similare. Pacienţii trataţi concomitent cu MTX au dezvoltat anticorpi la

golimumab într-un procent mai mic decât cei cărora nu li s-a administrat MTX (aproximativ 3% [41/1235] comparativ cu respectiv 8% [64/827]).

În SpAax-nr anticorpii împotriva golimumab au fost detectați prin metoda EIA la 7% (14/193) dintre pacienții tratați cu golimumab până la săptămâna 52.

În studiile clinice de fază II și III referitoare la colita ulcerativă, până în săptămâna 54, anticorpii împotriva golimumab au fost detectați prin metoda EIA la 3% (26/946) dintre pacienții tratați cu golimumab. *In vitro*, șaizeci și opt la sută (21/31) dintre pacienții cu anticorpi pozitivi au avut anticorpi de neutralizare. Tratamentul concomitent cu imunomodulatori (azatioprină, 6-mercaptopurină sau MTX) a dus la scăderea proporției de pacienți cu anticorpi la golimumab comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat golimumab fără imunomodulatori (respectiv 1% (4/308) comparativ cu 3% (22/638)). Dintre pacienții care au continuat extensia de studiu şi au avut probe evaluabile până la săptămâna 228, anticorpii împotriva golimumab au fost detectaţi la 4% (23/604) dintre pacienţii trataţi cu golimumab. *In vitro,* optzeci şi doi la sută (18/22) dintre pacienţii cu anticorpi pozitivi au avut anticorpi de neutralizare.

În studiul referitor la AJIp a fost utilizată o metodă EIA de evaluare a toleranței la medicament pentru detectarea anticorpilor la golimumab. Datorită sensibilității mai mari și a toleranței îmbunătățite la medicament, era de așteptat să fie detectată o incidență mai mare a anticorpilor la golimumab prin metoda EIA de evaluare a toleranței la medicament comparativ cu metoda EIA. În studiul de fază III pentru AJIp, până în săptămâna 48, anticorpii împotriva golimumab au fost detectați prin metoda EIA de evaluare a toleranței la medicament la 40% (69/172) dintre copiii tratați cu golimumab, din care majoritatea a avut un titru mai mic de 1:1000. Un efect asupra concentrațiilor serice de golimumab a fost observat la titruri > 1:100, în timp ce un efect asupra eficacității nu a fost observat până la titruri > 1:1000, cu toate că numărul copiilor cu titruri > 1:1000 a fost mic (N = 8). Dintre copiii care au fost testați pozitiv pentru anticorpi împotriva golimumab, 39% (25/65) au avut anticorpi de neutralizare. Incidența mai mare a anticorpilor detectați prin metoda EIA de evaluare a toleranței la medicament, nu a avut un impact aparent asupra concentrațiilor medicamentului, a eficacității și siguranței, deoarece aceștia au fost în principal anticorpi cu titru mic, și, prin urmare, nu reprezintă niciun nou semnal de siguranță.

Prezenţa anticorpilor pentru golimumab poate creşte riscul de a avea reacţii la locul injectării (vezi pct. 4.8). Datorită numărului mic de pacienţi pozitivi pentru anticorpi împotriva golimumab, nu se pot trage concluzii clare asupra relaţiei dintre anticorpii împotriva golimumab şi eficacitatea clinică sau măsurile de siguranţă.

Deoarece analizele de imunogenitate sunt specifice fiecărui medicament şi test, comparaţia cu incidenţa anticorpilor apăruţi în cazul altor medicamente nu este adecvată.

În studiul de fază III privind CU la copii și adolescenți, 22% (15/69) dintre pacienții cu tratament cu Simponi au prezentat anticorpi împotriva golimumab până la ultima vizită de siguranță, detectați prin metodă EIA de evaluare a toleranței la medicament. Majoritatea pacienților cu anticorpi prezentau titruri scăzute de anticorpi. Incidența anticorpilor împotriva golimumab a fost comparabilă între pacienții copii și adolescenți și adulți cu CU. Pacienții cu CU, care au dezvoltat anticorpi împotriva golimumab, au prezentat, în general, concentrații serice minime de golimumab la starea de echilibru mai scăzute.

## 5.2 Proprietăţi farmacocinetice

*Absorbţie*

După o singură administrare subcutanată a golimumab la subiecţi sănătoşi sau la pacienţi cu poliartrită reumatoidă, intervalul mediu până la atingerea concentraţiilor serice maxime ($T_{max}$) a fost cuprins între 2 şi 6 zile. O injecţie subcutanată cu 50 mg golimumab la subiecţi sănătoşi a atins o valoare medie a concentraţiei plasmatice maxime ± deviaţia standard ($C_{max}$) de 3,1 ± 1,4 μg/ml.

După o singură administrare subcutanată a unei injecţii cu 100 mg, absorbţia de golimumab a fost similară la nivelul părţii superioare a braţului, a abdomenului şi a coAPsei cu o biodisponibilitate

absolută medie de 51%. Se aşteaptă ca biodisponibilitatea absolută a golimumab în doză de 50 mg sau 200 mg să fie similară, deoarece golimumabul prezintă o farmacocinetică aproximativ proporţională cu doza după administrare subcutanată.

*Distribuţie*
După o singură administrare i.v., volumul mediu de distribuţie a fost 115 ± 19 ml/kg.

*Eliminare*
Clearance-ul sistemic al golimumabului a fost estimat a fi 6,9 ± 2,0 ml/zi şi kg. Valoarea timpului de înjumătăţire plasmatică prin eliminare a fost estimată la aproximativ 12 ± 3 zile la subiecţii sănătoşi, iar la pacienţii cu PR, APs, SA sau CU s-au observat valori similare.

Atunci când golimumab 50 mg a fost administrat subcutanat pacienţilor cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică sau spondilită anchilozantă la intervale de 4 săptămâni, concentraţiile serice au atins valorile de echilibru în săptămâna 12. Când s-a folosit concomitent MTX, tratamentul cu 50 mg golimumab subcutanat la intervale de 4 săptămâni a dus la atingerea unei valori medii a concentraţiei serice minime la starea de echilibru (± deviaţia standard) de aproximativ 0,6 ± 0,4 μg/ml la pacienţii cu poliartrită reumatoidă activă în pofida terapiei cu MTX, de aproximativ 0,5 ± 0,4 μg/ml la pacienţii cu artrită psoriazică activă şi de aproximativ 0,8 ± 0,4 μg/ml la pacienţii cu spondilită anchilozantă. Valorile medii ale concentraţiilor serice ale golimumab la starea de echilibru, la pacienții cu SpAax-nr, au fost similare cu cele observate la pacienții cu SA după administrarea subcutanată de golimumab 50 mg la intervale de 4 săptămâni.

Pacienţii cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică sau spondilită anchilozantă cărora nu li s-a administrat concomitent MTX au avut concentraţii minime la starea de echilibru ale golimumabului cu aproximativ 30% mai mici decât cei care au fost trataţi cu golimumab şi MTX. La un număr limitat de pacienţi cu poliartrită reumatoidă trataţi pentru o perioadă de peste 6 luni cu golimumab subcutanat, asocierea tratamentului cu MTX a scăzut clearance-ul aparent al golimumabului cu 36%. Totuşi, analiza farmacocineticii populaţionale a arătat că utilizarea în asociere a AINS, corticosteroizilor orali sau a sulfasalazinei, nu a influenţat clearance-ul aparent al golimumabului.

După doze de inducţie de 200 mg și 100 mg golimumab la săptămâna 0 şi 2, respectiv, şi doze de întreţinere de 50 mg sau 100 mg golimumab subcutanat la fiecare 4 săptămâni după aceea la pacienţii cu CU, concentraţiile plasmatice de golimumab au atins starea de echilibru la aproximativ 14 săptămâni după începerea terapiei. Tratamentul cu golimumab 50 mg sau 100 mg subcutanat la fiecare 4 săptămâni pe parcursul întreținerii a dus la starea de echilibru la concentrații plasmatice medii de aproximativ 0,9 ± 0,5 μg/ml și respectiv 1,8 ± 1,1 μg/ml.

La pacienţii cu CU trataţi cu golimumab 50 mg sau 100 mg subcutanat la fiecare 4 săptămâni, utilizarea concomitentă de imunomodulatori nu a avut un efect substanțial asupra stării de echilibru ale concentrațiilor de golimumab.

Pacienţii care au dezvoltat anticorpi la golimumab au avut, în general, valori mici ale concentraţiilor minime de golimumab la starea de echilibru (vezi pct. 5.1).

*Linearitate*
După administrarea unei singure doze intravenoase, golimumab a prezentat o farmacocinetică aproximativ proporţională cu doza la pacienţii cu PR într-un interval de doze de 0,1 până la 10,0 mg/kg. După o singură doză s.c. la subiecţii sănătoşi a fost observată de asemenea o farmacocinetică aproximativ proporțională cu doza, pentru un interval de doze de la 50 mg la 400 mg.

*Efectele greutăţii corporale asupra farmacocineticii*
A existat o tendinţă către un clearance aparent mai mare în cazul pacienţilor cu greutate corporală crescută (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

*Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară*
Farmacocinetica golimumab a fost determinată la 173 copii și adolescenți cu AJIp având vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani. În studiul referitor la AJIp, copiii și adolescenții cărora li s-a administrat golimumab 30 mg/m$^2$ (maxim 50 mg) subcutanat la fiecare 4 săptămâni, valoarea mediană la starea de echilibru a concentrațiilor de golimumab a fost similară între diferitele grupe de vârstă și a fost, de asemenea, similară sau ușor mai mare comparativ cu cea observată la pacienții adulți cu AR cărora li s-a administrat 50 mg golimumab la fiecare 4 săptămâni.

*Colită ulcerativă*
Farmacocinetica golimumab a fost similară între pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți cu colită ulcerativă. Farmacocinetica populațională a confirmat că schema recomandată de administrare a dozelor pentru Simponi a avut ca rezultat o expunere serică la golimumab similară sau ușor mai ridicată la pacienții copii și adolescenți, comparativ cu pacienții adulți, în cadrul întregului interval de greutate corporală.

Modelarea și simularea populațională farmacocinetică/farmacodinamică la copiii și adolescenții cu AJIp au confirmat relația dintre expunerea serică la golimumab și eficacitatea clinică și demonstrează că schema de administrare a golimumab 50 mg la fiecare 4 săptămâni la copii și adolescenți cu AJIp cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg determină expuneri serice similare cu cele observate ca fiind eficace la pacienții adulți.

## 5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate şi toxicitatea asupra funcţiei de reproducere şi asupra dezvoltării.

Nu s-au desfăşurat studii de mutagenitate, de fertilitate la animale sau studii de carcinogenitate pe termen lung, cu golimumab.

Într-un studiu privind fertilitatea şi funcţia generală de reproducere la şoareci, care a folosit un anticorp analog care inhibă selectiv activitatea TNF-α la aceste animale, numărul animalelor gestante a fost scăzut. Nu se ştie dacă această constatare s-a datorat efectelor asupra masculilor şi/sau femelelor. Într-un studiu de toxicitate asupra dezvoltării efectuat la şoareci după administrarea aceluiaşi anticorp analog şi la maimuţe cynomolgus, cu golimumab, nu s-au demonstrat toxicitate maternă, embriotoxicitate sau teratogenitate.

# 6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

## 6.1 Lista excipienţilor

Sorbitol (E420)
Histidină
Clorhidrat de histidină monohidrat
Polisorbat 80 (E433)
Apă pentru preparate injectabile.

## 6.2 Incompatibilităţi

În lipsa studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

## 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

## 6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).
A nu se congela.
A se ţine seringa preumplută în cutie pentru a fi protejat(ă) de lumină.
Simponi poate fi păstrat la temperaturi de până la maxim 25 °C pentru o singură perioadă de până la 30 zile, dar fără a depăși data de expirare originală inscripționată pe cutie. Noua dată de expirare trebuie scrisă pe cutie (până la 30 zile de la data scoaterii din frigider).

După ce Simponi a fost păstrat la temperatura camerei, acesta nu trebuie reintrodus în frigider. Dacă nu este utilizat în decursul a 30 zile de păstrare la temperatura camerei, Simponi trebuie aruncat.

## 6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Simponi 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
0,5 ml soluție într-o seringă preumplută (din sticlă de tip 1) cu un ac fixat (din oţel inoxidabil) şi cu un capac protector pentru ac (cauciuc care conţine latex). Simponi este disponibil în cutii care conţin 1 seringă preumplută şi în ambalaj multiplu care conţine 3 (3 cutii a câte 1) seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## 6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Simponi este disponibil într-o seringă preumplută pentru utilizare unică. Fiecare ambalaj include instrucţiuni de utilizare care descriu în totalitate folosirea seringii. După ce seringa preumplută este scoasă din frigider, aceasta trebuie lăsată timp de 30 de minute să ajungă la temperatura camerei, înainte de injectarea Simponi. Seringa nu trebuie agitată.

Soluţia este limpede sau uşor opalescentă, incoloră până la gălbui deschis şi poate conţine câteva particule proteice mici, translucide sau albe. Acest aspect nu este neobişnuit pentru soluţiile care conţin proteine. Simponi nu trebuie utilizat dacă soluţia prezintă modificări de culoare, este tulbure sau conţine particule străine vizibile.

În prospectul medicamentului sunt incluse instrucţiuni detaliate privind prepararea şi administrarea Simponi în seringă preumplută.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

# 7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

# 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/09/546/003 1 seringă preumplută
EU/1/09/546/004 3 seringi preumplute

## 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 1 octombrie 2009
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 19 iunie 2014

## 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Simponi 50 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

## 2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Un stilou injector (pen) preumplut a 0,5 ml conţine golimumab* 50 mg.

* Anticorp monoclonal umanizat de tip IgG1κ produs într-o linie celulară hibridom murină prin tehnologie ADN recombinant.

Excipienți cu efect cunoscut
Fiecare stilou injector (pen) preumplut conţine 20,5 mg sorbitol (E420) per doză de 50 mg.
Fiecare stilou injector (pen) preumplut conţine 0,075 mg polisorbat 80 (E433) per doză de 50 mg

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie injectabilă (injecţie) în stilou injector (pen) preumplut (SmartJect)

Soluţia este limpede până la uşor opalescentă, incoloră până la gălbui deschis.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicaţii terapeutice

Poliartrită reumatoidă (PR)
Simponi, în asociere cu metotrexat (MTX), este recomandat în:
- tratamentul poliartritei reumatoide active aflate în stadii moderate până la severe, la adulţi la care răspunsul la tratamentul cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB), inclusiv MTX, a fost inadecvat.
- tratamentul poliartritei reumatoide active și progresive, aflate în stadii severe, la adulţi care nu au fost trataţi anterior cu MTX.

S-a demonstrat faptul că Simponi, în combinaţie cu MTX, reduce rata de progresie a leziunilor distructive de la nivel articular, conform determinărilor radiologice, şi că ameliorează capacitatea fizică.

Artrita juvenilă idiopatică
*Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară (AJIp)*
Simponi administrat în asociere cu MTX este indicat pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice poliarticulare la copii cu vârsta de 2 ani și peste, care au prezentat răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX.

Artrita psoriazică (APs)
Simponi, administrat singur sau în asociere cu MTX, este recomandat în tratamentul artritei psoriazice active şi progresive, la adulţii la care răspunsul la tratamentul anterior cu MARMB a fost inadecvat. S-a demonstrat că Simponi determină scăderea progresiei afectării articulaţiilor extremităţilor, măsurată prin metode radiologice, la pacienţi cu subtipurile poliarticulare simetrice ale afecţiunii (vezi pct. 5.1) şi ameliorează capacitatea fizică.

Spondilartrita axială
*Spondilita anchilozantă (SA)*
Simponi este recomandat în tratamentul spondilitei anchilozante active, aflată în stadii severe, la adulţii care au avut un răspuns inadecvat la terapia convenţională.

*Spondilartrita axială non-radiografică (SpAax-nr)*
Simponi este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu spondilartrită axială activă severă non-radiografică, cu semne obiective de inflamație, așa cum indică valorile crescute ale proteinei C reactive (PCR) și/sau rezonanța magnetică nucleară (RMN), care au prezentat un răspuns inadecvat sau intoleranță la medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Colita ulcerativă (CU)
Simponi este recomandat în tratamentul colitei ulcerative active, aflată în stadii moderate până la severe, la pacienții adulți care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia convenţională incluzând corticosteroizi și 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA), ori care prezintă intoleranță sau contraindicații pentru astfel de tratament.

## 4.2 Doze şi mod de administrare

Tratamentul trebuie iniţiat şi supravegheat de către medici specializaţi, cu experienţă în diagnosticul şi tratamentul poliartritei reumatoide, artritei juvenile idiopatice poliarticulare, artritei psoriazice, spondilitei anchilozante, spondilartritei axiale non-radiografice sau colitei ulcerative. Pacienţii trataţi cu Simponi trebuie să primească Cardul Pacientului.

Doze

*Poliartrita reumatoidă*
Simponi 50 mg administrat o dată pe lună, în aceeaşi dată a fiecărei luni.
Simponi trebuie administrat concomitent cu MTX.

*Artrita psoriazică, spondilita anchilozantă sau spondilartrita axială non-radiografică*
Simponi 50 mg administrat o dată pe lună, în aceeaşi dată a fiecărei luni.

Pentru toate indicațiile de mai sus, datele disponibile sugerează că răspunsul clinic se obține de obicei între 12 şi 14 săptămâni de tratament (după 3-4 doze). Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată în cazul pacienţilor la care nu se observă semnele unui beneficiu terapeutic în acest interval.

Pacienţi cu greutate corporală mai mare de 100 kg
Pentru toate indicațiile de mai sus, la pacienții cu PR, APs, SA sau SpAax-nr a căror greutate corporală depăşeşte 100 kg şi la care nu se obţine un răspuns clinic adecvat după 3 sau 4 doze, poate fi luată în considerare creşterea dozei de golimumab la 100 mg o dată pe lună, ţinând cont de riscul crescut pentru anumite reacţii adverse grave în cazul dozei de 100 mg comparativ cu cel al dozei de 50 mg (vezi pct. 4.8). Continuarea tratamentului trebuie evaluată în cazul pacienţilor la care nu se observă semnele unui beneficiu terapeutic după ce li s-au administrat 3 sau 4 doze suplimentare de 100 mg.

*Colita ulcerativă la adulți*
Pacienţi cu greutate corporală mai mică de 80 kg
Simponi administrat ca o doză inițială de 200 mg, urmată de 100 mg la săptămâna 2. Pacienților care prezintă un răspuns adecvat trebuie să li se administreze 50 mg la săptămâna 6 și ulterior la fiecare 4 săptămâni. Pacienții care prezintă un răspuns inadecvat pot beneficia în continuare de administrarea a 100 mg la săptămâna 6 și ulterior la fiecare 4 săptămâni (vezi pct. 5.1).

Pacienţi cu greutate corporală mai mare sau egală cu 80 kg
Simponi administrat ca o doză inițială de 200 mg, urmată de 100 mg în a doua săptămână, apoi 100 mg la fiecare 4 săptămâni, ulterior (vezi pct. 5.1).

În timpul tratamentului de întreținere, corticosteroizii se pot întrerupe progresiv conform ghidurilor de practică medicală.

Datele disponibile sugerează că de obicei răspunsul clinic este obținut în termen de 12 – 14 săptămâni de tratament (după 4 doze). Continuarea tratamentului trebuie reevaluată în cazul pacienților care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic în această perioadă de timp.

Omiterea unei doze
Dacă un pacient uită să îşi injecteze Simponi la data planificată, doza omisă va trebui să fie injectată imediat după ce pacientul îşi aduce aminte. Pacienţii trebuie instruiţi să nu îşi injecteze o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Doza următoare va trebui administrată conform următoarelor instrucţiuni:
- dacă administrarea a întârziat cu mai puţin de 2 săptămâni, pacientul trebuie să injecteze doza omisă şi să urmeze apoi schema terapeutică iniţială.
- dacă administrarea a întârziat cu peste 2 săptămâni, pacientul trebuie să injecteze doza omisă şi, de la data acestei injectări, trebuie stabilită o nouă schemă terapeutică.

Grupe speciale de pacienţi
*Persoane vârstnice (≥ 65 ani)*
Nu este necesară ajustarea dozelor în cazul persoanelor vârstnice.

*Insuficienţă renală şi hepatică*
Simponi nu a fost studiat la aceste grupuri de pacienţi. Nu pot fi făcute recomandări legate de doză.

*Copii şi adolescenţi*
Siguranţa şi eficacitatea Simponi la pacienții cu vârsta mai mică de 18 ani pentru alte indicații decât AJIp și CUp nu au fost stabilite. Nu există date disponibile. Simponi nu are nicio utilizare relevantă la copiii cu vârsta sub 2 ani cu AJIp sau CUp. Simponi 50 mg stilou injector (pen) preumplut nu a fost studiat în CUp și nu este recomandat a fi utilizat la copii și adolescenți. Pentru doze și mod de administrare la pacienții cu CUp, consultați pct. 4.2 din RCP-ul seringii preumplute de 50 mg sau 100 mg sau al stiloului injector (pen) preumplut de 45 mg/0,45 ml.

*Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară*
Simponi 50 mg se administrează o dată pe lună, în aceeași zi a lunii, copiilor cu greutate corporală de cel puțin 40 kg. Pentru administrarea la copii cu artrită juvenilă idiopatică poliarticulară cu greutatea sub 40 kg este disponibil un stilou injector (pen) preumplut a 45 mg/0,45 ml.

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic se obține, de obicei, în decurs de 12 până la 14 săptămâni de tratament (după 3-4 doze). Continuarea tratamentului trebuie reanalizată la copiii care nu prezintă semne de beneficiu terapeutic în această perioadă.

Mod de administrare
Simponi este destinat administrării subcutanate. Dacă medicul consideră ca fiind adecvat, după un instructaj corespunzător în privinţa tehnicii administrării injectabile subcutanat, pacienţii pot să se auto-injecteze, sub supraveghere medicală dacă este necesar. Pacienţii trebuie instruiţi să injecteze întreaga cantitate de Simponi, în conformitate cu instrucţiunile detaliate pentru utilizare, prezentate în cadrul prospectului. Dacă sunt necesare injectări multiple, acestea trebuie administrate în regiuni diferite ale corpului. Fiecare stilou injector (pen) preumplut este destinat unei singure utilizări la un singur pacient și trebuie aruncat imediat după utilizare.

Pentru instrucţiuni privind administrarea, vezi pct. 6.6.

## 4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi enumeraţi la pct. 6.1.

Tuberculoza activă (TBC) sau alte infecţii severe cum ar fi sepsisul şi infecţiile oportuniste (vezi pct. 4.4).

Insuficienţa cardiacă moderată sau severă (clasa III/IV NYHA) (vezi pct. 4.4).

## 4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate
Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Infecţii
Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape în vederea depistării infecţiilor, inclusiv a tuberculozei, înainte, în timpul şi după tratamentul cu golimumab. Deoarece eliminarea golimumabului poate dura până la 5 luni, monitorizarea trebuie continuată în toată această perioadă. Dacă pacientul dezvoltă o infecţie gravă sau sepsis, tratamentul cu golimumab nu trebuie continuat (vezi pct. 4.3).

Golimumab nu trebuie administrat pacienţilor cu o infecţie activă şi semnificativă din punct de vedere clinic. Atunci când golimumab urmează să fie administrat pacienţilor cu infecţii cronice sau cu antecedente de infecţii recurente, sunt necesare precauţii speciale. Pacienţii trebuie informaţi şi instruiţi să evite expunerea la potenţialii factori de risc pentru infecţii, după cum este necesar.

Pacienţii cărora li se administrează blocante ale TNF sunt mai sensibili la infecţiile grave.
În cazul pacienţilor trataţi cu golimumab au fost raportate infecţii bacteriene (inclusiv sepsis şi pneumonie), micobacteriene (inclusiv TBC), fungice invazive şi oportuniste, inclusiv cazuri letale. Unele dintre aceste infecţii grave au apărut la pacienţi trataţi concomitent cu imunosupresoare care, alături de boala lor de bază, i-ar fi putut predispune la infecţii. Pacienţii la care se înregistrează o nouă infecţie în timpul tratamentului cu golimumab, trebuie monitorizaţi îndeaproape şi trebuie evaluaţi complet în scop diagnostic. Administrarea golimumab trebuie întreruptă dacă pacientul dezvoltă o nouă infecţie gravă sau sepsis, iar terapia antimicrobiană sau antifungică adecvată trebuie iniţiată şi continuată până la obţinerea vindecării infecţiei.

În cazul pacienţilor care au locuit sau au călătorit în regiuni unde infecţiile fungice invazive cum ar fi histoplasmoza, coccidioidomicoza sau blastomicoza sunt endemice, beneficiile şi riscurile tratamentului cu golimumab trebuie evaluate cu atenţie înainte de iniţierea acestui tratament. La pacienții cu risc trataţi cu golimumab, trebuie suspectată o infecție fungică invazivă în cazul în care aceștia dezvoltă o afecțiune sistemică gravă. Dacă este posibil, diagnosticul și administrarea tratamentului antifungic empiric la acești pacienți trebuie să se facă în urma consultării cu un medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu infecții fungice invazive.

Tuberculoza
La pacienții trataţi cu golimumab s-au raportat cazuri de tuberculoză. Trebuie subliniat faptul că în majoritatea acestor raportări tuberculoza a fost extrapulmonară şi a luat forma unei boli localizate sau diseminate.

Înainte de a începe tratamentul cu golimumab, toţi pacienţii trebuie evaluaţi, pentru depistarea tuberculozei active sau inactive (latente). Această evaluare trebuie să includă o anamneză medicală detaliată cu privire la antecedentele personale de tuberculoză sau la posibile contacte anterioare cu pacienţi cu tuberculoză şi la tratamente imunosupresoare precedente şi/sau curente. La toţi pacienţii trebuie efectuate teste de screening adecvate, cum sunt testul cutanat sau sanguin la tuberculină şi radiografia toracică (se pot aplica recomandările locale). Se recomandă ca efectuarea acestor teste să fie înregistrată în Cardul Pacientului. Se aminteşte medicilor prescriptori de riscul rezultatelor fals negative la testele cutanate cu tuberculină, în special la pacienţii cu afecţiuni severe sau imunocompromişi.

Tratamentul cu golimumab nu trebuie iniţiat dacă este depistată tuberculoza activă (vezi pct. 4.3).

Dacă se suspectează tuberculoza latentă, trebuie solicitat consultul unui medic cu experienţă în tratamentul tuberculozei. În toate situaţiile descrise mai jos, raportul beneficiu/risc al tratamentului cu golimumab trebuie evaluat foarte atent.

Dacă este diagnosticată tuberculoza inactivă (latentă), tratamentul pentru această afecţiune trebuie iniţiat cu tuberculostatice înainte de debutul tratamentului cu golimumab, conform recomandărilor locale.

La pacienţii care au factori de risc pentru tuberculoză numeroşi sau semnificativi şi la care testul pentru tuberculoză latentă a fost negativ, tratamentul tuberculostatic trebuie avut în vedere înainte de iniţierea terapiei cu golimumab. De asemenea, utilizarea tratamentului tuberculostatic trebuie avută în vedere înainte de iniţierea terapiei cu golimumab în cazul pacienţilor cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă la care nu poate fi confirmat un tratament adecvat.

Au apărut cazuri de tuberculoză activă la pacienţi aflaţi în timpul tratamentului sau după tratamentul cu golimumab pentru tuberculoză latentă. Pacienţii cărora li se administrează golimumab trebuie să fie atent monitorizaţi pentru semne şi simptome de tuberculoză activă, inclusiv pacienţii cu rezultat negativ pentru tuberculoză latentă, pacienţii aflaţi în timpul tratamentului pentru tuberculoză latentă sau pacienții care au fost trataţi anterior pentru tuberculoză.

Toţi pacienţii trebuie informaţi să se adreseze medicului la apariţia unor semne/simptome sugestive pentru tuberculoză (de exemplu tuse persistentă, caşexie sau scădere ponderală, subfebrilitate) în timpul sau după tratamentul cu golimumab.

Reactivarea hepatitei virale B
Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienţi purtători cronici ai acestui virus (adică pozitivi pentru antigenul de suprafaţă), trataţi cu un antagonist al TNF, inclusiv cu golimumab. Unele cazuri au fost letale.

Înainte de iniţierea tratamentului cu golimumab, pacienţii trebuie testaţi dacă au infecţie cu virusul hepatitic B (VHB). În cazul pacienţilor care prezintă test pozitiv la infecţia cu VHB, se recomandă consultarea cu un medic cu experiență în tratamentul hepatitei de tip B.

Purtătorii de VHB care necesită tratament cu golimumab trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru descoperirea semnelor şi simptomelor infecţiei active cu VHB pe toată durata tratamentului şi apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia. Nu sunt disponibile date adecvate despre tratamentul pacienţilor purtători de VHB cu antivirale în asociere cu antagonişti de TNF, pentru prevenţia reactivării infecţiei cu VHB. La pacienţii la care se produce reactivarea infecţiei cu VHB, administrarea golimumab trebuie oprită şi trebuie început un tratament antiviral eficace alături de terapie de susţinere adecvată.

Neoplazii şi alte tulburări limfoproliferative
Nu se cunoaşte rolul potenţial al tratamentului cu blocante ale TNF în apariţia unor neoplazii. Pe baza cunoştinţelor actuale, nu poate fi exclusă posibilitatea de apariţie a limfoamelor, leucemiei sau a altor neoplazii la pacienţii trataţi cu antagonişti de TNF. Atunci când este luată în considerare administrarea tratamentului cu blocante de TNF la pacienţi cu antecedente de neoplazii sau continuarea tratamentului la pacienţi la care au apărut neoplazii, sunt necesare precauţii speciale.

*Neoplazia la copii şi adolescenţi*
Neoplazii, unele letale, au fost raportate la copii, adolescenţi şi adulţi tineri (cu vârsta de până la 22 de ani) trataţi cu medicamente blocante ale TNF (iniţierea tratamentului la o vârstă ≤ de 18 ani), în perioada ulterioară punerii pe piaţă. Aproximativ jumătate din aceste cazuri au fost limfoame. Alte cazuri au fost reprezentate de diverse neoplazii, inclusiv unele rare asociate de regulă cu imunosupresia. Riscul apariţiei patologiei neoplazice la copii şi adolescenţi trataţi cu medicamente blocante ale TNF nu poate fi exclus.

*Limfom şi leucemie*
În secţiunile controlate ale studiilor clinice efectuate cu toate blocantele TNF, inclusiv golimumab, s-au observat mai multe cazuri de limfoame în rândul pacienţilor cărora li s-a administrat tratament anti-TNF, faţă de cei din grupul de control. În timpul studiilor clinice de fază IIb şi III cu Simponi în PR, APs și SA, incidenţa limfomului în grupul pacienţilor trataţi cu golimumab a fost mai mare decât cea aşteptată în populaţia generală. Au fost raportate cazuri de leucemie la pacienţii trataţi cu golimumab. Există un risc crescut, cunoscut, de apariţie a limfomului şi leucemiei la pacienţii cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie veche, intens activă, ceea ce complică estimarea riscului.

După punerea pe piață au fost raportate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT) la pacienții tratați cu alte blocante TNF (vezi pct. 4.8). Acest tip rar de limfom cu celule T are o evoluție foarte agresivă și este de obicei letal. Majoritatea cazurilor au apărut la adolescenți și adulți tineri de sex masculin, aproape toate la tratament comcomitent cu azatioprină (AZA) sau 6 mercaptopurină (6-MP) pentru boli inflamatorii intestinale. Riscul potențial al asocierii de AZA sau 6 MP și golimumab trebuie să fie analizat cu atenție. Riscul de apariție a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu blocante TNF nu poate fi exclus.

*Alte neoplazii în afară de limfom*
În secţiunile controlate ale studiilor clinice de fază IIb şi III cu Simponi în PR, APs, SA şi CU, incidenţa neoplaziilor altele în afară de limfom (cu excepţia neoplaziei cutanate alta decât melanomul) a fost similară în grupul tratat cu golimumab şi în cel de control.

*Displazia de colon/carcinom*
Nu se știe dacă tratamentul cu golimumab influențează riscul de apariție a displaziei sau cancerului de colon. Toţi pacienţii care prezintă colită ulcerativă cu risc crescut de displazie sau carcinom de colon (de exemplu pacienţi cu colită ulcerativă de durată sau colangită sclerozantă primară) sau care au antecedente de displazie sau carcinom de colon trebuie investigaţi pentru evidenţierea eventualei displazii la intervale regulate înainte de tratament sau pe durata bolii. Această evaluare trebuie să includă colonoscopie și biopsie, în funcţie de recomandările locale. La pacienții cu displazie nou diagnosticată, tratați cu golimumab, trebuie evaluate cu atenție riscurile și beneficiile tratamentului pentru fiecare pacient în parte și trebuie analizat dacă este necesară continuarea tratamentului.

Într-un studiu clinic explorator, care a evaluat utilizarea golimumab la pacienţi cu astm bronşic sever persistent, au fost raportate mai multe neoplazii la pacienţii trataţi cu golimumab comparativ cu pacienţii din grupul de control (vezi pct. 4.8). Semnificaţia acestei descoperiri este necunoscută.

Într-un studiu clinic explorator care a evaluat utilizarea unui alt medicament anti-TNF, infliximab, la pacienţi cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) moderată sau severă, au fost raportate mai multe neoplazii, mai ales la nivelul capului şi gâtului, la pacienţii trataţi cu infliximab comparativ cu cei din grupul de control. Toţi pacienţii fuseseră mari fumători. De aceea, sunt necesare precauţii în cazul pacienţilor cu BPOC trataţi cu un antagonist TNF, dar şi în cazul celor cu risc crescut de neoplazii datorită fumatului.

*Neoplazii cutanate*
Apariția melanomului și a carcinomului cu celule Merkel au fost raportate la pacienții tratați cu medicamente blocante ale TNF, inclusiv golimumab (vezi pct. 4.8). Examinarea periodică a tegumentelor este recomandată în special pentru pacienții cu factori de risc pentru neoplazii cutanate.

Insuficienţa cardiacă congestivă (ICC)
În cazul utilizării blocantelor TNF, inclusiv golimumab, au fost raportate cazuri de agravare a insuficienţei cardiace congestive (ICC) şi cazuri noi de debut a ICC. Unele cazuri au avut o evoluţie letală. Într-un studiu clinic cu un alt antagonist de TNF, au fost observate agravarea insuficienţei cardiace congestive şi creşterea mortalităţii datorate ICC. Golimumab nu a fost studiat la pacienţi cu ICC. Golimumab trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară (clasa I/II NYHA). Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape şi tratamentul cu golimumab trebuie întrerupt la aceia care dezvoltă simptome noi sau agravate de insuficienţă cardiacă (vezi pct. 4.3).

Reacţii neurologice
Utilizarea blocantelor TNF, inclusiv golimumab, s-a asociat cu cazuri noi de debut sau cu exacerbarea simptomelor clinice şi/sau a dovezilor radiologice de afecţiuni demielinizante ale sistemului nervos central, inclusiv scleroză multiplă şi tulburări de demielinizare periferică. La pacienţii cu afecţiuni demielinizante pre-existente sau cu debut recent, beneficiile şi riscurile tratamentului anti-TNF trebuie evaluate cu grijă înainte de iniţierea tratamentului cu golimumab.
Dacă aceste tulburări apar, trebuie luată în considerare întreruperea administrării golimumab (vezi pct. 4.8).

Intervenţii chirurgicale
Datele privind siguranţa obţinute în urma tratamentului cu golimumab la pacienţi cărora li s-a efectuat anterior o intervenţie chirurgicală, inclusiv artroplastie, sunt limitate. Timpul lung de înjumătăţire plasmatică trebuie luat în considerare atunci când este planificată o intervenţie chirurgicală. Un pacient care trebuie operat în timpul tratamentului cu golimumab trebuie monitorizat îndeaproape pentru depistarea infecţiilor şi trebuie luate măsurile adecvate.

Imunosupresie
Există posibilitatea ca blocantele TNF, inclusiv golimumab, să afecteze mecanismele de apărare ale gazdei împotriva infecţiilor şi neoplaziilor, deoarece TNF mediază inflamaţia şi modulează răspunsul imun celular.

Afecţiuni autoimune
Deficitul relativ de $TNF_{\alpha}$ provocat de tratamentul anti-TNF poate duce la iniţierea unui proces autoimun. Dacă un pacient dezvoltă simptome sugestive pentru un sindrom asemănător lupusului după tratamentul cu golimumab şi dacă este pozitiv pentru anticorpi împotriva ADN-ului dublu catenar, tratamentul cu golimumab trebuie oprit (vezi pct. 4.8).

Reacţii hematologice
Au existat raportări de pancitopenie, leucopenie, neutropenie, agranulocitoză, anemie aplastică şi trombocitopenie la pacienţii trataţi cu blocante ale TNF, inclusiv golimumab. Toţi pacienţii trebuie sfătuiţi să solicite imediat îngrijire medicală dacă dezvoltă semne sau simptome sugestive de discrazii sanguine (de exemplu febră persistentă, echimoze, hemoragii, paloare). Întreruperea tratamentului cu golimumab trebuie luată în considerare la pacienţi cu anomalii hematologice semnificative confirmate.

Administrarea în asociere a antagoniştilor TNF şi anakinra
În studiile clinice în care anakinra a fost utilizată în asociere cu un alt blocant al TNF, etanercept, s-au observat infecţii grave şi neutropenie fără să se înregistreze un beneficiu clinic suplimentar. Datorită caracterului evenimentelor adverse observate în timpul acestei terapii asociate, toxicităţi similare se pot înregistra şi în urma asocierii altor blocante ale TNF cu anakinra. Asocierea dintre golimumab şi anakinra nu este recomandată.

Administrarea în asociere a antagoniştilor TNF şi abatacept
În studiile clinice, administrarea concomitentă a antagoniştilor de TNF şi a abatacept s-a asociat cu un risc crescut de infecţii, inclusiv infecţii grave, comparativ cu administrarea antagoniştilor TNF în monoterapie, fără creşterea beneficiilor clinice. Asocierea dintre golimumab şi abatacept nu este recomandată.

Administrarea concomitentă cu alte terapii biologice
Nu există informaţii suficiente cu privire la utilizarea concomitentă a golimumab cu alte terapii biologice utilizate pentru a trata aceleaşi afecţiuni precum golimumab. Utilizarea concomitentă a golimumab cu aceste medicamente biologice nu este recomandată datorită posibilităţii creşterii riscului de infecţie, precum şi alte interacţiuni farmacologice potenţiale.

Administrarea alternativă a medicamentelor biologice MARMB
Se recomandă prudenţă, iar pacienţii trebuie să fie monitorizaţi în continuare când se înlocuieşte un medicament biologic cu altul, deoarece suprapunerea activităţii biologice poate creşte şi mai mult riscul de evenimente adverse, inclusiv infecţie.

Vaccinuri/agenţi infecţioşi terapeutici
Pacienţilor trataţi cu golimumab li se pot administra concomitent vaccinuri, cu excepţia vaccinurilor vii (vezi pct. 4.5 şi 4.6). La pacienţii care primesc tratament anti-TNF, datele disponibile sunt limitate privind răspunsul imunologic la vaccinare cu vaccinuri vii, sau transmiterea secundară a infecţiei prin vaccinurile vii. Utilizarea de vaccinuri vii poate conduce la infecţii clinice, inclusiv infecţii diseminate.

Utilizarea altor agenţi infecţioşi terapeutici, cum sunt bacterii vii atenuate (de exemplu instilaţii BCG a vezicii urinare pentru tratamentul cancerului) pot conduce la infecţii clinice, inclusiv infecţii diseminate. Se recomandă ca agenţii infecţioşi terapeutici să nu fie administraţi concomitent cu golimumab.

Reacţii alergice
Din experienţa de după punerea pe piaţă, după administrarea de golimumab au fost raportate reacţii sistemice grave de hipersensibilizare (inclusiv reacţii anafilactice). Unele dintre aceste reacţii au apărut după prima administrare golimumab. Dacă se produce o reacţie anafilactică sau o altă reacţie alergică gravă, administrarea golimumab trebuie oprită imediat şi trebuie iniţiat tratamentul adecvat.

*Sensibilitate la latex*
Capacul protector al acului din stiloul injector (pen) preumplut sau de la seringa preumplută este fabricat din cauciuc natural uscat care conţine latex şi poate provoca reacţii alergice la persoanele sensibile la latex.

Grupe speciale de pacienţi

*Persoane vârstnice (≥ 65 ani)*
În studiile de fază III privind PR, APs, SA şi CU, nu au fost observate diferenţe globale între pacienţii cu vârsta de minim 65 ani trataţi cu golimumab şi cei mai tineri, din punct de vedere al evenimentelor adverse (EA), al evenimentelor adverse grave şi al infecţiilor grave. Totuşi, sunt necesare precauţii în timpul tratamentului persoanelor vârstnice şi trebuie acordată atenţie specială apariţiei infecţiilor. În studiul SpAax-nr nu au fost incluși pacienți cu vârsta de 45 ani și peste.

*Insuficienţă renală şi hepatică*
Nu s-au desfăşurat studii specifice cu golimumab la pacienţi cu insuficienţă renală sau hepatică. Golimumab trebuie utilizat cu precauţie în cazul persoanelor cu afectare a funcţiei hepatice (vezi pct. 4.2).

*Copii și adolescenți*
Vaccinări
Dacă este posibil, este recomandat ca înainte de inițierea tratamentului cu golimumab pacienții copii și adolescenți să prezinte toate imunizările la zi, în concordanță cu ghidurile actuale privind imunizarea (vezi mai sus Vaccinuri/agenţi infecţioşi terapeutici).

*Excipienți cu efect cunoscut*
Sorbitol
Simponi conține sorbitol (E420). La pacienți cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză efectul cumulativ al administrării concomitente de medicamente care conțin sorbitol (sau fructoză) și aportul alimentar de sorbitol (sau fructoză) trebuie luate în considerare (vezi pct 2).

Polisorbat 80
Simponi conține 0,075 mg polisorbat 80 (E433) în fiecare stilou injector (pen) preumplut. Polisorbații pot determina reacții alergice (vezi pct. 2).

Potenţial privind erori de medicaţie
Simponi este înregistrat în concentraţii de 50 mg şi 100 mg pentru administrare subcutanată. Pentru administrarea dozei corecte este important să fie utilizată concentraţia corectă așa cum este indicat în

modul de administrare (vezi pct. 4.2). Se recomandă prudenţă la administrarea concentraţiei corecte pentru a se asigura că pacienţii nu suferă subdozaj sau supradozaj.

## 4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile.

Utilizarea în asociere cu alte terapii biologice
Utilizarea golimumab în asociere cu alte terapii biologice utilizate pentru a trata aceleaşi afecţiuni ca golimumab, cum ar fi anakinra şi abacept nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Vaccinuri vii/agenţi infecţioşi terapeutici
Vaccinurile vii nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu golimumab (vezi pct. 4.4 şi 4.6).

Agenţii infecţioşi terapeutici nu trebuie administraţi concomitent cu golimumab (vezi pct. 4.4).

Metotrexat
Deşi utilizarea concomitentă a MTX duce la obţinerea unor concentraţii minime la starea de echilibru mai mari de golimumab la pacienţii cu PR, APs sau SA, datele disponibile nu indică necesitatea ajustării dozelor de golimumab sau MTX (vezi pct. 5.2).

## 4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă
Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sa utilizeze metode anticoncepţionale adecvate pentru a preveni sarcina, şi pe care să le continue timp de 6 luni de la ultimul tratament cu golimumab.

Sarcina
Există un număr moderat (aproximativ 400) de sarcini expuse la golimumab colectate prospectiv, care au avut ca rezultat născuți vii cu rezultate cunoscute, care a inclus 220 sarcini expuse în timpul primului trimestru. În cadrul unui studiu populațional desfășurat în Europa de Nord, care a inclus 131 sarcini (și 134 sugari), au existat 6/134 (4,5%) evenimente de anomalii congenitale majore în urma expunerii *in utero* la Simponi față de 599/10823 (5,5%) evenimente pentru terapia sistemică non-biologică comparativ cu 4,6% în cadrul populației generale a studiului. Rapoartele probabilităților ajustate în funcție de factorii de confuzie au fost RP 0,79 (IÎ 95% 0,35-1,81) pentru Simponi față de terapia sistemică non-biologică și respectiv RP 0,95 (IÎ 95% 0,42-2,16) pentru Simponi față de populația generală.

Datorită acţiunii sale de inhibare a TNF, golimumab administrat în timpul sarcinii ar putea afecta răspunsurile imune normale la nou-născut. Studiile la animale nu au evidenţiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, naşterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3). Experienţa clinică disponibilă este limitată. Golimumab trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar.

Golimumab traversează placenta. În urma tratamentului cu anticorpi monoclonali blocanţi de TNF în timpul sarcinii, anticorpii au fost detectaţi până la 6 luni în serul sugarilor femeilor la care s-a administrat tratamentul. Prin urmare, aceşti sugari pot prezenta un risc crescut pentru apariţia infecţiilor. Administrarea vaccinurilor vii la copiii expuşi la golimumab pe perioada *in utero* nu este recomandată timp de 6 luni de zile după ultima injecţie de golimumab administrată mamei în timpul sarcinii (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Alăptarea
La om, nu se cunoaşte dacă golimumab se excretă în lapte sau dacă se absoarbe sistemic după ingestie. S-a demonstrat că golimumab trece în lapte la maimuţe şi deoarece imunoglobulinele umane sunt excretate în lapte, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu golimumab şi timp de cel puţin 6 luni după încheierea acestuia.

Fertilitatea
Nu au fost efectuate studii cu golimumab privind fertilitatea la animale. Un studiu privind fertilitatea a fost efectuat la şoareci, utilizând un anticorp analog care inhibă selectiv activitatea funcţională a TNF-α, nu a evidenţiat vreun efect relevant asupra fertilităţii (vezi pct. 5.3).

## 4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Simponi are influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. Cu toate acestea, după administrarea Simponi poate apărea ameţeala (vezi pct. 4.8).

## 4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
În perioada controlată a studiilor pivot pentru PR, APs, SA, SpAax-nr şi CU, cea mai frecventă reacţie adversă (RA) a fost infecţia căilor respiratorii superioare, raportată la 12,6% dintre pacienţii trataţi cu golimumab comparativ cu 11,0% la pacienţii din lotul de control. Cele mai grave RA care au fost raportate pentru golimumab includ infecţii grave (inclusiv sepsis, pneumonie, TBC, infecţii fungice invazive şi oportuniste), afecţiuni demielinizante, reactivare VHB, ICC, procese autoimune (sindrom asemănător lupusului), reacţii hematologice, hipersensibilitate sistemică gravă (inclusiv reacție anafilactică), vasculită, limfom și leucemie (vezi pct. 4.4).

Lista sub formă de tabel a reacţiilor adverse
RA pentru golimumab observate în studiile clinice şi din raportările de după punerea pe piaţă, sunt prezentate în Tabelul 1. În cadrul clasificării pe organe, aparate şi sisteme, RA sunt prezentate conform frecvenţei de apariţie, utilizând următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000); necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

**Tabelul 1**
**Listare tabelară a RA**

| | |
|---|---|
| Infecţii şi infestări | |
| Foarte frecvente: | Infecţii ale căilor respiratorii superioare (rinofaringite, faringite, laringite şi rinite) |
| Frecvente: | Infecţii bacteriene (cum ar fi celulita), infecţii ale căilor respiratorii inferioare (de exemplu pneumonie), infecţii virale (cum ar fi gripa şi herpesul), bronşită, sinuzită, infecţii fungice superficiale, abces |
| Mai puţin frecvente: | Sepsis inclusiv șoc septic, pielonefrită |
| Rare: | Tuberculoză, infecții oportuniste (cum sunt infecții fungice invazive [histoplasmoză, coccidioidomicoză, pneumocistoză], infecții bacteriene, cu micobacterii atipice și cu protozoare) reactivarea hepatitei B, artrită bacteriană, bursită infecţioasă |
| Tumori benigne, maligne şi nespecificate | |
| Mai puţin frecvente: | Neoplasme (de exemplu neoplazii cutanate, carcinom spinocelular şi nev melanocitic) |
| Rare: | Limfom, leucemie, melanom, carcinom cu celule Merkel |
| Frecvenţă necunoscută: | Limfom hepatosplenic cu celule T*, Sarcom Kaposi |
| Tulburări hematologice şi limfatice | |
| Frecvente: | Leucopenie (inclusiv neutropenie), anemie |
| Mai puţin frecvente: | Trombocitopenie, pancitopenie |
| Rare: | Anemie aplastică, agranulocitoză |
| Tulburări ale sistemului imunitar | |
| Frecvente: | Reacţii alergice (bronhospasm, hipersensibilitate, urticare), reacţie pozitivă la autoanticorpi |

| | |
|---|---|
| Rare: | Reacţii sistemice severe de hipersensibilizare (inclusiv reacţie anafilactică), vasculită (sistemică), sarcoidoză |
| Tulburări endocrine | |
| Mai puţin frecvente: | Tulburări tiroidiene (de exemplu hipotiroidism, hipertiroidism şi guşă) |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | |
| Mai puţin frecvente: | Creşterea valorilor glucozei sanguine, creşterea valorilor lipidelor |
| Tulburări psihice | |
| Frecvente: | Depresie, insomnie |
| Tulburări ale sistemului nervos | |
| Frecvente: | Ameţeli, cefalee, parestezii |
| Mai puţin frecvente: | Tulburări de echilibru |
| Rare: | Afecţiuni demielinizante (centrale şi periferice), disgeuzie |
| Tulburări oculare | |
| Mai puţin frecvente: | Tulburări vizuale (de exemplu vedere înceţoşată şi scăderea acuităţii vizuale), conjunctivită, alergii oculare (de exemplu prurit şi iritaţie) |
| Tulburări cardiace | |
| Mai puţin frecvente: | Aritmie, tulburări ischemice ale arterelor coronare |
| Rare: | Insuficienţă cardiacă congestivă (debut nou sau înrăutăţire) |
| Tulburări vasculare | |
| Frecvente: | Hipertensiune arterială |
| Mai puţin frecvente: | Tromboză (de exemplu tromboză venoasă profundă şi aortică), bufeuri |
| Rare: | Fenomen Raynaud |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale | |
| Frecvente: | Astm bronşic şi simptome asociate (de exemplu wheezing şi hiperactivitate bronşică) |
| Mai puţin frecvente: | Boală pulmonară interstiţială |
| Tulburări gastro-intestinale | |
| Frecvente: | Dispepsie, dureri gastro-intestinale şi abdominale, greaţă, tulburări inflamatorii gastro-intestinale (cum sunt gastrită şi colită), stomatită |
| Mai puţin frecvente: | Constipaţie, boală de reflux gastroesofagian |
| Tulburări hepatobiliare | |
| Frecvente: | Valori crescute ale alanin-aminotransferazei, valori crescute ale aspartat-aminotransferazei |
| Mai puţin frecvente: | Colelitiază, tulburări hepatice |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | |
| Frecvente: | Prurit, erupţii cutanate tranzitorii, alopecie, dermatită |
| Mai puţin frecvente: | Reacţii cutanate buloase, psoriazis (debut nou sau agravarea psoriazisului preexistent palmar/plantar şi pustular), urticarie |
| Rare: | Reacţii lichenoide, exfolierea pielii, vasculită (cutanată) |
| Cu frecvenţă necunoscută: | Agravarea simptomelor de dermatomiozită |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | |
| Rare: | Sindrom asemănător lupusului |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare | |
| Rare: | Tulburări ale vezicii biliare, tulburări renale |
| Tulburări ale aparatului genital şi sânului | |
| Mai puţin frecvente: | Afecţiuni ale sânului, tulburări menstruale |

| | |
|---|---|
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | |
| Frecvente: | Febră, astenie, reacţii la locul de injectare (de exemplu eritem la locul de injectare, urticarie, induraţie, durere, echimoze, prurit, iritaţie şi parestezii), disconfort la nivelul toracelui |
| Rare: | Afectarea procesului de vindecare |
| Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate | |
| Frecvente: | Fracturi osoase |

* Observată în cazul altor blocante ale TNF.

Pe parcursul acestei secțiuni, valoarea mediană a perioadei de urmărire (aproximativ 4 ani) este prezentată, în general, pentru toate utilizările golimumab. Atunci când administrarea golimumab este descrisă în funcție de doză, valoarea mediană a perioadei de urmărire variază (aproximativ 2 ani pentru doza de 50 mg, aproximativ 3 ani pentru doza de 100 mg) deoarece este posibil ca pacienții să fi înlocuit o doză cu cealaltă.

Descrierea anumitor reacții adverse

*Infecţii*
În perioada controlată a studiilor pivot, infecţia căilor respiratorii superioare a fost cea mai frecventă reacţie adversă raportată la 12,6% dintre pacienţii trataţi cu golimumab (incidenţă la 100 de pacienţi-ani: 60,8; IÎ 95%: 55,0, 67,1), comparativ cu 11,0% dintre pacienţii din grupul de control (incidenţă la 100 de pacienţi-ani: 54,5; IÎ 95%: 46,1, 64,0). În secţiunile controlate şi necontrolate ale studiilor cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 4 ani, incidenţa la 100 de pacienţi-ani a infecţiilor căilor respiratorii superioare a fost de 34,9 evenimente; IÎ 95%: 33,8, 36,0 la pacienţii trataţi cu golimumab.

În perioada controlată a studiilor pivot s-au înregistrat infecţii la 23,0% dintre pacienţii trataţi cu golimumab (incidenţă la 100 pacienţi-ani: 132,0; IÎ 95%: 123,3, 141,1), comparativ cu 20,2% dintre pacienţii din grupul de control (incidenţă la 100 pacienţi-ani: 122,3; IÎ 95%: 109,5, 136,2). În secţiunile controlate şi necontrolate ale studiilor cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 4 ani, incidenţa la 100 de pacienţi-ani a infecţiilor a fost de 81,1 evenimente; IÎ 95%:79,5, 82,8 la pacienţii trataţi cu golimumab.

În perioada controlată a studiilor pentru PR, APs, SA și SpAax-nr s-au înregistrat infecţii grave la 1,2% dintre pacienţii trataţi cu golimumab şi la 1,2% dintre pacienţii de control. Incidenţa infecţiilor grave la 100 pacienţi-ani de urmărit în perioada controlată a studiilor pentru PR, APs, SA și SpAax-nr a fost de 7,3; IÎ 95%: 4,6, 11,1 la grupul tratat cu golimumab 100 mg, 2,9; IÎ 95%: 1,2, 6,0 la grupul tratat cu golimumab 50 mg şi 3,6; IÎ 95%: 1,5, 7,0 la grupul la care s-a administrat placebo. În perioada controlată a studiilor de inducție cu golimumab pentru CU, s-au înregistrat infecţii grave la 0,8% dintre pacienţii trataţi cu golimumab comparativ cu 1,5% dintre pacienţii din grupul de control. Infecţiile grave observate la pacienţii trataţi cu golimumab au inclus tuberculoza, infecţii bacteriene inclusiv sepsis şi pneumonie, infecţii fungice invazive şi alte infecţii oportuniste. Anumite infecţii au fost letale. În secţiunile controlate şi necontrolate din cadrul studiilor pivot, cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani, s-a observat o incidenţă mai mare a infecţiilor grave, incluzând infecţiile oportuniste şi TBC la pacienţii la care s-a administrat golimumab 100 mg comparativ cu pacienţii la care s-a administrat golimumab 50 mg. Incidenţa la 100 pacienţi-ani a tuturor infecţiilor grave a fost de 4,1; IÎ 95%: 3,6, 4,5, la pacienţii la care s-a administrat golimumab 100 mg şi 2,5; IÎ 95%: 2,0, 3,1 la pacienţii la care s-a administrat golimumab 50 mg.

*Neoplazii*
*Limfom*
Incidenţa limfomului la pacienţii trataţi cu golimumab în timpul studiilor pivot a fost mai mare decât cea aşteptată în populaţia generală. În secţiunile controlate şi necontrolate din cadrul acestor studii clinice, cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani, s-a observat o incidenţă mai mare a limfoamelor la pacienţii la care s-a administrat golimumab 100 mg comparativ cu pacienţii la care s-a

administrat golimumab 50 mg. Limfomul a fost diagnosticat la 11 pacienţi (1 în grupul de tratament cu golimumab 50 mg şi 10 în grupul de tratament cu golimumab 100 mg) cu o incidenţă (IÎ 95%) la 100 pacienţi-ani de urmărire de 0,03 (0,00, 0,15) şi 0,13 (0,06, 0,24) evenimente pentru golimumab 50 mg şi respectiv 100 mg şi 0,00 (0,00, 0,57) evenimente pentru placebo. Majoritatea limfoamelor au apărut în studiul GO-AFTER, în care au fost înrolaţi pacienţi care au avut expunere anterioară la agenţi anti-TNF, care au avut durată mai mare a bolii şi care au avut boală mai refractară. (vezi pct. 4.4).

*Alte neoplazii în afară de limfom*
În perioadele controlate ale studiilor pivot, precum şi în aproximativ 4 ani de urmărire, incidenţa neoplaziilor altele în afară de limfom (cu excepţia neoplaziilor cutanate altele în afară de melanom) a fost similară în grupul tratat cu golimumab şi în grupul de control. Pe parcursul a aproximativ 4 ani de urmărire, incidenţa afecțiunilor maligne non-limfom (cu excepția neoplaziei cutanate alta în afară de melanom) a fost similară cu a populației generale.

În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani, neoplazia cutanată alta în afară de melanom a fost diagnosticată la 5 pacienți tratați cu placebo, 10 pacienţi trataţi cu golimumab 50 mg și 31 pacienți tratați cu golimumab 100 mg cu o incidenţă (IÎ 95%) per 100 pacient-ani de urmărire de 0,36 (0,26, 0,49) pentru grupul combinat cu golimumab şi de 0,87 (0,28, 2,04) pentru placebo.

În perioada controlată și necontrolată ale studiilor pivot cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani, neoplaziile în afară de melanom, cancer cutanat de tip non-melanom şi limfom au fost diagnosticate la 5 pacienți tratați cu placebo, 21 pacienți tratați cu golimumab 50 mg şi 34 pacienţi trataţi cu golimumab 100 mg, cu o incidenţă (IÎ 95%) la 100 pacient-ani de urmărire de 0,48 (0,36, 0,62) pentru grupul combinat cu golimumab şi 0,87 (0,28, 2,04) pentru placebo (vezi pct. 4.4).

*Cazuri raportate în studiile clinice pentru astm bronşic*
Într-un studiu clinic explorator, pacienţilor cu astm sever persistent li s-a administrat o doză de încărcare de golimumab (150% din doza desemnată pentru tratament) subcutanat la săptămâna 0, urmată de golimumab 200 mg, golimumab 100 mg sau golimumab 50 mg la intervale de 4 săptămâni, subcutanat, până la săptămâna 52. S-au raportat 8 neoplazii în grupul de tratament asociat cu golimumab (n = 230) şi nu s-a raportat niciuna în grupul de tratament cu placebo (n = 79). Limfomul a fost raportat în cazul unui pacient, neoplasm cutanat altul în afară de melanom la 2 pacienţi şi alte neoplazii la 5 pacienţi. Nu a existat o agregare specifică a unui anumit tip de malignitate.

În timpul secţiunii controlate cu placebo a studiului, incidenţa (IÎ 95%) tuturor neoplaziilor per 100 pacient-ani de urmărire a fost de 3,19 (1,38, 6,28) în grupul tratat cu golimumab. În acest studiu, incidenţa (IÎ 95%) per 100 pacient-ani de urmărire la subiecţii trataţi cu golimumab a fost 0,40 (0,01, 2,20) pentru limfom, 0,79 (0,10, 2,86) pentru neoplazii cutanate altele în afară de melanom şi 1,99 (0,64, 4,63) pentru alte neoplazii. În cazul subiecţilor trataţi cu placebo, incidenţa (IÎ 95%) per 100 pacient-ani de urmărire a acestor neoplazii a fost de 0,00 (0,00, 2,94). Semnificaţia acestor date este necunoscută.

*Reacţii adverse neurologice*
S-a observat o incidenţă mai mare a demielinizării la pacienţii la care s-a administrat golimumab 100 mg comparativ cu pacienţii la care s-a administrat golimumab 50 mg, în perioadele controlate şi necontrolate ale studiilor pivot cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani (vezi pct. 4.4).

*Creşterile valorilor enzimelor hepatice*
În perioada controlată a studiilor pivot pentru PR și APs, creşteri moderate ale valorilor ALT ((> 1 şi < 3 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)) au apărut în proporţii similare la pacienţii trataţi cu golimumab şi cei din grupurile de control din studiile cu PR și APs (între 22,1% şi 27,4% dintre pacienţi); în studiile cu SA și SpAax-nr, creşteri uşoare ale valorilor ALT s-au înregistrat în proporţie mai mare la pacienţii trataţi cu golimumab (26,9%) faţă de cei din grupul de control (10,6%). În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot pentru PR și APs cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 5 ani, incidenţa creşterilor uşoare ale ALT a fost similară la pacienţii trataţi

cu golimumab şi la cei din grupul de control, din studiile cu poliartrită reumatoidă şi artrită psoriazică. În perioada controlată a studiilor pivot de inducție cu golimumab pentru CU, au apărut creşteri moderate ale ALT (> 1şi < 3 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)) în proporţii similare la pacienţii trataţi cu golimumab şi cei din grupurile de control (respectiv între 8,0% și 6,9%). În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot pentru CU cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 2 ani, proporția pacienților cu creşteri uşoare ale valorilor ALT a fost de 24,7% la pacienţii cărora li s-a administrat golimumab pe parcursul perioadei de intreținere a studiului CU.

În perioada controlată a studiilor pivot pentru PR şi SA, creşterile valorilor ALT ≥ 5 x LSVN au fost mai puţin frecvente şi s-au înregistrat la mai mulţi pacienţi trataţi cu golimumab (între 0,4% şi 0,9%) faţă de pacienţii din grupul de control (0,0%). Această tendinţă nu s-a observat şi în populaţia cu APs. În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot pentru PR, APs și SA, cu perioada mediană de aproximativ 5 ani, incidenţa creşterilor valorilor ALT ≥ 5 x LSVN a fost similară atât în grupul tratat cu golimumab cât şi la pacienţii din grupul de control. În general, aceste creşteri au fost asimptomatice, iar anomaliile s-au diminuat sau au dispărut prin continuarea sau întreruperea golimumabului sau prin modificarea medicamentelor administrate concomitent. Nu au fost raportate cazuri în perioadele controlate și necontrolate (de până la 1 an) ale studiului SpAax-nr. În perioadele controlate ale studiilor pivot pentru CU de inducție cu golimumab, creşterile valorilor ALT ≥ 5 x LSVN au apărut în proporţii similare la pacienţii trataţi cu golimumab comparativ cu cei trataţi cu placebo (respectiv între 0,3% și 1,0%). În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot pentru CU cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 2 ani, proporția de pacienți cu creşteri ale valorilor ALT ≥ 5 x LSVN a fost de 0,8% la pacienţii cărora li s-a administrat golimumab pe parcursul perioadei de întreținere a studiului CU.

În timpul studiilor pivot pentru PR, APs, SA și SpAax-nr, un pacient dintr-un studiu pentru PR cu anomalii hepatice preexistente şi căruia i se administrau medicamente ce ar fi putut afecta funcţia ficatului, pe perioada tratamentului cu golimumab a dezvoltat o hepatită icterică neinfecţioasă letală. Rolul golimumabului ca factor agravant sau contributiv nu poate fi exclus.

*Reacţii la locul de injectare*
În perioadele controlate ale studiilor pivot, 5,4% dintre pacienţii trataţi cu golimumab au prezentat reacţii la locul de injectare, comparativ cu 2,0% dintre pacienţii din grupul de control. Prezența anticorpilor pentru golimumab poate creşte riscul de a avea reacţii la locul injectării. Majoritatea reacţiilor la locul de injectare au fost uşoare şi moderate, iar cea mai frecventă manifestare a fost eritemul la locul injectării. În general, reacţiile la locul injectării nu au necesitat întreruperea tratamentului cu acest medicament.

În studiile controlate de fază IIb şi/sau III pentru PR, APs, SA, SpAax-nr, astm bronşic sever persistent și studiile de fază II/III pentru CU, niciun pacient tratat cu golimumab nu a dezvoltat reacţii anafilactice.

*Anticorpi autoimuni*
În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot, în primul an de urmărire, 3,5% dintre pacienţii trataţi cu golimumab şi 2,3% dintre pacienţii din grupul de control au fost nou diagnosticaţi ca fiind AAN-pozitivi (cu titruri de 1:160 sau mai mari). La pacienţii care iniţial fuseseră anti-ADNdc negativi, apariţia anticorpilor anti-ADN dublu catenar la 1 an de urmărire a fost de 1,1%.

*Copii și adolescenți*
*Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară*
Siguranța golimumab a fost studiată într-un studiu de fază III la 173 pacienți cu AJIp, cu vârsta de 2 până la 17 ani. Perioada medie de urmărire a fost de aproximativ doi ani. În acest studiu, tipul și frecvența evenimentelor adverse raportate au fost, în general, similare celor observate în studiile efectuate la adulți cu AR.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din

domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

### 4.9 Supradozaj

Într-un studiu clinic au fost administrate intravenos doze unice de până la 10 mg/kg fără să se înregistreze toxicitate care să determine scăderea dozei. În cazul unui supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat urmărindu-se orice semne sau simptome ale reacţiilor adverse, iar tratamentul simptomatic adecvat trebuie iniţiat cât mai curând.

## 5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: Imonosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF-α), codul ATC: L04AB06

Mecanism de acţiune
Golimumab este un anticorp monoclonal uman care formează cu mare afinitate complexe stabile atât cu forma solubilă cât şi cu cea transmembranară bioactivă a TNF-α uman, împiedicându-l astfel pe acesta să se lege de receptorii specifici.

Efecte farmacodinamice
S-a demonstrat că legarea TNF uman de către golimumab neutralizează expresia moleculei de adeziune E-selectină la suprafaţa celulară, efect indus de către TNF-α. De asemenea, neutralizează expresia moleculei de adeziune pentru celula vasculară (VCAM)-1 şi a moleculei intercelulare de adeziune (ICAM)-1 de către celulele endoteliale umane. *In vitro*, golimumab a inhibat şi secreţia indusă de TNF a interleukinelor (IL)-6, IL-8 şi a factorului de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF) la nivelul celulelor endoteliale umane.

S-a constatat ameliorarea nivelului de proteină C reactivă (PCR) comparativ cu grupurile cu placebo, iar tratamentul cu Simponi a dus la o scădere semnificativă faţă de valorile iniţiale a valorilor serice de IL-6, ICAM-1, matrix-metaloproteinază (MMP)-3 şi a factorului de creştere vascular endotelial (VEGF), comparativ cu tratamentul de control. În plus, valorile de TNF-α au fost scăzute la pacienţii cu poliartrită reumatoidă şi spondilită anchilozantă, iar valorile de IL-8 au fost scăzute la pacienţii cu artrită psoriazică. Aceste modificări s-au observat la prima evaluare (săptămâna 4) după prima administrare a Simponi şi s-au menţinut, în general, până la săptămâna 24.

Eficacitate clinică

*Poliartrită reumatoidă la adulţi*
Eficacitatea Simponi a fost demonstrată în trei studii multicentrice, randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, care au inclus peste 1500 pacienţi cu vârste ≥ 18 ani cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, diagnosticată conform criteriilor Colegiului American de Reumatologie (American College of Rheumatology - ACR), cu cel puţin 3 luni înainte de screening. Pacienţii au avut cel puţin 4 articulaţii tumefiate şi 4 articulaţii sensibile. Simponi sau placebo au fost administrate subcutanat la intervale de 4 săptămâni.

GO-FORWARD a evaluat 444 pacienţi cu poliartrită reumatoidă activă în pofida administrării unei doze stabile de metotrexat de cel puţin 15 mg pe săptămână şi care nu fuseseră trataţi anterior cu un medicament anti-TNF. Pacienţii au fost randomizaţi pentru a urma tratament cu placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX sau Simponi 100 mg + placebo. Pacienţii care au urmat tratament cu placebo + MTX, după săptămâna 24 de tratament, au fost schimbaţi pe tratament cu Simponi 50 mg + MTX. La săptămâna 52, pacienţii au fost înrolaţi într-o extensie de studiu deschisă pe termen lung.

GO-AFTER a evaluat 445 pacienţi care fuseseră trataţi anterior cu unul sau mai multe dintre medicamentele anti-TNF adalimumab, etanercept sau infliximab. Pacienţii au fost randomizaţi şi li s-a administrat placebo, Simponi 50 mg sau Simponi 100 mg. Pacienţilor li s-a permis să continue terapia concomitentă cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB), cu MTX, sulfasalazină (SSZ) şi/sau hidroxiclorochină (HCC) pe parcursul studiului. Motivele declarate de întrerupere a terapiilor anterioare anti-TNF au fost lipsa de eficacitate (58%), intoleranţa (13%) şi/sau alte motive fără legătură cu siguranţa sau eficacitatea (29% majoritatea din motive financiare).

GO-BEFORE a evaluat 637 pacienţi cu PR activă cărora nu li s-a administrat anterior MTX şi care nu au fost trataţi anterior cu vreun medicament anti-TNF. Pacienţii au fost randomizaţi şi li s-a administrat placebo + MTX, Simponi 50 mg +MTX, Simponi 100 mg + MTX sau Simponi 100 mg + placebo. La săptămâna 52, pacienţii au intrat într-o extensie deschisă pe termen lung a studiului, în care pacienţii cărora li s-a administrat placebo + MTX şi care au prezentat cel puţin 1 articulaţie sensibilă sau tumefiată, au fost redistribuiți pentru a li se administra Simponi 50 mg + MTX.

Criteriile finale de evaluare principale (combinate) în GO-FORWARD au fost reprezentate de procentul de pacienţi la care s-a obţinut răspunsul ACR 20 la săptămâna 14 şi îmbunătăţirea faţă de starea iniţială a Chestionarului de Evaluare a Sănătăţii (HAQ) la săptămâna 24. În GO-AFTER, criteriul final de evaluare principal a fost procentul de pacienţi la care s-a obţinut răspunsul ACR 20 la săptămâna 14. În GO-BEFORE, criteriile asociate finale de evaluare principale au fost procentul de pacienţi la care s-a obţinut răspunsul ACR 50 la săptămâna 24 şi modificarea faţă de starea iniţială a scorului van der Heijde modificat Sharp (vdH-S) la săptămâna 52. Pe lângă obiectivul(ele) principal(e), s-au efectuat evaluări suplimentare ale impactului pe care l-a avut tratamentul cu Simponi asupra semnelor şi simptomelor artritei, răspunsului radiologic, funcţiei fizice şi asupra calităţii vieţii legate de starea de sănătate.

În general, nu s-au observat diferenţe semnificative în măsurătorile de eficacitate între schemele terapeutice cu Simponi 50 mg şi cele cu 100 mg, administrate în asociere cu metotrexat, în cursul săptămânii 104 în studiile GO-FORWARD și GO-BEFORE și în cursul săptămânii 24 în studiul GO-AFTER. Conform design-ului în fiecare studiu de artrită reumatoidă, este posibil ca pacienții înrolați în extensia de studiu pe termen lung să fi schimbat dozele de Simponi 50 mg cu cele de 100 mg la cererea medicului.

*Semne şi simptome*
Rezultatele cheie ale ACR pentru doza de Simponi 50 mg la săptămânile 14, 24 şi 52 pentru GO-FORWARD, GO-AFTER şi GO-BEFORE, sunt reprezentate în Tabelul 2 şi sunt descrise mai jos. Răspunsurile au fost observate la prima evaluare (săptămâna 4) după administrarea inițială a Simponi.

În GO-FORWARD, dintre 89 de subiecţi randomizaţi să utilizeze tratament cu Simponi 50 mg + MTX, 48 au continuat să utilizeze acest tratament la săptămâna 104. Dintre aceştia, 40, 33 şi 24 de pacienţi au avut răspunsuri ACR 20,50, respectiv 70 la săptămâna 104. În rândul pacienţilor rămași în studiu și trataţi cu Simponi au fost observate rate similare de răspunsuri ACR 20,50,70 din săptămâna 104 până la săptămâna 256.

În GO-AFTER, procentul de pacienţi la care s-a obţinut un răspuns ACR 20 a fost mai mare în grupul tratat cu Simponi faţă de cel la care s-a administrat placebo, indiferent de motivul raportat de întrerupere a terapiei anterioare cu medicamente anti-TNF.

**Tabelul 2**
**Rezultatele cheie de eficacitate din secţiunile controlate ale GO-FORWARD, GO-AFTER şi GO-BEFORE.**

| | GO-FORWARD Poliartrită reumatoidă activă în pofida administrării MTX | | GO-AFTER Poliartrită reumatoidă activă, tratată anterior cu unul sau mai multe medicamente anti-TNF | | GO-BEFORE Poliartrită reumatoidă activă cărora nu li s-a administrat anterior MTX | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo + MTX | Simponi 50 mg + MTX | Placebo | Simponi 50 mg | Placebo + MTX | Simponi 50 mg + MTX |
| N[a] | 133 | 89 | 150 | 147 | 160 | 159 |
| **Pacienţi care au răspuns la tratament, % dintre pacienţi** | | | | | | |
| **ACR 20** | | | | | | |
| Săptămâna 14 | 33% | 55%* | 18% | 35%* | NA | NA |
| Săptămâna 24 | 28% | 60%* | 16% | 31% p = 0,002 | 49% | 62% |
| Săptămâna 52 | NA | NA | NA | NA | 52% | 60% |
| **ACR 50** | | | | | | |
| Săptămâna 14 | 10% | 35%* | 7% | 15% p = 0,021 | NA | NA |
| Săptămâna 24 | 14% | 37%* | 4% | 16%* | **29%** | **40%** |
| Săptămâna 52 | NA | NA | NA | NA | 36% | 42% |
| **ACR 70** | | | | | | |
| Săptămâna 14 | 4% | 14% p = 0,008 | 2% | 10% p = 0,005 | NA | NA |
| Săptămâna 24 | 5% | 20%* | 2% | 9% p = 0,009 | 16% | 24% |
| Săptămâna 52 | NA | NA | NA | NA | 22% | 28% |

[a] N reflectă pacienţii randomizaţi; numărul real de pacienţi care au putut fi evaluaţi pentru fiecare criteriu final de evaluare poate varia în funcţie de momentul evaluării.

* $p \leq 0,001$

NA: Nu este cazul („Not Applicable”)

În GO-BEFORE, analiza principală a pacienţilor cu poliartrită reumatoidă grad de severitate moderat spre sever (pentru ACR 50 la grupurile cu asociere Simponi 50 şi 100 mg + MTX vs. MTX în monoterapie) nu a evidenţiat diferenţe semnificativ statistic la săptămâna 24 (p = 0,053). La săptămâna 52 în cadrul întregii populaţii studiate, procentul de pacienţi din grupul Simponi 50 mg + MTX care a obţinut răspuns ACR a fost per total mai mare, dar nu cu diferenţă semnificativă în comparaţie cu cei la care s-a administrat MTX în monoterapie (vezi Tabelul 2). Analize suplimentare au fost efectuate la subgrupe reprezentative pentru populaţia selecţionată de pacienţi cu PAR severă, activă şi progresivă. La nivel global, un efect mai însemnat a fost demonstrat la Simponi 50 mg + MTX versus MTX în monoterapie la populaţia indicată, comparativ cu toată populaţia studiată.

În studiile GO-FORWARD şi GO-AFTER, au fost observate răspunsuri semnificative statistic şi cu relevanţă clinică pe Scala Activităţii Bolii (SAB) 28, la fiecare moment pre-specificat, la săptămâna 14 şi săptămâna 24 ($p \leq 0,001$). Dintre pacienţii care au rămas cu tratamentul cu Simponi la care au fost randomizaţi la începutul studiului, răspunsurile SAB28 s-au menţinut până la săptămâna 104. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu şi trataţi cu Simponi, răspunsurile SAB28 au fost similare din săptămâna 104 până la săptămâna 256.

În GO-BEFORE, a fost urmărit răspunsul clinic major, definit ca menţinerea unui răspuns ACR 70 pentru o perioadă continuă de peste 6 luni. La săptămâna 52, 15% dintre pacienţii din grupul tratat cu Simponi 50 mg + MTX au obţinut un răspuns clinic major comparativ cu 7% dintre pacienţii din grupul la care s-a administrat placebo + MTX (p = 0,018). Dintre 159 de pacienţi randomizaţi pentru Simponi 50 mg + MTX, 96 au continuat tratamentul la săptămâna 104. Dintre aceştia, 85, 66, şi 53 de pacienţi au avut răspuns ACR 20/50/70 la săptămâna 104. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu şi

trataţi cu Simponi au fost observate rate similare de răspunsuri ACR 20/50/70 din săptămâna 104 până la săptămâna 256.

*Evaluarea răspunsului prin examinarea radiografică*
În GO-BEFORE modificarea de la starea iniţială a scorului vdH-S, un scor compozit al leziunilor care măsoară prin examinare radiografică numărul şi mărimea eroziunilor articulare şi gradul de îngustare a spaţiului articular de la nivelul mâinilor/încheieturilor şi picioarelor, a fost utilizată pentru evaluarea gradului de distrugere structurală. În Tabelul 3 sunt prezentate rezultatele cheie ale dozei Simponi 50 mg la săptămâna 52.

Numărul pacienţilor care nu au prezentat eroziuni noi sau la care modificarea faţă de starea iniţială a scorului vdH-S total ≤ 0, a fost semnificativ mai mare la grupul de tratament cu Simponi faţă de cel din grupul de control (p = 0,003). Rezultatele radiografice observate la săptămâna 52 s-au menţinut pe întreaga perioadă până la săptămâna 104. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu şi trataţi cu Simponi, efectele radiologice au fost similare din săptămâna 104 până la săptămâna 256.

**Tabelul 3**
**Modificările medii (DS) radiografice faţă de starea iniţială a scorului vdH-S total la săptămâna 52 la întreaga populaţie studiată în GO-BEFORE**

| | **Placebo + MTX** | **Simponi 50 mg + MTX** |
|---|---|---|
| N [a] | **160** | **159** |
| **Scor total** | | |
| Starea iniţială | 19,7 (35,4) | 18,7 (32,4) |
| Modificare faţă de starea iniţială | 1,4 (4,6) | 0,7 (5,2)* |
| **Scor de erosiune** | | |
| Starea iniţială | 11,3 (18,6) | 10,8 (17,4) |
| Modificare faţă de starea iniţială | 0,7 (2,8) | 0,5 (2,1) |
| **Scor JSN** | | |
| Starea iniţială | 8,4 (17,8) | 7,9 (16,1) |
| Modificare faţă de starea iniţială | 0,6 (2,3) | 0,2 (2,0)** |

[a] N reflectă pacienţii randomizaţi
* p = 0,015
** p = 0,044

*Funcţia fizică şi calitatea vieţii legată de starea de sănătate*
Funcţia fizică şi incapacitatea au fost evaluate ca fiind criterii finale de evaluare separate în GO-FORWARD şi GO-AFTER cu ajutorul indicelui de incapacitate din HAQ DI. În aceste studii, Simponi a demonstrat o ameliorare semnificativă din punct de vedere clinic şi statistic în HAQ DI faţă de starea iniţială, comparativ cu grupul de control, la săptămâna 24. Dintre pacienţii care au menţinut tratamentul cu Simponi la care au fost randomizaţi la începutul studiului, ameliorarea în HAQ DI s-a menţinut până la săptămâna 104. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu şi trataţi cu Simponi, ameliorarea în HAQ DI a fost similară din săptămâna 104 până la săptămâna 256.

În GO-FORWARD, s-au demonstrat ameliorări semnificative clinic şi statistic în calitatea vieţii legate de starea de sănătate, măsurată prin componenta fizică a scorului SF-36 al pacienţilor trataţi cu Simponi, comparativ cu placebo, la săptămâna 24. Dintre pacienţii care au rămas cu tratamentul cu Simponi la care au fost randomizaţi la începutul studiului, ameliorarea componentei fizice a scorului SF-36 s-a menţinut până la săptămâna 104. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu şi trataţi cu Simponi, ameliorarea componentei fizice a scorului SF-36 a fost similară din săptămâna 104 până la săptămâna 256. În GO-FORWARD şi GO-AFTER, s-au observat ameliorări semnificative statistic ale oboselii, măsurată prin evaluarea funcţională de pe scala de terapie a oboselii în bolile cronice (FACIT-F).

*Artrită psoriazică la adulți*
Siguranța și eficacitatea Simponi au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (GO-REVEAL) la 405 pacienți adulți cu artrită psoriazică activă (≥ 3 articulații tumefiate și ≥ 3 articulații sensibile) în pofida terapiei cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau cu MARMB. Pacienții din acest studiu erau diagnosticați cu artrită psoriazică de cel puțin 6 luni și aveau cel puțin boală psoriazică ușoară. Au fost înrolați pacienți aparținând fiecărui subtip de artrită psoriazică, inclusiv cu artrită poliarticulară fără noduli reumatoizi (43%), artrită periferică asimetrică (30%), artrită distală a articulațiilor interfalangiene (15%), spondilită cu artrită periferică (11%) și artrită mutilantă (1%). Nu au fost permise tratamente anterioare cu un anti-TNF. Simponi sau placebo au fost administrate subcutanat la intervale de 4 săptămâni. Pacienții au fost randomizați și li s-a administrat placebo, Simponi 50 mg sau Simponi 100 mg. La pacienții cărora li s-a administrat placebo, s-a modificat tratamentul administrându-se Simponi 50 mg după săptămâna 24. Pacienții au intrat într-o extensie de tip deschis pe termen lung la săptămâna 52. Aproximativ 48% dintre pacienți au continuat tratamentul cu doze stabile de metotrexat (≤ 25 mg pe săptămână). Criteriile finale de evaluare principale asociate au fost reprezentate de procentul de pacienți la care s-a obținut un răspuns ACR 20 la săptămâna 14 și modificarea față de valoarea inițială a scorului vdH-S total modificat pentru APs la săptămâna 24.

În general, nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în măsurătorile de eficacitate între grupurile cu Simponi în doză de 50 mg și 100 mg în cursul săptămânii 104. Conform design-ului studiului, este posibil ca pacienții înrolați în extensia de studiu pe termen lung să fi schimbat dozele de Simponi de 50 mg cu cele de 100 mg conform deciziei medicului.

*Semne și simptome*
Rezultatele cheie pentru doza de 50 mg la săptămânile 14 și 24 sunt prezentate în Tabelul 4 și sunt descrise mai jos.

**Tabelul 4**
**Rezultatele cheie de eficacitate din GO-REVEAL**

| | Placebo | Simponi 50 mg* |
|---|---|---|
| N[a] | 113 | 146 |
| **Pacienți care au răspuns la tratament, % dintre pacienți** | | |
| **ACR 20** | | |
| Săptămâna 14 | **9%** | **51%** |
| Săptămâna 24 | 12% | 52% |
| **ACR 50** | | |
| Săptămâna 14 | 2% | 30% |
| Săptămâna 24 | 4% | 32% |
| **ACR 70** | | |
| Săptămâna 14 | 1% | 12% |
| Săptămâna 24 | 1% | 19% |
| **PASI[b] 75[c]** | | |
| Săptămâna 14 | 3% | 40% |
| Săptămâna 24 | 1% | 56% |

* $p < 0,05$ pentru toate comparațiile;
[a] N reflectă pacienții randomizați; numărul real de pacienți care au putut fi evaluați pentru fiecare criteriu final de evaluare poate varia în funcție de momentul evaluării
[b] *Indicele de suprafață și severitate ale psoriazisului*
[c] Bazat pe subgrupul de pacienți cu ≥ 3% afectare inițială a BSA, 79 pacienți (69,9%) în grupul cu placebo și 109 (74,3%) în grupul cu Simponi 50 mg.

Răspunsurile au fost observate la prima evaluare (săptămâna 4) după administrarea inițială a Simponi. Răspunsuri ACR 20 similare la săptămâna 14 s-au observat la pacienții subtipuri ale APs cu artrită poliarticulară fără noduli reumatoizi și la cei cu artrită periferică asimetrică. Numărul de pacienți cu alte subtipuri de artrită psoriazică a fost prea mic pentru a permite evaluări ale semnificației. Răspunsurile observate în grupurile tratate cu Simponi au fost similare indiferent dacă pacienților li s-a

administrat sau nu metotrexat concomitent. Dintre cei 146 pacienţi randomizaţi la Simponi 50 mg, 70 au mai rămas pe acest tratament la săptămâna 104. Dintre aceşti 70 pacienţi, 64, 46 şi respectiv 31 pacienţi au avut un răspuns ACR 20/50/70. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu și trataţi cu Simponi au fost observate rate similare de răspunsuri ACR 20/50/70 din săptămâna 104 până la săptămâna 256.

De asemenea, s-au observat răspunsuri semnificative statistic în DAS28 la săptămânile 14 şi 24 ($p < 0,05$).

La săptămâna 24, în cazul pacienţilor trataţi cu Simponi, s-au constatat îmbunătăţiri ale parametrilor de activitate periferică tipice pentru artrita psoriazică (de exemplu numărul articulaţiilor tumefiate, numărul articulaţiilor dureroase/sensibile, dactilita şi entezita). Tratamentul cu Simponi a determinat o îmbunătăţire semnificativă a funcţiei fizice evaluate prin HAQ DI, precum şi la îmbunătăţiri semnificative ale calităţii vieţii legate de starea de sănătate, determinată prin componentele fizice şi mentale ale scorurilor SF-36. Dintre pacienţii care au rămas pe tratamentul cu Simponi, tratament la care au fost randomizaţi la începutul studiului, răspunsurile DAS28 şi HAQ DI s-au menţinut până la săptămâna 104. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu și trataţi cu Simponi, răspunsurile DAS28 și HAQ DI au fost similare din săptămâna 104 până la săptămâna 256.

*Evaluarea răspunsului prin examinarea radiografică*
Afectarea structurală atât la nivelul mâinilor cât şi la nivelul picioarelor a fost evaluată radiografic prin modificarea faţă de valoarea iniţială în scorul vdH-S, modificat pentru APs prin adăugarea articulaţiilor interfalangiene distale ale mâinii (AIFD).

Tratamentul cu Simponi 50 mg scade rata de progresie a afectării articulaţiei distale comparativ cu tratamentul cu placebo la săptămâna 24 fiind măsurată ca modificarea faţă de valoarea iniţială în Scorul total vdH-S modificat (media ± scorul DS a fost 0,27 ± 1,3 la grupul placebo comparativ cu -0,16 ± 1,3 la grupul Simponi; $p = 0,011$). Dintre cei 146 pacienţi care au fost randomizaţi la Simponi 50 mg, la 126 pacienţi au fost disponibile imagini radiografice la săptămâna 52, dintre care 77% nu au prezentat nicio progresie comparativ cu imaginile iniţiale. La săptămâna 104, au fost disponibile imagini radiografice pentru 114 pacienţi, şi 77% nu au prezentat nicio progresie faţă de imaginile iniţiale. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu și trataţi cu Simponi, au fost observate rate similare ale pacienților care nu au prezentat niciun progres de la valoarea inițială din săptămâna 104 până la săptămâna 256.

*Spondilartrită axială la adulți*
*Spondilită anchilozantă la adulți*
Siguranţa şi eficacitatea Simponi au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (GO-RAISE) la 356 pacienţi adulţi cu spondilită anchilozantă activă (definită printr-un Indice Bath de Activitate a Spondilitei Anchilozante (BASDAI) ≥ 4 şi un VAS pentru dorsalgia totală ≥ 4, pe o scală între 0 şi 10 cm). Pacienţii înrolaţi în acest studiu au prezentat boală activă în pofida tratamentului anterior sau actual cu AINS sau MARMB şi nu li s-a administrat anterior tratament anti-TNF. Simponi sau placebo au fost administrate subcutanat la intervale de 4 săptămâni. Pacienţii au fost randomizaţi şi li s-a administrat placebo, Simponi 50 mg şi Simponi 100 mg şi li s-a permis să continue tratamentul concomitent cu MARMB (MTX, SSZ şi/sau HCC). Criteriul final de evaluare principal a fost reprezentat de procentul de pacienţi care au obţinut un răspuns ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group) 20 la săptămâna 14. Datele de eficacitate controlate cu placebo au fost recoltate şi analizate până la săptămâna 24.

Rezultatele cheie pentru doza de 50 mg sunt prezentate în Tabelul 5 şi sunt descrise mai jos. În general, nu s-au observat diferenţe semnificative clinic între măsurătorile de eficacitate din grupurile tratate cu Simponi 50 mg şi 100 mg până la săptămâna 24. Conform design-ului studiului, este posibil ca pacienții înrolați în extensia de studiu pe termen lung să fi schimbat dozele de Simponi de 50 mg cu cele de 100 mg conform deciziei medicului.

**Tabelul 5**
**Rezultatele cheie de eficacitate din GO-RAISE.**

| | Placebo | Simponi 50 mg* |
|---|---|---|
| N[a] | 78 | 138 |
| **Pacienţi care au răspuns la tratament, % dintre pacienţi** | | |
| **ASAS 20** | | |
| Săptămâna 14 | **22%** | **59%** |
| Săptămâna 24 | 23% | 56% |
| **ASAS 40** | | |
| Săptămâna 14 | 15% | 45% |
| Săptămâna 24 | 15% | 44% |
| **ASAS 5/6** | | |
| Săptămâna 14 | 8% | 50% |
| Săptămâna 24 | 13% | 49% |

* $p \leq 0,001$ pentru toate comparaţiile

[a] N reflectă pacienții randomizați; numărul real de pacienţi care au putut fi evaluaţi pentru fiecare criteriu final de evaluare pot varia în funcție de momentul de evaluare

În rândul pacienţilor rămași în studiu și trataţi cu Simponi, proporţia pacienților care au obţinut un răspuns ASAS 20 și ASAS 40 a fost similară din săptămâna 24 până la săptămâna 256.

De asemenea, s-au observat răspunsuri semnificative statistice în BASDAI 50, 70 şi 90 ($p \leq 0,017$), la săptămânile 14 şi 24. Ameliorări ale măsurătorilor cheie ale activităţii bolii au fost observate la prima evaluare (săptămâna 4) după administrarea iniţială a Simponi şi s-au menţinut până la săptămâna 24. În rândul pacienţilor rămași în studiu și trataţi cu Simponi au fost observate rate similare ale modificărilor faţă de valoarea de bază în BASDAI din săptămâna 24 până la săptămâna 256. S-au înregistrat rezultate consecvente de eficacitate indiferent de utilizarea medicamentelor antireumatice modificatoare ale bolii (MTX, sulfasalazină şi/sau hidroxiclorochină), de statusul antigenului HLA-B27 sau de valorile iniţiale ale PCR, conform răspunsurilor ASAS 20 la săptămâna 14.

Tratamentul cu Simponi a determinat îmbunătăţiri semnificative ale funcţiei fizice aşa cum a rezultat din modificările faţă de valorile de bază ale Indicelui Bath Funcţional al Spondilitei Anchilozante [BASFI] la săptămânile 14 şi 24.Calitatea vieţii legată de starea de sănătate, conform componentei fizice a scorului SF-36 a fost, de asemenea, ameliorată semnificativ la săptămânile 14 şi 24. În rândul pacienţilor rămași în studiu și trataţi cu Simponi îmbunătăţirea stării fizice și calității vieţii legată de starea de sănătate au fost similare din săptămâna 24 până la săptămâna 256.

*Spondilartrită axială non-radiografică la adulți*

GO-AHEAD

Siguranţa şi eficacitatea Simponi au fost evaluate într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat (GO-AHEAD) la 197 pacienţi adulţi cu SpAax-nr activă severă (definiți ca acei pacienți care au întrunit criteriile de clasificare ale spondilartritei axiale ASAS, dar nu au întrunit criteriile modificate New York pentru SA). Pacienții înrolați în acest studiu au avut boală activă (definită printr-un indice BASDAI $\geq 4$ și printr-o Scală Vizuală Analogă (SVA) pentru dorsalgia totală $\geq 4$, fiecare pe o scală de la 0-10 cm), în pofida tratamentului actual sau anterior cu AINS și nu au fost tratați anterior cu niciun medicament biologic, inclusiv tratament anti-TNF. Pacienții au fost randomizați aleatoriu să li se administreze placebo sau Simponi 50 mg subcutanat la intervale de 4 săptămâni. La săptămâna 16, pacienții au fost incluși într-o extensie deschisă în care tuturor pacienților li s-a administrat Simponi 50 mg subcutanat, la fiecare 4 săptămâni, până la săptămâna 48, cu evaluări ale eficacității efectuate până la săptămâna 52 și monitorizare a siguranței până la săptămâna 60. Aproximativ 93% dintre pacienții cărora li s-a administrat Simponi la începutul extensiei deschise (săptămâna 16) au continuat tratamentul până la finalizarea studiului (săptămâna 52). Analizele au fost efectuate atât la grupul cu toți pacienții tratați (TT, N = 197), cât și la grupul de pacienți cu semne obiective ale inflamației (SOI, N = 158, definite prin valori crescute ale

PCR și/sau dovezi inițiale de sacroiliită la RMN). Datele privind eficacitatea din studiul placebo controlat au fost colectate și analizate până la săptămâna 16. Criteriul final de evaluare principal a fost proporția de pacienți care au realizat un răspuns ASAS 20 la săptămâna 16. Rezultatele cheie sunt prezentate în Tabelul 6 și sunt descrise mai jos.

**Tabelul 6**
**Rezultatele cheie privind eficacitatea din GO-AHEAD la săptămâna 16**

| **Ameliorări ale semnelor și simptomelor** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Grupul cu toți pacienții tratați (TT) | | Grupul de pacienți cu semne obiective ale inflamației (SOI) | |
| | Placebo | Simponi 50 mg | Placebo | Simponi 50 mg |
| N[a] | 100 | 97 | 80 | 78 |
| **Respondenți, % de pacienți** | | | | |
| ASAS 20 | 40% | 71%** | 38% | 77%** |
| ASAS 40 | 23% | 57%** | 23% | 60%** |
| ASAS 5/6 | 23% | 54%** | 23% | 63%** |
| ASAS Remisiune parțială | 18% | 33%* | 19% | 35%* |
| ASDAS-C[b] < 1,3 | 13% | 33%* | 16% | 35%* |
| BASDAI 50 | 30% | 58%** | 29% | 59%** |
| **Inhibarea inflamației articulațiilor sacroiliace (SI) măsurată prin RMN** | | | | |
| | Placebo | Simponi 50 mg | Placebo | Simponi 50 mg |
| N[c] | 87 | 74 | 69 | 61 |
| Modificarea medie a scorului SPARCC[d] pentru articulația sacroiliacă, măsurat prin RMN | -0,9 | -5,3** | -1,2 | -6,4** |

[a] N reflectă pacienții randomizați și tratați

[b] Scorul de activitate în spondilita anchilozantă pe baza valorilor Proteinei C reactive (TT-Placebo, N = 90; TT-Simponi 50 mg, N = 88; SOI-Placebo, N = 71; SOI-Simponi 50 mg, N = 71)

[c] N reflectă numărul de pacienți cu date RMN inițiale și la săptămâna 16

[d] SPARCC (Consorțiul pentru cercetarea spondilartritei din Canada)

** p < 0,0001 pentru comparări Simponi *vs* placebo

* p < 0,05 pentru comparări Simponi *vs* placebo

La săptămâna 16 au fost demonstrate ameliorări semnificative statistic ale semnelor și simptomelor SpAax-nr active severe la pacienții tratați cu Simponi 50 mg comparativ cu placebo (Tabelul 6). Ameliorările au fost observate la prima evaluare (săptămâna 4) după administrarea inițială a Simponi. Scorul SPARCC măsurat prin RMN a indicat reduceri semnificative statistic ale inflamației articulației SI la săptămâna 16 la pacienții tratați cu Simponi 50 mg comparativ cu placebo (Tabelul 6). Durerea evaluată prin SVA pentru Dorsalgia Totală și Dorsalgia Nocturnă și activitatea afecțiunii măsurată prin ASDAS-C au indicat, de asemenea, o ameliorare semnificativă statistic de la momentul inițial până la săptămâna 16 la pacienții tratați cu Simponi 50 mg comparativ cu placebo (p < 0,0001).

Ameliorări semnificative statistic ale mobilității coloanei vertebrale evaluate prin indicele BASMI (Indicele Bath de Activitate a Bolii pentru Spondilita Anchilozantă) și ale funcției fizice evaluate prin indicele BASFI au fost demonstrate la pacienții tratați cu Simponi 50 mg în comparație cu pacienții tratați cu placebo (p < 0,0001). Pacienții tratați cu Simponi au prezentat semnificativ mai multe îmbunătățiri ale calitatății vieții în funcție de starea de sănătate, evaluată prin ASQoL, EQ-5D și componentele fizice și mentale din SF-36 și au prezentat semnificativ mai multe îmbunătățiri ale productivității, evaluată prin reduceri mai mari ale afectării generale a capacității de muncă și ale deprecierii activității, evaluată prin chestionarul WPAI, decât pacienții cărora li s-a administrat placebo.

La săptămâna 16, pentru toate criteriile finale de evaluare descrise mai sus au fost demonstrate, de asemenea, rezultate semnificative statistic pentru pacienții cu SOI.

În ambele grupuri de pacienți, TT și SOI, ameliorarea semnelor și simptomelor, mobilitatea coloanei vertebrale, funcția fizică, calitatea vieții și productivitatea, observate la săptămâna 16 în rândul pacienților tratați cu Simponi 50 mg, s-au menținut în rândul celor rămași în studiu la săptămâna 52.

GO-BACK

Eficacitatea și siguranța continuării tratamentului cu golimumab (frecvența de administrare completă sau redusă) comparativ cu întreruperea tratamentului au fost evaluate la pacienți adulți (cu vârsta de 18-45 ani) cu SpAax-nr activă, care au demonstrat remisiune susținută pe parcursul a 10 luni de tratament lunar deschis cu Simponi (GO-BACK). Pacienții eligibili (care au obținut un răspuns clinic până în luna 4 și un status inactiv al afecțiunii (ASDAS < 1,3) atât în luna 7 cât și în luna 10), care au intrat în faza de întrerupere în regim dublu-orb, au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu administrare lunară a Simponi (schemă de tratament completă, N = 63), cu administrare la interval de 2 luni a Simponi (schemă de tratament redusă, N = 63) sau administare lunară de placebo (întreruperea tratamentului, N = 62) timp de până la aproximativ 12 luni.

Criteriul final de evaluare principal de eficacitate a fost proporția pacienților fără un episod acut al activității afecțiunii. Pacienții care au suferit un episod acut, adică, au avut ASDAS colectat în cadrul a 2 evaluări consecutive, care ambele au evidențiat fie un scor absolut ≥ 2,1 fie o creștere după întrerupere de ≥ 1,1 comparativ cu luna 10 (sfârșitul perioadei deschise), au reinițiat administrarea lunară de Simponi în cadrul unei faze deschise de reîncepere a tratamentului pentru a caracteriza răspunsul clinic.

*Răspunsul clinic după întreruperea tratamentului dublu-orb*
Dintre cei 188 pacienți cu afecțiune inactivă cărora li s-a administrat cel puțin o doză de tratament dublu-orb, o proporție semnificativ (p < 0,001) mai mare de pacienți nu au prezentat un episod acut al afecțiunii atunci când au continuat tratamentul cu Simponi fie cu schema completă (84,1%), fie cu schema redusă (68,3%), comparativ cu cei care au întrerupt tratamentul (33,9%) (Tabelul 7).

**Tabelul 7**
**Analiza proporției participanților fără un episod acut[a]**
**Populația din cadrul setului complet de analiză (perioada 2 – dublu-orb)**

| | | | Diferența în % vs placebo | |
|---|---|---|---|---|
| **Tratament** | **n/N** | **%** | **Estimat (IÎ 95%)[b]** | **Valoarea p[b]** |
| GLM s.c. QMT | 53/63 | 84,1 | 50,2 (34,1; 63,6) | < 0,001 |
| GLM s.c. Q2MT | 43/63 | 68,3 | 34,4 (17,0; 49,7) | < 0,001 |
| Placebo | 21/62 | 33,9 | | |

Setul complet de analiză include toți participanții randomizați care au obținut status inactiv al afecțiunii în cadrul perioadei 1 și cărora li s-a administrat cel puțin o doză de tratament orb de studiu.

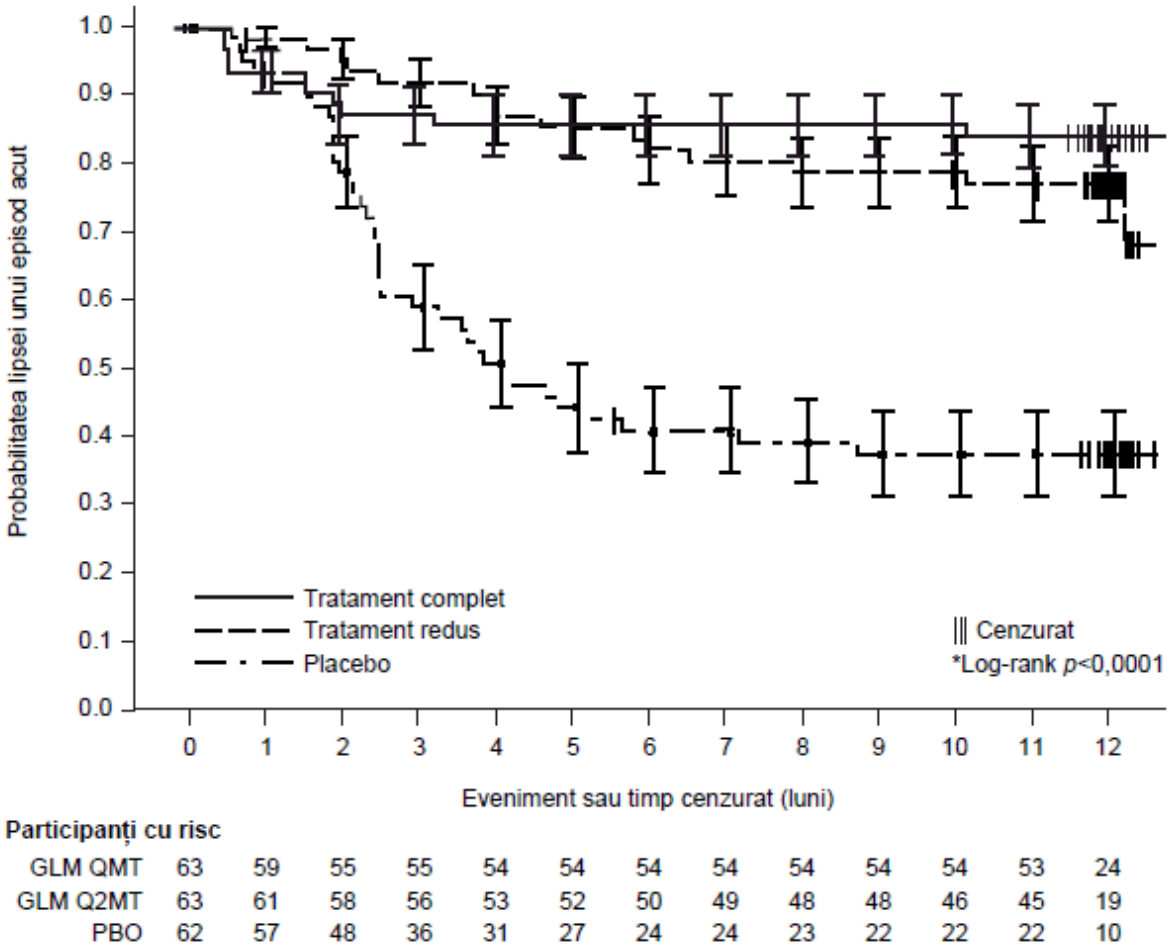
[a] Definit ca ASDAS în cadrul a 2 vizite consecutive care ambele indică fie un scor absolut ≥ 2,1, fie o creștere după întrerupere de ≥ 1,1 comparativ cu luna 10 (vizita 23).

[b] Rata de eroare de tip I pentru comparațiile multiple de tratament (GLM s.c. QMT vs placebo și GLM s.c. Q2MT vs placebo) a fost controlată utilizând o procedură de testare secvențială (descendentă). Derivat pe baza metodei stratificate Miettinen și Nurminen cu nivelul PCR (> 6 mg/l sau ≤ 6 mg/l) ca factor de stratificare.

Participanții care au întrerupt prematur perioada 2 și înaintea unui „episod acut" vor fi considerați ca având un „episod acut".
N = Număr total de participanți; n = număr de participanți fără un episod acut; GLM = golimumab; s.c. = subcutanat, QMT = administrare lunară; Q2MT = administrare la interval de două luni.

Diferența de timp până la primul episod acut între grupul care a întrerupt tratamentul și oricare dintre grupurile de tratament cu Simponi este prezentată în Figura 1 (log-rank p < 0,0001 pentru fiecare comparație). În grupul placebo, episoadele acute au început la aproximativ 2 luni după ce administrarea Simponi a fost întreruptă, majoritatea episoadelor acute apărând în decurs de 4 luni de la întreruperea tratamentului (Figura 1).

**Figura 1: Analiza Kaplan-Meier a timpului până la primul episod acut**




**Participanți cu risc**

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 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 |

*Criteriul final neajustat pentru multiplicitate. Stratificare după nivelul PCR (> 6 mg/l sau ≤ 6 mg/l). Episodul acut a fost definit ca ASDAS în cadrul a 2 vizite consecutive, care ambele au indicat fie un scor absolut ≥ 2,1, fie o creștere după întrerupere de ≥ 1,1 comparativ cu luna 10 (vizita 23). Participanții care nu au manifestat un episod acut au fost cenzurați în momentul întreruperii tratamentului sau în luna 13 din perioada 2 a tratamentului dublu-orb. Începutul perioadei 2 reprezintă ziua 1 a analizei Kaplan-Meier pentru setul complet de analiză.

*Răspunsul clinic la reînceperea tratamentului pentru un episod acut al afecțiunii*
Răspunsul clinic a fost definit ca o îmbunătățire a BASDAI de ≥ 2 sau ≥ 50% comparativ cu media celor 2 scoruri BASDAI consecutive, atribuite episodului acut al afecțiunii. Dintre cei 53 participanți din cadrul schemelor de administrare redusă sau de întrerupere a tratamentului care au avut un episod acut al afecțiunii confirmat, 51 (96,2%) au obținut un răspuns clinic la Simponi în primele 3 luni de la reînceperea tratamentului, cu toate că mai puțini pacienți (71,7%) au reușit să îl susțină pe întreaga perioadă a celor 3 luni.

*Colită ulcerativă la adulți*
Eficacitatea Simponi a fost evaluată în două studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo la pacienții adulți.

Studiul de inducție (PURSUIT- Inducție) a evaluat pacienții care prezentau colită ulcerativă activă, în stadii moderate până la severe (scor Mayo 6 până la 12; subscor endoscopic ≥2), care au prezentat răspuns inadecvat sau au eșuat în a tolera terapiile conventionale sau au fost dependenți de corticosteroizi. În partea de studiu pentru confirmarea dozei, 761 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie Simponi 400 mg subcutanat la săptămâna 0 și Simponi 200 mg la săptămâna 2, fie Simponi 200 mg subcutanat la săptămâna 0 și Simponi 100 mg la săptămâna 2, sau placebo subcutanat la săptămânile 0 și 2. Au fost permise doze stabile concomitente de aminosalicilați, corticosteroizi

și/sau imunomodulatoare cu administrare orală. Eficacitatea Simponi până la săptămâna 6 a fost evaluată în acest studiu.

Rezultatele studiului de întreținere (PURSUIT- Întreținere) s-au bazat pe evaluarea a 456 de pacienți care au obținut răspuns clinic anterior în studiul de inducție cu Simponi. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra Simponi 50 mg, Simponi 100 mg sau placebo subcutanat, la intervale de 4 săptămâni. A fost permisă administrarea concomitentă de doze stabile de aminosalicilați, corticosteroizi și/sau imunomodulatoare, pe cale orală. Corticosteroizii urmau să fie întrerupți progresiv la începutul studiului de întreținere. Eficacitatea Simponi până la săptămâna 54 a fost evaluată în acest studiu. Pacienții care au finalizat studiul de întreținere până la săptămâna 54 au continuat tratamentul într-o extensie de studiu, cu evaluarea eficacității până la săptămâna 216. Evaluarea eficacității în extensia de studiu s-a bazat pe modificările în utilizarea corticosteroizilor, evaluarea medicală globală (EMG) a activității bolii și îmbunătățirea calității vieții măsurată prin chestionarul pentru boala inflamatorie intestinală (CBII).

**Tabelul 8**
**Rezultatele cheie privind eficacitatea din PURSUIT - Inducție și PURSUIT - Întreținere**

| **PURSUIT - Inducție** | | | |
|---|---|---|---|
| | **Placebo** N = 251 | **Simponi 200/100 mg** N = 253 | |
| **Procent de pacienți** | | | |
| Pacienți care prezintă răspuns clinic la săptămâna 6[a] | 30% | 51%** | |
| Pacienți în remisiune clinică la săptămâna 6[b] | 6% | 18%** | |
| Pacienți cu vindecarea mucoasei la săptămâna 6[c] | 29% | 42%* | |
| **PURSUIT - Întreținere** | | | |
| | **Placebo[d]** N = 154 | **Simponi 50 mg** N = 151 | **Simponi 100 mg** N = 151 |
| **Procent de pacienți** | | | |
| Menținerea răspunsului (pacienții care prezintă răspuns clinic până la săptămâna 54)[e] | 31% | 47%* | 50%** |
| Remisiune susținută (pacienți cu remisiune clinică atât la săptămâna 30 cât și la săptămâna 54)[f] | 16% | 23%[g] | 28%* |

N = număr de pacienți
** p ≤0,001
* p ≤0,01
[a] definit ca o scădere față de valoarea inițială a scorului Mayo cu ≥30% și ≥3 puncte, însoțită de o scădere a subscorului de sângerare rectală de ≥1 sau un subscor de sângerare rectală de 0 sau 1.
[b] Definit ca un scor Mayo ≤2 puncte, cu niciun subscor individual >1
[c] Definit ca 0 sau 1 pe baza subscorul endoscopic al scorului Mayo.
[d] Doar inducție cu Simponi.
[e] Pacienții au fost evaluați pentru activitatea bolii CU în funcție de scorul Mayo parțial la fiecare 4 săptămâni (pierderea răspunsului a fost confirmată prin endoscopie). Prin urmare, un pacient care a menținut răspunsul a fost într-o stare de răspuns clinic continuu, la fiecare evaluare, până la săptămâna 54.
[f] Un pacient a trebuit să fie în remisiune atât la săptămâna 30 cât și la săptămâna 54 (fără a demonstra o pierdere a răspunsului în orice moment până la săptămâna 54) pentru a obține remisiune durabilă.
[g] La pacienții cu greutate corporală mai mică de 80 kg, un procent mai mare din pacienții care au primit Simponi 50 mg ca tratament de întreținere au obținut remisiune clinică susținută, comparativ cu cei care au primit placebo.

Mai mulți pacienți tratați cu Simponi au demonstrat vindecarea susținută a mucoasei (pacienți care prezintă vindecarea mucoasei atât la săptămâna 30 cât și la săptămâna 54) în grupul cu 50 mg (42%, p

nominal <0,05) și în grupul cu 100 mg (42%, p <0,005) comparativ cu pacienții din grupul cu placebo (27%).

Din cei 54% dintre pacienții (247/456) cărora li s-a administrat concomitent corticosteroizi la începutul PURSUIT-Întreținere, proporția de pacienți care au menținut răspunsul clinic până la săptămâna 54 și nu primeau concomitent corticosteroizi la săptămâna 54 a fost mai mare la grupul cu 50 mg (38%, 30/78) și grupul cu 100 mg (30%, 25/82), comparativ cu grupul cu placebo (21%, 18/87). Proporția de pacienți care au eliminat corticosteroizii până la săptămâna 54 a fost mai mare în grupul cu 50 mg (41%, 32/78) și grupul cu 100 mg (33%, 27/82), comparativ cu grupul cu placebo (22%, 19/87). Dintre pacienții care au fost incluși în extensia de studiu, proporția subiecților cărora nu li s-au administrat corticosteroizi s-a menținut, în general, până la săptămâna 216.

Pacienților care nu au obținut un răspuns clinic la săptămâna 6 în studiul PURSUIT-Inducție, li s-a administrat Simponi 100 mg la fiecare 4 săptămâni în studiul PURSUIT-Întreținere. La săptămâna 14, 28% dintre acești pacienți au obținut un răspuns definit prin scorul Mayo parțial (a scăzut cu ≥3 puncte comparativ cu valoarea de la începutul inducției). La săptămâna 54, rezultatele clinice observate la acești pacienți au fost similare cu rezultatele clinice raportate pentru pacienții care au obținut un răspuns clinic la săptămâna 6.

La săptămâna 6, Simponi a îmbunătățit semnificativ calitatea vieții, măsurată prin modificarea față de valoarea inițială a unei măsuri specifice bolii, CBII (chestionar pentru boala inflamatorie intestinală). În cazul pacienților cărora li s-a administrat tratament de întreținere cu Simponi, îmbunătățirea calității vieții măsurată prin CBII s-a menținut până la săptămâna 54.

Aproximativ 63% dintre pacienții cărora li s-a administrat Simponi la începutul extensiei de studiu (săptămâna 56) au continuat tratamentul până la finalizarea studiului (ultima administrare de golimumab la săptămâna 212).

Imunogenitate

De-a lungul studiilor de fază III referitoare la poliartrita reumatoidă, artrită psoriazică și spondilită anchilozantă, până la săptămâna 52 au fost detectați anticorpi împotriva golimumab prin metoda imunoenzimatică (EIA) la 5% (105/2062) dintre pacienții tratați cu golimumab, iar acolo unde au fost testări, aproape toți anticorpii au fost neutralizanți *in vitro*. În cazul tuturor indicațiilor reumatologice s-au înregistrat rate similare. Pacienții tratați concomitent cu MTX au dezvoltat anticorpi la golimumab într-un procent mai mic decât cei cărora nu li s-a administrat MTX (aproximativ 3% [41/1235] comparativ cu respectiv 8% [64/827]).

În SpAax-nr anticorpii împotriva golimumab au fost detectați prin metoda EIA la 7% (14/193) dintre pacienții tratați cu golimumab până la săptămâna 52.

În studiile clinice de fază II și III referitoare la colita ulcerativă, până la săptămâna 54, anticorpii împotriva golimumab au fost detectați prin metoda EIA la 3% (26/946) dintre pacienții tratați cu golimumab. *In vitro*, șaizeci și opt la sută (21/31) dintre pacienții cu anticorpi pozitivi au avut anticorpi de neutralizare. Tratamentul concomitent cu imunomodulatori (azatioprină, 6-mercaptopurină sau MTX) a dus la scăderea proporției de pacienți cu anticorpi la golimumab comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat golimumab fără imunomodulatori (respectiv 1% (4/308) comparativ cu 3% (22/638)). Dintre pacienții care au continuat extensia de studiu și au avut probe evaluabile până la săptămâna 228, anticorpii împotriva golimumab au fost detectați la 4% (23/604) dintre pacienții tratați cu golimumab. *In vitro,* optzeci și doi la sută (18/22) dintre pacienții cu anticorpi pozitivi au avut anticorpi de neutralizare.

În studiul referitor la AJIp a fost utilizată o metodă EIA de evaluare a toleranței la medicament pentru detectarea anticorpilor la golimumab. Datorită sensibilității mai mari și a toleranței îmbunătățite la medicament, era de așteptat să fie detectată o incidență mai mare a anticorpilor la golimumab prin metoda EIA de evaluare a toleranței la medicament comparativ cu metoda EIA. În studiul de fază III pentru AJIp, până la săptămâna 48, anticorpii împotriva golimumab au fost detectați prin metoda EIA de evaluare a toleranței la medicament la 40% (69/172) dintre copiii tratați cu golimumab, din care

majoritatea a avut un titru mai mic de 1:1000. Un efect asupra concentrațiilor serice de golimumab a fost observat la titruri > 1:100, în timp ce un efect asupra eficacității nu a fost observat până la titruri > 1:1000, cu toate că numărul copiilor cu titruri > 1:1000 a fost mic (N = 8). Dintre copiii care au fost testați pozitiv pentru anticorpi împotriva golimumab, 39% (25/65) au avut anticorpi de neutralizare. Incidența mai mare a anticorpilor detectați prin metoda EIA de evaluare a toleranței la medicament, nu a avut un impact aparent asupra concentrațiilor medicamentului, a eficacității și siguranței, deoarece aceștia au fost în principal anticorpi cu titru mic, și, prin urmare, nu reprezintă niciun nou semnal de siguranță.

Prezenţa anticorpilor pentru golimumab poate creşte riscul de a avea reacţii la locul injectării (vezi pct. 4.8). Datorită numărului mic de pacienţi pozitivi pentru anticorpi împotriva golimumab, nu se pot trage concluzii clare asupra relaţiei dintre anticorpii împotriva golimumab şi eficacitatea clinică sau măsurile de siguranţă.

Deoarece analizele de imunogenitate sunt specifice fiecărui medicament şi test, comparaţia cu incidenţa anticorpilor apăruţi în cazul altor medicamente nu este adecvată.

Copii şi adolescenţi

*Artrită juvenilă idiopatică poliarticulară la copii și adolescenți*
Siguranța și eficacitatea Simponi au fost evaluate într-un studiu clinic de întrerupere randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (GO-KIDS) efectuat la 173 copii (cu vârsta de 2 până la 17 ani), cu AJIp activă, cu cel puțin 5 articulații afectate activ și un răspuns inadecvat la MTX. Au fost incluși în studiu copii cu artrită juvenilă idiopatică cu evoluţie poliarticulară (poliartrită cu factor reumatoid pozitiv sau negativ, oligoartrită extinsă, artrită psoriazică juvenilă sau AJI sistemică fără simptomatologie sistemică actuală). Numărul median inițial al articulațiilor afectate activ a fost 12, iar valoarea mediană a PCR a fost 0,17 mg/dl.

Prima parte a studiului a fost reprezentată de fază în regim deschis cu durata de 16 săptămâni, în care au fost înrolați 173 copii cărora li s-a administrat Simponi 30 mg/m$^2$ (maxim 50 mg) subcutanat la fiecare 4 săptămâni și MTX. Cei 154 copii care au înregistrat un răspuns ACR Ped 30 la săptămâna 16 au intrat în partea a doua a studiului, faza de întrerupere randomizată, și li s-a administrat Simponi 30 mg/m$^2$ (maxim 50 mg) + MTX sau placebo + MTX la fiecare 4 săptămâni. După reactivarea afecțiunii, copiilor și adolescenților li s-a administrat Simponi 30 mg/m$^2$ (maxim 50 mg) + MTX. Începând cu săptămâna 48 copiii și adolescenții au intrat într-o fază de urmărire pe termen lung.

Copiii și adolescenții care au participat în acest studiu au prezentat scoruri de răspuns ACR Ped 30, 50, 70 și 90 din cea de-a 4-a săptămână a studiului.

La săptămâna 16, 87% dintre copii au atins scoruri de răspuns ACR Ped 30, iar 79%, 66% și respectiv 36% dintre copii și adolescenți au atins scoruri de răspuns ACR Ped 50, ACR Ped 70 și respectiv ACR Ped 90. La săptămâna 16, 34% dintre copii au avut afecțiune inactivă, definită ca având prezente toate caracteristicile următoare: nicio articulație cu artrită activă; afebril, fără erupție cutanată tranzitorie, serozită, splenomegalie, hepatomegalie sau limfoadenopatie generalizată atribuită AJI; fără uveită activă; VSH (< 20 mm/oră) sau PCR (< 1,0 mg/dl) cu valori normale; evaluarea globală a evoluției bolii efectuată de către medic (SVA ≤ 5 mm); durata redorii matinale < 15 minute.

La săptămâna 16, toate componentele ACR Ped au înregistrat îmbunătățiri relevante clinic față de valorile inițiale (vezi Tabelul 9).

**Tabelul 9**
**Îmbunătățiri față de valorile inițiale ale componentelor ACR Ped, la săptămâna 16[a]**

| | **Valoarea mediană a îmbunătățirii procentuale** |
|---|---|
| | Simponi 30 mg/m$^2$ n[b] = 173 |
| Evaluarea globală a evoluției bolii efectuată de către medic (SVA[c] 0-10 cm) | 88% |
| Evaluarea globală a stării de bine generale efectuată de către subiect/părinte (SVA 0-10 cm) | 67% |
| Număr de articulații afectate activ | 92% |
| Număr de articulații cu mișcare limitată | 80% |
| Activitate fizică conform CHAQ[d] | 50% |
| VSH (mm/h)[e] | 33% |

[a] valoare inițială = săptămâna 0

[b] „n" reflectă numărul de pacienți înrolați

[c] SVA: Scală Vizuală Analoagă

[d] CHAQ: chestionar de evaluare a stării de sănătate a copilului

[e] VSH (mm/h): viteza de sedimentare a hematiilor (milimetri pe oră)

Criteriul final de evaluare principal, proporția copiilor care au atins scoruri de răspuns ACR Ped 30 la săptămâna 16 și nu au prezentat un episod acut între săptămâna 16 și săptămâna 48, nu a fost atins. Majoritatea copiilor nu au prezentat un episod acut între săptămâna 16 și săptămâna 48 (59% în grupul Simponi + MTX și respectiv 53% în grupul placebo + MTX; p = 0,41).

Analiza criteriului final de evaluare principal în cadrul subgrupurilor prestabilite, în funcție de valoarea inițială a PCR (≥ 1 mg/dl față de < 1 mg/dl) a demonstrat o incidență mai mare a episoadelor acute în grupul placebo + MTX față de Simponi + MTX, în rândul subiecților cu valori inițiale PCR ≥ 1 mg/dl (87% față de 40%, p = 0,0068).

La săptămâna 48, 53% și 55% dintre copiii din grupul Simponi + MTX și respectiv din grupul placebo + MTX au atins scor de răspuns ACR Ped 30, în timp ce 40% și 28% dintre copiii din grupul Simponi + MTX și respectiv din grupul placebo + MTX, au intrat în faza de remisiune a bolii.

## 5.2 Proprietăţi farmacocinetice

*Absorbţie*
După o singură administrare subcutanată a golimumab la subiecţi sănătoşi sau la pacienţi cu poliartrită reumatoidă, intervalul mediu până la atingerea concentraţiilor serice maxime ($T_{max}$) a fost cuprins între 2 şi 6 zile. O injecţie subcutanată cu 50 mg golimumab la subiecţi sănătoşi a atins o valoare medie a concentraţiei plasmatice maxime ± deviaţia standard ($C_{max}$) de 3,1 ± 1,4 μg/ml.

După o singură administrare subcutanată a unei injecţii cu 100 mg, absorbţia de golimumab a fost similară la nivelul părţii superioare a braţului, a abdomenului şi a coAPsei cu o biodisponibilitate absolută medie de 51%. Se aşteaptă ca biodisponibilitatea absolută a golimumab în doză de 50 mg sau 200 mg să fie similară, deoarece golimumabul prezintă o farmacocinetică aproximativ proporţională cu doza după administrare subcutanată.

*Distribuţie*
După o singură administrare i.v., volumul mediu de distribuţie a fost 115 ± 19 ml/kg.

*Eliminare*
Clearance-ul sistemic al golimumabului a fost estimat a fi 6,9 ± 2,0 ml/zi şi kg. Valoarea timpului de înjumătăţire plasmatică prin eliminare a fost estimată la aproximativ 12 ± 3 zile la subiecţii sănătoşi, iar la pacienţii cu PR, APs, SA sau CU s-au observat valori similare.

Atunci când golimumab 50 mg a fost administrat subcutanat pacienţilor cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică sau spondilită anchilozantă la intervale de 4 săptămâni, concentraţiile serice au atins valorile de echilibru la săptămâna 12. Când s-a folosit concomitent MTX, tratamentul cu 50 mg golimumab subcutanat la intervale de 4 săptămâni a dus la atingerea unei valori medii a concentraţiei serice minime la starea de echilibru (± deviaţia standard) de aproximativ 0,6 ± 0,4 μg/ml la pacienţii cu poliartrită reumatoidă activă în pofida terapiei cu MTX, de aproximativ 0,5 ± 0,4 μg/ml la pacienţii cu artrită psoriazică activă şi de aproximativ 0,8 ± 0,4 μg/ml la pacienţii cu spondilită anchilozantă. Valorile medii ale concentraţiilor serice ale golimumab la starea de echilibru, la pacienții cu SpAax-nr, au fost similare cu cele observate la pacienții cu SA după administrarea subcutanată de golimumab 50 mg la intervale de 4 săptămâni.

Pacienţii cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică sau spondilită anchilozantă cărora nu li s-a administrat concomitent MTX au avut concentraţii minime la starea de echilibru ale golimumabului cu aproximativ 30% mai mici decât cei care au fost trataţi cu golimumab şi MTX. La un număr limitat de pacienţi cu poliartrită reumatoidă trataţi pentru o perioadă de peste 6 luni cu golimumab subcutanat, asocierea tratamentului cu MTX a scăzut clearance-ul aparent al golimumabului cu 36%. Totuşi, analiza farmacocineticii populaţionale a arătat că utilizarea în asociere a AINS, corticosteroizilor orali sau a sulfasalazinei, nu a influenţat clearance-ul aparent al golimumabului.

După doze de inducţie de 200 mg și 100 mg golimumab la săptămâna 0 şi 2, respectiv, şi doze de întreţinere de 50 mg sau 100 mg golimumab subcutanat la fiecare 4 săptămâni după aceea la pacienţii cu CU, concentraţiile plasmatice de golimumab au atins starea de echilibru la aproximativ 14 săptămâni după începerea terapiei. Tratamentul cu golimumab 50 mg sau 100 mg subcutanat la fiecare 4 săptămâni pe parcursul întreținerii a dus la starea de echilibru la concentrații plasmatice medii de aproximativ 0,9 ± 0,5 μg/ml și respectiv 1,8 ± 1,1 μg/ml.

La pacienţii cu CU trataţi cu golimumab 50 mg sau 100 mg subcutanat la fiecare 4 săptămâni, utilizarea concomitentă de imunomodulatori nu a avut un efect substanțial asupra stării de echilibru ale concentrațiilor de golimumab.

Pacienţii care au dezvoltat anticorpi la golimumab au avut, în general, valori mici ale concentraţiilor minime de golimumab la starea de echilibru (vezi pct. 5.1).

*Linearitate*
După administrarea unei singure doze intravenoase, golimumab a prezentat o farmacocinetică aproximativ proporţională cu doza la pacienţii cu PR într-un interval de doze de 0,1 până la 10,0 mg/kg. După o singură doză s.c. la subiecţii sănătoşi a fost observată de asemenea o farmacocinetică aproximativ proporțională cu doza, pentru un interval de doze de la 50 mg la 400 mg.

*Efectele greutăţii corporale asupra farmacocineticii*
A existat o tendinţă către un clearance aparent mai mare în cazul pacienţilor cu greutate corporală crescută (vezi pct. 4.2).

*Copii și adolescenți*
*Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară*
Farmacocinetica golimumab a fost determinată la 173 copii și adolescenți cu AJIp având vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani. În studiul referitor la AJIp, copiii și adolescenții cărora li s-a administrat golimumab 30 mg/m$^2$ (maxim 50 mg) subcutanat la fiecare 4 săptămâni, valoarea mediană la starea de echilibru a concentrațiilor de golimumab a fost similară între diferitele grupe de vârstă și a fost, de asemenea, similară sau ușor mai mare comparativ cu cea observată la pacienții adulți cu AR cărora li s-a administrat 50 mg golimumab la fiecare 4 săptămâni.

Modelarea și simularea populațională farmacocinetică/farmacodinamică la copiii și adolescenții cu AJIp au confirmat relația dintre expunerea serică la golimumab și eficacitatea clinică și demonstrează că schema de administrare a golimumab 50 mg la fiecare 4 săptămâni la copii și adolescenți cu AJIp cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg determină expuneri serice similare cu cele observate ca fiind eficace la pacienții adulți.

## 5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate şi toxicitatea asupra funcţiei de reproducere şi asupra dezvoltării.

Nu s-au desfăşurat studii de mutagenitate, de fertilitate la animale sau studii de carcinogenitate pe termen lung, cu golimumab.

Într-un studiu privind fertilitatea şi funcţia generală de reproducere la şoareci, care a folosit un anticorp analog care inhibă selectiv activitatea TNF-α la aceste animale, numărul animalelor gestante a fost scăzut. Nu se ştie dacă această constatare s-a datorat efectelor asupra masculilor şi/sau femelelor. Într-un studiu de toxicitate asupra dezvoltării efectuat la şoareci după administrarea aceluiaşi anticorp analog şi la maimuţe cynomolgus, cu golimumab, nu s-au demonstrat toxicitate maternă, embriotoxicitate sau teratogenitate.

# 6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

## 6.1 Lista excipienţilor

Sorbitol (E420)
Histidină
Clorhidrat de histidină monohidrat
Polisorbat 80 (E433)
Apă pentru preparate injectabile.

## 6.2 Incompatibilităţi

În lipsa studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

## 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

## 6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).
A nu se congela.
A se ţine stiloul injector (pen) preumplut în cutie pentru a fi protejat de lumină.
Simponi poate fi păstrat la temperaturi de până la maxim 25 °C pentru o singură perioadă de până la 30 zile, dar fără a depăși data de expirare originală inscripționată pe cutie. Noua dată de expirare trebuie scrisă pe cutie (până la 30 zile de la data scoaterii din frigider).

După ce Simponi a fost păstrat la temperatura camerei, acesta nu trebuie reintrodus în frigider. Dacă nu este utilizat în decursul a 30 zile de păstrare la temperatura camerei, Simponi trebuie aruncat.

## 6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

<u>Simponi 50 mg soluţie injectabilă în stiloul injector (pen) preumplut</u>
0,5 ml soluție într-o seringă preumplută (din sticlă de tip 1) cu un ac fixat (din oţel inoxidabil) şi cu un capac protector pentru ac (cauciuc care conţine latex) într-un stiloul injector (pen) preumplut. Simponi este disponibil în cutii care conţin 1 stiloul injector (pen) preumplut şi în ambalaj multiplu care conţine 3 (3 cutii a câte 1) stilouri injectoare (pen-uri) preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## 6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Simponi este disponibil într-un stiloul injector (pen) preumplut pentru utilizare unică, numit SmartJect. Fiecare ambalaj include instrucţiuni de utilizare care descriu în totalitate folosirea stiloului injector (pen-ului). După ce stiloul injector (pen) preumplut este scos din frigider, acesta trebuie lăsat timp de 30 de minute să ajungă la temperatura camerei, înainte de injectarea Simponi. Stiloul injector (pen-ul) nu trebuie agitat.

Soluţia este limpede sau uşor opalescentă, incoloră până la gălbui deschis şi poate conţine câteva particule proteice mici, translucide sau albe. Acest aspect nu este neobişnuit pentru soluţiile care conţin proteine. Simponi nu trebuie utilizat dacă soluţia prezintă modificări de culoare, este tulbure sau conţine particule străine vizibile.

În prospectul medicamentului sunt incluse instrucţiuni detaliate privind prepararea şi administrarea Simponi în stiloul injector (pen) preumplut.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

# 7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

# 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/09/546/001 1 stilou injector (pen) preumplut
EU/1/09/546/002 3 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

# 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 1 octombrie 2009
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 19 iunie 2014

# 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Simponi 100 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

## 2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută a 1 ml conţine golimumab* 100 mg.

* Anticorp monoclonal umanizat de tip IgG1κ produs într-o linie celulară hibridom murină prin tehnologie ADN recombinant.

Excipienți cu efect cunoscut
Fiecare seringă preumplută conţine 41 mg sorbitol (E420) per doză de 100 mg.
Fiecare seringă preumplută conţine 0,15 mg polisorbat 80 (E433) per doză de 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie injectabilă (injecţie)

Soluţia este limpede până la uşor opalescentă, incoloră până la gălbui deschis.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicaţii terapeutice

Poliartrita reumatoidă (PR)
Simponi, în asociere cu metotrexat (MTX), este recomandat în:
- tratamentul poliartritei reumatoide active aflate în stadii moderate până la severe, la adulţi la care răspunsul la tratamentul cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB), inclusiv metotrexat, a fost inadecvat.
- tratamentul poliartritei reumatoide active aflate în stadii severe, la adulţi care nu au fost trataţi anterior cu MTX.

S-a demonstrat faptul că Simponi, în combinaţie cu MTX, reduce rata de progresie a leziunilor distructive de la nivel articular, conform determinărilor radiologice, şi că ameliorează capacitatea fizică.

Pentru informații referitoare la indicația de artrită juvenilă idiopatică poliarticulară, vă rugăm să consultați RCP-ul Simponi 50 mg.

Artrita psoriazică (APs)
Simponi, administrat singur sau în asociere cu MTX, este recomandat în tratamentul artritei psoriazice active şi progresive, la adulţii la care răspunsul la tratamentul anterior cu MARMB a fost inadecvat. S-a demonstrat că Simponi determină scăderea progresiei afectării articulaţiilor extremităţilor, măsurată prin metode radiologice, la pacienţi cu subtipurile poliarticulare simetrice ale afecţiunii (vezi pct. 5.1) şi ameliorează capacitatea fizică.

Spondilartrita axială
*Spondilita anchilozantă (SA)*
Simponi este recomandat în tratamentul spondilitei anchilozante active, aflată în stadii severe, la adulţii care au avut un răspuns inadecvat la terapia convenţională.

*Spondilartrita axială non-radiografică (SpAax-nr)*
Simponi este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu spondilartrită axială activă severă non-radiografică, cu semne obiective de inflamație, așa cum indică valorile crescute ale proteinei C reactive (PCR) și/sau rezonanța magnetică nucleară (RMN), care au prezentat un răspuns inadecvat sau intoleranță la medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Colita ulcerativă (CU)
Simponi este recomandat în tratamentul colitei ulcerative active, aflată în stadii moderate până la severe, la pacienții adulți care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia convenţională incluzând corticosteroizi și 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA), ori care prezintă intoleranță sau contraindicații pentru astfel de tratament.

Colită ulcerativă la copii și adolescenți (CUp)
Simponi este indicat pentru tratamentul colitei ulcerative active, aflată în stadii moderate până la severe, la copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani și peste, cu greutate corporală de cel puțin 15 kg, care au prezentat răspuns inadecvat la tratamentul convențional, inclusiv corticosteroizi și 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA), sau care prezintă intoleranță sau contraindicații medicale pentru astfel de tratamente.

## 4.2 Doze şi mod de administrare

Tratamentul trebuie iniţiat şi supravegheat de către medici specializaţi, cu experienţă în diagnosticul şi tratamentul poliartritei reumatoide, artritei psoriazice, spondilitei anchilozante, spondilartritei axiale non-radiografice sau colitei ulcerative. Pacienţii trataţi cu Simponi trebuie să primească Cardul Pacientului.

Doze

*Poliartrita reumatoidă*
Simponi 50 mg administrat o dată pe lună, în aceeaşi dată a fiecărei luni.
Simponi trebuie administrat concomitent cu MTX.

*Artrita psoriazică, spondilita anchilozantă sau spondilartrita axială non-radiografică*
Simponi 50 mg administrat o dată pe lună, în aceeaşi dată a fiecărei luni.

Pentru toate indicațiile de mai sus, datele disponibile sugerează că răspunsul clinic se obţine de obicei între 12 şi 14 săptămâni de tratament (după 3-4 doze). Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată în cazul pacienţilor la care nu se observă semnele unui beneficiu terapeutic în acest interval.

Pacienţi cu greutate corporală mai mare de 100 kg
Pentru toate indicațiile de mai sus, la pacienţii cu PR, APs, SA sau SpAax-nr a căror greutate corporală depăşeşte 100 kg şi la care nu se obţine un răspuns clinic adecvat după 3 sau 4 doze, poate fi luată în considerare creşterea dozei de golimumab la 100 mg o dată pe lună, ţinând cont de riscul crescut pentru anumite reacţii adverse grave în cazul dozei de 100 mg comparativ cu cel al dozei de 50 mg (vezi pct. 4.8). Continuarea tratamentului trebuie evaluată în cazul pacienţilor la care nu se observă semnele unui beneficiu terapeutic după ce li s-au administrat 3 sau 4 doze suplimentare de 100 mg.

*Colita ulcerativă la adulți*
Pacienţi cu greutate corporală mai mică de 80 kg
Simponi administrat ca o doză inițială de 200 mg, urmată de 100 mg la săptămâna 2. Pacienților care prezintă un răspuns adecvat trebuie să li se administreze 50 mg la săptămâna 6 și ulterior la fiecare 4 săptămâni. Pacienții care prezintă un răspuns inadecvat pot beneficia în continuare de administrarea a 100 mg la săptămâna 6 și ulterior la fiecare 4 săptămâni (vezi pct. 5.1).

Pacienţi cu greutate corporală mai mare sau egală cu 80 kg
Simponi administrat ca o doză inițială de 200 mg, urmată de 100 mg în a doua săptămână, apoi 100 mg la fiecare 4 săptămâni, ulterior (vezi pct. 5.1).

În timpul tratamentului de întreținere, corticosteroizii se pot întrerupe progresiv conform ghidurilor de practică medicală.

Datele disponibile sugerează că de obicei răspunsul clinic este obținut în termen de 12 – 14 săptămâni de tratament (după 4 doze). Continuarea tratamentului trebuie reevaluată în cazul pacienților care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic în această perioadă de timp.

*Colita ulcerativă la copii și adolescenți (CUp)*
Doza recomandată de Simponi pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani, cu colită ulcerativă, este în funcție de greutatea corporală (Tabelul 1). Simponi se administrează prin injecție subcutanată.

**Tabelul 1: Doza de Simponi pentru pacienţi copii și adolescenți cu colită ulcerativă**

| **Greutatea corporală a pacientului** | **Doză de inducție** | **Doză de întreținere începând din săptămâna 6** | **Reducerea opțională a dozei de întreținere*** |
|---|---|---|---|
| ≥80 kg | • 200 mg la săptămâna 0 și<br>• 100 mg la săptămâna 2 | • 100 mg la fiecare patru săptămâni | Nu se aplică |
| ≥40 kg până la <80 kg | • 200 mg la săptămâna 0 și<br>• 100 mg la săptămâna 2 | • 100 mg la fiecare patru săptămâni | • 50 mg la fiecare patru săptămâni |
| ≥15 kg până la <40 kg | • 100 mg la săptămâna 0 și<br>• 50 mg la săptămâna 2 | • 50 mg la fiecare patru săptămâni | • 25 mg la fiecare patru săptămâni |

* Medicul poate lua în considerare scăderea dozei de întreținere pentru pacienții care sunt în remisiune la sau după săptămâna 54.

Pentru doze și modul de administrare a 25 mg golimumab, vezi pct. 4.2 din RCP-ul soluției injectabile în stilou injector (pen) preumplut 45 mg/0,45 ml.
Pentru doze și modul de administrare a 50 mg golimumab, vezi pct. 4.2 din RCP-ul soluției injectabile în seringă preumplută 50 mg.

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic se obține de obicei în decurs de 12 până la 14 săptămâni de tratament (după 4 doze). Continuarea terapiei trebuie reanalizată la copiii care nu prezintă semne de beneficiu terapeutic în acest interval de timp.

Omiterea unei doze
Dacă un pacient uită să îşi injecteze Simponi la data planificată, doza omisă va trebui să fie injectată imediat după ce pacientul îşi aduce aminte. Pacienţii trebuie instruiţi să nu îşi injecteze o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Doza următoare va trebui administrată conform următoarelor instrucţiuni:
- dacă administrarea a întârziat cu mai puţin de 2 săptămâni, pacientul trebuie să injecteze doza omisă şi să urmeze apoi schema terapeutică iniţială.
- dacă administrarea a întârziat cu peste 2 săptămâni, pacientul trebuie să injecteze doza omisă şi, de la data acestei injectări, trebuie stabilită o nouă schemă terapeutică.

Grupe speciale de pacienţi
*Persoane vârstnice* (≥ 65 ani)
Nu este necesară ajustarea dozelor în cazul persoanelor vârstnice.

*Insuficienţă renală şi hepatică*
Simponi nu a fost studiat la aceste grupuri de pacienţi. Nu pot fi făcute recomandări legate de doză.

*Copii şi adolescenţi*
Siguranța și eficacitatea Simponi la pacienții cu vârsta sub 18 ani pentru alte indicații decât AJIp și CUp nu au fost stabilite. Nu există date disponibile. Simponi nu are nicio utilizare relevantă la copiii cu vârsta sub 2 ani cu AJIp sau CUp.

Mod de administrare
Simponi este destinat administrării subcutanate. Dacă medicul consideră ca fiind adecvat, după un instructaj corespunzător în privinţa tehnicii administrării injectabile subcutanat, pacienţii pot să se auto-injecteze, sub supraveghere medicală dacă este necesar. Pacienţii trebuie instruiţi să injecteze întreaga cantitate de Simponi, în conformitate cu instrucţiunile detaliate pentru administrare, prezentate în cadrul prospectului. Dacă sunt necesare injectări multiple, acestea trebuie administrate în regiuni diferite ale corpului. Fiecare seringă preumplută este destinată unei singure utilizări la un singur pacient și trebuie aruncată imediat după utilizare.

Pentru instrucţiuni privind administrarea, vezi pct. 6.6.

## 4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi enumeraţi la pct. 6.1.

Tuberculoza activă (TBC) sau alte infecţii severe cum ar fi sepsisul şi infecţiile oportuniste (vezi pct. 4.4).

Insuficienţa cardiacă moderată sau severă (clasa III/IV NYHA) (vezi pct. 4.4).

## 4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate
Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Infecţii
Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape în vederea depistării infecţiilor, inclusiv a tuberculozei, înainte, în timpul şi după tratamentul cu golimumab. Deoarece eliminarea golimumabului poate dura până la 5 luni, monitorizarea trebuie continuată în toată această perioadă. Dacă pacientul dezvoltă o infecţie gravă sau sepsis, tratamentul cu golimumab nu trebuie continuat (vezi pct. 4.3).

Golimumab nu trebuie administrat pacienţilor cu o infecţie activă şi semnificativă din punct de vedere clinic. Atunci când golimumab urmează să fie administrat pacienţilor cu infecţii cronice sau cu antecedente de infecţii recurente, sunt necesare precauţii speciale. Pacienţii trebuie informaţi şi instruiţi să evite expunerea la potenţialii factori de risc pentru infecţii, după cum este necesar.

Pacienţii cărora li se administrează blocante ale TNF sunt mai sensibili la infecţiile grave.
În cazul pacienţilor trataţi cu golimumab au fost raportate infecţii bacteriene (inclusiv sepsis şi pneumonie), micobacteriene (inclusiv TBC), fungice invazive şi oportuniste, inclusiv cazuri letale. Unele dintre aceste infecţii grave au apărut la pacienţi trataţi concomitent cu imunosupresoare care, alături de boala lor de bază, i-ar fi putut predispune la infecţii. Pacienţii la care se înregistrează o nouă infecţie în timpul tratamentului cu golimumab, trebuie monitorizaţi îndeaproape şi trebuie evaluaţi complet în scop diagnostic. Administrarea golimumab trebuie întreruptă dacă pacientul dezvoltă o nouă infecţie gravă sau sepsis, iar terapia antimicrobiană sau antifungică adecvată trebuie iniţiată şi continuată până la obţinerea vindecării infecţiei.

În cazul pacienţilor care au locuit sau au călătorit în regiuni unde infecţiile fungice invazive cum ar fi histoplasmoza, coccidioidomicoza sau blastomicoza sunt endemice, beneficiile şi riscurile tratamentului cu golimumab trebuie evaluate cu atenţie înainte de iniţierea acestui tratament. La pacienții cu risc trataţi cu golimumab, trebuie suspectată o infecție fungică invazivă în cazul în care

aceștia dezvoltă o afecțiune sistemică gravă. Dacă este posibil, diagnosticul și administrarea tratamentului antifungic empiric la acești pacienți trebuie să se facă în urma consultării cu un medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu infecții fungice invazive.

Tuberculoza
La pacienţii trataţi cu golimumab s-au raportat cazuri de tuberculoză. Trebuie subliniat faptul că în majoritatea acestor raportări tuberculoza a fost extrapulmonară şi a luat forma unei boli localizate sau diseminate.

Înainte de a începe tratamentul cu golimumab, toţi pacienţii trebuie evaluaţi, pentru depistarea tuberculozei active sau inactive (latente). Această evaluare trebuie să includă o anamneză medicală detaliată cu privire la antecedentele personale de tuberculoză sau la posibile contacte anterioare cu pacienţi cu tuberculoză şi la tratamente imunosupresoare precedente şi/sau curente. La toţi pacienţii trebuie efectuate teste de screening adecvate, cum sunt testul cutanat sau sanguin la tuberculină şi radiografia toracică (se pot aplica recomandările locale). Se recomandă ca efectuarea acestor teste să fie înregistrată în Cardul Pacientului. Se aminteşte medicilor prescriptori de riscul rezultatelor fals negative la testele cutanate cu tuberculină, în special la pacienţii cu afecţiuni severe sau imunocompromişi.

Tratamentul cu golimumab nu trebuie iniţiat dacă este depistată tuberculoza activă (vezi pct. 4.3).

Dacă se suspectează tuberculoza latentă, trebuie solicitat consultul unui medic cu experienţă în tratamentul tuberculozei. În toate situaţiile descrise mai jos, raportul beneficiu/risc al tratamentului cu golimumab trebuie evaluat foarte atent.

Dacă este diagnosticată tuberculoza inactivă (latentă), tratamentul pentru această afecţiune trebuie iniţiat cu tuberculostatice înainte de debutul tratamentului cu golimumab, conform recomandărilor locale.

La pacienţii care au factori de risc pentru tuberculoză numeroşi sau semnificativi şi la care testul pentru tuberculoză latentă a fost negativ, tratamentul tuberculostatic trebuie avut în vedere înainte de iniţierea terapiei cu golimumab. De asemenea, utilizarea tratamentului tuberculostatic trebuie avută în vedere înainte de iniţierea terapiei cu golimumab în cazul pacienţilor cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă la care nu poate fi confirmat un tratament adecvat.

Au apărut cazuri de tuberculoză activă la pacienţi aflaţi în timpul tratamentului sau după tratamentul cu golimumab pentru tuberculoză latentă. Pacienţii cărora li se administrează golimumab trebuie să fie atent monitorizaţi pentru semne şi simptome de tuberculoză activă, inclusiv pacienţii cu rezultat negativ pentru tuberculoză latentă, pacienţii aflaţi în timpul tratamentului pentru tuberculoză latentă sau pacienții care au fost tratați anterior pentru tuberculoză.

Toţi pacienţii trebuie informaţi să se adreseze medicului la apariţia unor semne/simptome sugestive pentru tuberculoză (de exemplu tuse persistentă, caşexie sau scădere ponderală, subfebrilitate) în timpul sau după tratamentul cu golimumab.

Reactivarea hepatitei virale B
Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienţi purtători cronici ai acestui virus (adică pozitivi pentru antigenul de suprafaţă), trataţi cu un antagonist al TNF, inclusiv cu golimumab. Unele cazuri au fost letale.

Înainte de iniţierea tratamentului cu golimumab, pacienţii trebuie testaţi dacă au infecţie cu virusul hepatitic B (VHB). În cazul pacienţilor care prezintă test pozitiv la infecţia cu VHB, se recomandă consultarea cu un medic cu experiență în tratamentul hepatitei de tip B.

Purtătorii de VHB care necesită tratament cu golimumab trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru descoperirea semnelor şi simptomelor infecţiei active cu VHB pe toată durata tratamentului şi apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia. Nu sunt disponibile date adecvate despre tratamentul

pacienţilor purtători de VHB cu antivirale în asociere cu antagonişti de TNF, pentru prevenţia reactivării infecţiei cu VHB. La pacienţii la care se produce reactivarea infecţiei cu VHB, administrarea golimumab trebuie oprită şi trebuie început un tratament antiviral eficace alături de terapie de susţinere adecvată.

Neoplazii şi alte tulburări limfoproliferative
Nu se cunoaşte rolul potenţial al tratamentului cu blocante ale TNF în apariția unor neoplazii. Pe baza cunoştinţelor actuale, nu poate fi exclusă posibilitatea de apariție a limfoamelor, leucemiei sau a altor neoplazii la pacienţii trataţi cu antagonişti de TNF. Atunci când este luată în considerare administrarea tratamentului cu blocante de TNF la pacienţi cu antecedente de neoplazii sau continuarea tratamentului la pacienţi la care au apărut neoplazii, sunt necesare precauţii speciale.

*Neoplazia la copii şi adolescenţi*
Neoplazii, unele letale, au fost raportate la copii, adolescenţi şi adulţi tineri (cu vârsta de până la 22 de ani) trataţi cu medicamente blocante ale TNF (iniţierea tratamentului la o vârstă ≤ de 18 ani), în perioada ulterioară punerii pe piaţă. Aproximativ jumătate din aceste cazuri au fost limfoame. Alte cazuri au fost reprezentate de diverse neoplazii, inclusiv unele rare asociate de regulă cu imunosupresia. Riscul apariţiei patologiei neoplazice la copii şi adolescenţi trataţi cu medicamente blocante ale TNF nu poate fi exclus.

*Limfom şi leucemie*
În secţiunile controlate ale studiilor clinice efectuate cu toate blocantele TNF, inclusiv golimumab, s-au observat mai multe cazuri de limfoame în rândul pacienţilor cărora li s-a administrat tratament anti-TNF, faţă de cei din grupul de control. În timpul studiilor clinice de fază IIb şi III cu Simponi în PR, APs și SA, incidenţa limfomului în grupul pacienţilor trataţi cu golimumab a fost mai mare decât cea aşteptată în populaţia generală. Au fost raportate cazuri de leucemie la pacienţii trataţi cu golimumab. Există un risc crescut, cunoscut, de apariţie a limfomului şi leucemiei la pacienţii cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie veche, intens activă, ceea ce complică estimarea riscului.

După punerea pe piață au fost raportate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT) la pacienții trataţi cu alte blocante TNF (vezi pct. 4.8). Acest tip rar de limfom cu celule T are o evoluție foarte agresivă și este de obicei letal. Majoritatea cazurilor au apărut la adolescenți și adulți tineri de sex masculin, aproape toate la tratament comcomitent cu azatioprină (AZA) sau 6 mercaptopurină (6-MP) pentru boli inflamatorii intestinale. Riscul potențial al asocierii de AZA sau 6 MP și golimumab trebuie să fie analizat cu atenție. Riscul de apariție a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienții trataţi cu blocante TNF nu poate fi exclus.

*Alte neoplazii în afară de limfom*
În secţiunile controlate ale studiilor clinice de fază IIb şi III cu Simponi în PR, APs, SA şi CU, incidenţa neoplaziilor altele în afară de limfom (cu excepţia neoplaziei cutanate alta decât melanomul) a fost similară în grupul tratat cu golimumab şi în cel de control.

*Displazia de colon/carcinom*
Nu se știe dacă tratamentul cu golimumab influențează riscul de apariție a displaziei sau cancerului de colon. Toţi pacienţii care prezintă colită ulcerativă cu risc crescut de displazie sau carcinom de colon (de exemplu pacienţi cu colită ulcerativă de durată sau colangită sclerozantă primară) sau care au antecedente de displazie sau carcinom de colon trebuie investigaţi pentru evidenţierea eventualei displazii la intervale regulate înainte de tratament sau pe durata bolii. Această evaluare trebuie să includă colonoscopie și biopsie, în funcție de recomandările locale. La pacienții cu displazie nou diagnosticată, tratați cu golimumab, trebuie evaluate cu atenție riscurile și beneficiile tratamentului pentru fiecare pacient în parte și trebuie analizat dacă este necesară continuarea tratamentului.

Într-un studiu clinic explorator, care a evaluat utilizarea golimumab la pacienţi cu astm bronşic sever persistent, au fost raportate mai multe neoplazii la pacienţii trataţi cu golimumab comparativ cu pacienţii din grupul de control (vezi pct. 4.8). Semnificaţia acestei descoperiri este necunoscută.

Într-un studiu clinic explorator care a evaluat utilizarea unui alt medicament anti-TNF, infliximab, la pacienţi cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) moderată sau severă, au fost raportate mai multe neoplazii, mai ales la nivelul capului şi gâtului, la pacienţii trataţi cu infliximab comparativ cu cei din grupul de control. Toţi pacienţii fuseseră mari fumători. De aceea, sunt necesare precauţii în cazul pacienţilor cu BPOC trataţi cu un antagonist TNF, dar şi în cazul celor cu risc crescut de neoplazii datorită fumatului.

*Neoplazii cutanate*
Apariția melanomului și a carcinomului cu celule Merkel au fost raportate la pacienţii trataţi cu medicamente blocante ale TNF, inclusiv golimumab (vezi pct. 4.8). Examinarea periodică a tegumentelor este recomandată în special pentru pacienţii cu factori de risc pentru neoplazii cutanate.

Insuficienţa cardiacă congestivă (ICC)
În cazul utilizării blocantelor TNF, inclusiv golimumab, au fost raportate cazuri de agravare a insuficienţei cardiace congestive (ICC) şi cazuri noi de debut a ICC. Unele cazuri au avut o evoluţie letală. Într-un studiu clinic cu un alt antagonist de TNF, au fost observate agravarea insuficienţei cardiace congestive şi creşterea mortalităţii datorate ICC. Golimumab nu a fost studiat la pacienţi cu ICC. Golimumab trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară (clasa I/II NYHA). Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape şi tratamentul cu golimumab trebuie întrerupt la aceia care dezvoltă simptome noi sau agravate de insuficienţă cardiacă (vezi pct. 4.3).

Reacţii neurologice
Utilizarea blocantelor TNF, inclusiv golimumab, s-a asociat cu cazuri noi de debut sau cu exacerbarea simptomelor clinice şi/sau a dovezilor radiologice de afecţiuni demielinizante ale sistemului nervos central, inclusiv scleroză multiplă şi tulburări de demielinizare periferică. La pacienţii cu afecţiuni demielinizante pre-existente sau cu debut recent, beneficiile şi riscurile tratamentului anti-TNF trebuie evaluate cu grijă înainte de iniţierea tratamentului cu golimumab.
Dacă aceste tulburări apar, trebuie luată în considerare întreruperea administrării golimumab (vezi pct. 4.8).

Intervenţii chirurgicale
Datele privind siguranţa obţinute în urma tratamentului cu golimumab la pacienţi cărora li s-a efectuat anterior o intervenţie chirurgicală, inclusiv artroplastie, sunt limitate. Timpul lung de înjumătăţire plasmatică trebuie luat în considerare atunci când este planificată o intervenţie chirurgicală. Un pacient care trebuie operat în timpul tratamentului cu golimumab trebuie monitorizat îndeaproape pentru depistarea infecţiilor şi trebuie luate măsurile adecvate.

Imunosupresie
Există posibilitatea ca blocantele TNF, inclusiv golimumab, să afecteze mecanismele de apărare ale gazdei împotriva infecţiilor şi neoplaziilor, deoarece TNF mediază inflamaţia şi modulează răspunsul imun celular.

Afecţiuni autoimune
Deficitul relativ de $TNF_{\alpha}$ provocat de tratamentul anti-TNF poate duce la iniţierea unui proces autoimun. Dacă un pacient dezvoltă simptome sugestive pentru un sindrom asemănător lupusului după tratamentul cu golimumab şi dacă este pozitiv pentru anticorpi împotriva ADN-ului dublu catenar, tratamentul cu golimumab trebuie oprit (vezi pct. 4.8).

Reacţii hematologice
Au existat raportări de pancitopenie, leucopenie, neutropenie, agranulocitoză, anemie aplastică şi trombocitopenie la pacienţii trataţi cu blocante ale TNF, inclusiv golimumab. Toţi pacienţii trebuie sfătuiţi să solicite imediat îngrijire medicală dacă dezvoltă semne sau simptome sugestive de discrazii sanguine (de exemplu febră persistentă, echimoze, hemoragii, paloare). Întreruperea tratamentului cu golimumab trebuie luată în considerare la pacienţi cu anomalii hematologice semnificative confirmate.

Administrarea în asociere a antagoniştilor TNF şi anakinra
În studiile clinice în care anakinra a fost utilizată în asociere cu un alt blocant al TNF, etanercept, s-au observat infecţii grave şi neutropenie fără să se înregistreze un beneficiu clinic suplimentar. Datorită caracterului evenimentelor adverse observate în timpul acestei terapii asociate, toxicităţi similare se pot înregistra şi în urma asocierii altor blocante ale TNF cu anakinra. Asocierea dintre golimumab şi anakinra nu este recomandată.

Administrarea în asociere a antagoniştilor TNF şi abatacept
În studiile clinice, administrarea concomitentă a antagoniştilor de TNF şi a abatacept s-a asociat cu un risc crescut de infecţii, inclusiv infecţii grave, comparativ cu administrarea antagoniştilor TNF în monoterapie, fără creşterea beneficiilor clinice. Asocierea dintre golimumab şi abatacept nu este recomandată.

Administrarea concomitentă cu alte terapii biologice
Nu există informaţii suficiente cu privire la utilizarea concomitentă a golimumab cu alte terapii biologice utilizate pentru a trata aceleaşi afecţiuni precum golimumab. Utilizarea concomitentă a golimumab cu aceste medicamente biologice nu este recomandată datorită posibilităţii creșterii riscului de infecţie, precum şi alte interacţiuni farmacologice potenţiale.

Administrarea alternativă a medicamentelor biologice MARMB
Se recomandă prudenţă, iar pacienții trebuie să fie monitorizați în continuare când se înlocuieşte un medicament biologic cu altul, deoarece suprapunerea activităţii biologice poate creşte şi mai mult riscul de evenimente adverse, inclusiv infecţie.

Vaccinuri/agenţi infecţioşi terapeutici
Pacienţilor trataţi cu golimumab li se pot administra concomitent vaccinuri, cu excepţia vaccinurilor vii (vezi pct. 4.5 şi 4.6). La pacienţii care primesc tratament anti-TNF, datele disponibile sunt limitate privind răspunsul imunologic la vaccinare cu vaccinuri vii, sau transmiterea secundară a infecţiei prin vaccinurile vii. Utilizarea de vaccinuri vii poate conduce la infecţii clinice, inclusiv infecţii diseminate.

Utilizarea altor agenţi infecţioşi terapeutici, cum sunt bacterii vii atenuate (de exemplu instilaţii BCG a vezicii urinare pentru tratamentul cancerului) pot conduce la infecții clinice, inclusiv infecții diseminate. Se recomandă ca agenţii infecţioşi terapeutici să nu fie administraţi concomitent cu golimumab.

Reacţii alergice
Din experienţa de după punerea pe piaţă, după administrarea de golimumab au fost raportate reacţii sistemice grave de hipersensibilizare (inclusiv reacţii anafilactice). Unele dintre aceste reacţii au apărut după prima administrare golimumab. Dacă se produce o reacţie anafilactică sau o altă reacţie alergică gravă, administrarea golimumab trebuie oprită imediat şi trebuie iniţiat tratamentul adecvat.

*Sensibilitate la latex*
Capacul protector al acului din stiloul injector (pen) preumplut sau de la seringa preumplută este fabricat din cauciuc natural uscat care conţine latex şi poate provoca reacţii alergice la persoanele sensibile la latex.

Grupe speciale de pacienţi

*Persoane vârstnice (≥ 65 ani)*
În studiile de fază III privind PR, APs, SA şi CU, nu au fost observate diferenţe globale între pacienţii cu vârsta de minim 65 ani trataţi cu golimumab şi cei mai tineri, din punct de vedere al evenimentelor adverse (EA), al evenimentelor adverse grave şi al infecţiilor grave. Totuşi, sunt necesare precauţii în timpul tratamentului persoanelor vârstnice şi trebuie acordată atenţie specială apariţiei infecţiilor. În studiul SpAax-nr nu au fost incluși pacienți cu vârsta de 45 ani și peste.

*Insuficienţă renală şi hepatică*
Nu s-au desfăşurat studii specifice cu golimumab la pacienţi cu insuficienţă renală sau hepatică. Golimumab trebuie utilizat cu precauţie în cazul persoanelor cu afectare a funcţiei hepatice (vezi pct. 4.2).

*Copii şi adolescenţi*
Vaccinări
Dacă este posibil, se recomandă ca, înainte de inițierea tratamentului cu golimumab, copii și adolescenți să fie la zi cu toate vaccinările, în conformitate cu recomandările actuale privind vaccinarea (vezi pct. „Vaccinuri/agenţi infecţioşi terapeutici“ de mai sus).

*Excipienţi cu efect cunoscut*
Sorbitol
Simponi conține sorbitol (E420). La pacienţi cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la fructoză efectul cumulativ al administrării concomitente de medicamente care conțin sorbitol (sau fructoză) și aportul alimentar de sorbitol (sau fructoză) trebuie luate în considerare (vezi pct 2).

Polisorbat 80
Simponi conține 0,15 mg polisorbat 80 (E433) în fiecare seringă preumplută. Polisorbații pot provoca reacții alergice (vezi pct. 2).

Potenţial privind erori de medicaţie
Simponi este înregistrat în concentraţii de 50 mg şi 100 mg pentru administrare subcutanată. Pentru administrarea dozei corecte este important să fie utilizată concentraţia corectă așa cum este indicat în modul de administrare (vezi pct. 4.2). Se recomandă prudenţă la administrarea concentraţiei corecte pentru a se asigura că pacienții nu suferă subdozaj sau supradozaj.

## 4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile.

Utilizarea în asociere cu alte terapii biologice
Utilizarea golimumab în asociere cu alte terapii biologice utilizate pentru a trata aceleaşi afecţiuni ca golimumab, cum ar fi anakinra şi abacept nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Vaccinuri vii/agenţi infecţioşi terapeutici
Vaccinurile vii nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu golimumab (vezi pct. 4.4 şi 4.6).

Agenţii infecţioşi terapeutici nu trebuie administraţi concomitent cu golimumab (vezi pct. 4.4).

Metotrexat
Deşi utilizarea concomitentă a MTX duce la obţinerea unor concentraţii minime la starea de echilibru mai mari de golimumab la pacienţii cu PR, APs sau SA, datele disponibile nu indică necesitatea ajustării dozelor de golimumab sau MTX (vezi pct. 5.2).

## 4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă
Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sa utilizeze metode anticoncepţionale adecvate pentru a preveni sarcina, şi pe care să le continue timp de 6 luni de la ultimul tratament cu golimumab.

Sarcina
Există un număr moderat (aproximativ 400) de sarcini expuse la golimumab colectate prospectiv, care au avut ca rezultat născuți vii cu rezultate cunoscute, care a inclus 220 sarcini expuse în timpul primului trimestru. În cadrul unui studiu populațional desfășurat în Europa de Nord, care a inclus 131 sarcini (și 134 sugari), au existat 6/134 (4,5%) evenimente de anomalii congenitale majore în urma expunerii *in utero* la Simponi față de 599/10823 (5,5%) evenimente pentru terapia sistemică

non-biologică comparativ cu 4,6% în cadrul populației generale a studiului. Rapoartele probabilităților ajustate în funcție de factorii de confuzie au fost RP 0,79 (IÎ 95% 0,35-1,81) pentru Simponi față de terapia sistemică non-biologică și respectiv RP 0,95 (IÎ 95% 0,42-2,16) pentru Simponi față de populația generală.

Datorită acţiunii sale de inhibare a TNF, golimumab administrat în timpul sarcinii ar putea afecta răspunsurile imune normale la nou-născut. Studiile la animale nu au evidenţiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, naşterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3). Experiența clinică disponibilă este limitată. Golimumab trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar.

Golimumab traversează placenta. În urma tratamentului cu anticorpi monoclonali blocanţi de TNF în timpul sarcinii, anticorpii au fost detectaţi până la 6 luni în serul sugarilor femeilor la care s-a administrat tratamentul. Prin urmare, aceşti sugari pot prezenta un risc crescut pentru apariţia infecţiilor. Administrarea vaccinurilor vii la copiii expuşi la golimumab pe perioada *in utero* nu este recomandată timp de 6 luni de zile după ultima injecţie de golimumab administrată mamei în timpul sarcinii (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Alăptarea
La om, nu se cunoaşte dacă golimumab se excretă în lapte sau dacă se absoarbe sistemic după ingestie. S-a demonstrat că golimumab trece în lapte la maimuţe şi deoarece imunoglobulinele umane sunt excretate în lapte, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu golimumab şi timp de cel puţin 6 luni după încheierea acestuia.

Fertilitatea
Nu au fost efectuate studii cu golimumab privind fertilitatea la animale. Un studiu privind fertilitatea a fost efectuat la şoareci, utilizând un anticorp analog care inhibă selectiv activitatea funcţională a TNF-α, nu a evidenţiat vreun efect relevant asupra fertilităţii (vezi pct. 5.3).

## 4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Simponi are influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. Cu toate acestea, după administrarea Simponi poate apărea ameţeala (vezi pct. 4.8).

## 4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
În perioada controlată a studiilor pivot pentru PR, APs, SA, SpAax-nr şi CU, cea mai frecventă reacţie adversă (RA) a fost infecția căilor respiratorii superioare, raportată la 12,6% dintre pacienţii trataţi cu golimumab comparativ cu 11,0% la pacienţii din lotul de control. Cele mai grave RAM care au fost raportate pentru golimumab includ infecţii grave (inclusiv sepsis, pneumonie, TBC, infecţii fungice invazive şi oportuniste), afecţiuni demielinizante, reactivare VHB, ICC, procese autoimune (sindrom asemănător lupusului), reacţii hematologice, hipersensibilitate sistemică gravă (inclusiv reacție anafilactică), vasculită, limfom și leucemie (vezi pct. 4.4).

Lista sub formă de tabel a reacţiilor adverse
RA pentru golimumab observate în studiile clinice şi din raportările de după punerea pe piaţă, sunt prezentate în Tabelul 2. În cadrul clasificării pe organe, aparate şi sisteme, RA sunt prezentate conform frecvenţei de apariţie, utilizând următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000); necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

**Tabelul 2**
**Listare tabelară a RA**

| | |
|---|---|
| Infecţii şi infestări | |
| Foarte frecvente: | Infecţii ale căilor respiratorii superioare (rinofaringite, faringite, laringite şi rinite) |
| Frecvente: | Infecţii bacteriene (cum ar fi celulita), infecţii ale căilor respiratorii inferioare (de exemplu pneumonie), infecţii virale (cum ar fi gripa şi herpesul), bronşită, sinuzită, infecţii fungice superficiale, abces |
| Mai puţin frecvente: | Sepsis inclusiv șoc septic, pielonefrită |
| Rare: | Tuberculoză, infecții oportuniste (cum sunt infecții fungice invazive [histoplasmoză, coccidioidomicoză, pneumocistoză], infecții bacteriene, cu micobacterii atipice și cu protozoare) reactivarea hepatitei B, artrită bacteriană, bursită infecţioasă |
| Tumori benigne, maligne şi nespecificate | |
| Mai puţin frecvente: | Neoplasme (de exemplu neoplazii cutanate, carcinom spinocelular şi nev melanocitic) |
| Rare: | Limfom, leucemie, melanom, carcinom cu celule Merkel |
| Frecvenţă necunoscută: | Limfom hepatosplenic cu celule T*, Sarcom Kaposi |
| Tulburări hematologice şi limfatice | |
| Frecvente: | Leucopenie (inclusiv neutropenie), anemie |
| Mai puţin frecvente: | Trombocitopenie, pancitopenie |
| Rare: | Anemie aplastică, agranulocitoză |
| Tulburări ale sistemului imunitar | |
| Frecvente: | Reacţii alergice (bronhospasm, hipersensibilitate, urticare), reacţie pozitivă la autoanticorpi |
| Rare: | Reacţii sistemice severe de hipersensibilizare (inclusiv reacţie anafilactică), vasculită (sistemică), sarcoidoză |
| Tulburări endocrine | |
| Mai puţin frecvente: | Tulburări tiroidiene (de exemplu hipotiroidism, hipertiroidism şi guşă) |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | |
| Mai puţin frecvente: | Creşterea valorilor glucozei sanguine, creşterea valorilor lipidelor |
| Tulburări psihice | |
| Frecvente: | Depresie, insomnie |
| Tulburări ale sistemului nervos | |
| Frecvente: | Ameţeli, cefalee, parestezii |
| Mai puţin frecvente: | Tulburări de echilibru |
| Rare: | Afecţiuni demielinizante (centrale şi periferice), disgeuzie |
| Tulburări oculare | |
| Mai puţin frecvente: | Tulburări vizuale (de exemplu vedere înceţoşată şi scăderea acuităţii vizuale), conjunctivită, alergii oculare (de exemplu prurit şi iritaţie) |
| Tulburări cardiace | |
| Mai puţin frecvente: | Aritmie, tulburări ischemice ale arterelor coronare |
| Rare: | Insuficienţă cardiacă congestivă (debut nou sau înrăutăţire) |
| Tulburări vasculare | |
| Frecvente: | Hipertensiune arterială |
| Mai puţin frecvente: | Tromboză (de exemplu tromboză venoasă profundă şi aortică), bufeuri |
| Rare: | Fenomen Raynaud |

| | |
|---|---|
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale | |
| Frecvente: | Astm bronşic şi simptome asociate (de exemplu wheezing şi hiperactivitate bronşică) |
| Mai puţin frecvente: | Boală pulmonară interstiţială |
| Tulburări gastro-intestinale | |
| Frecvente: | Dispepsie, dureri gastro-intestinale şi abdominale, greaţă, tulburări inflamatorii gastro-intestinale (cum sunt gastrită şi colită), stomatită |
| Mai puţin frecvente: | Constipaţie, boală de reflux gastroesofagian |
| Tulburări hepatobiliare | |
| Frecvente: | Valori crescute ale alanin-aminotransferazei, valori crescute ale aspartat-aminotransferazei |
| Mai puţin frecvente: | Colelitiază, tulburări hepatice |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | |
| Frecvente: | Prurit, erupţii cutanate tranzitorii, alopecie, dermatită |
| Mai puţin frecvente: | Reacţii cutanate buloase, psoriazis (debut nou sau agravarea psoriazisului preexistent palmar/plantar şi pustular), urticarie |
| Rare: | Reacţii lichenoide, exfolierea pielii, vasculită (cutanată) |
| Cu frecvenţă necunoscută | Agravarea simptomelor de dermatomiozită |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | |
| Rare: | Sindrom asemănător lupusului |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare | |
| Rare: | Tulburări ale vezicii biliare, tulburări renale |
| Tulburări ale aparatului genital şi sânului | |
| Mai puţin frecvente: | Afecţiuni ale sânului, tulburări menstruale |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | |
| Frecvente: | Febră, astenie, reacţii la locul de injectare (de exemplu eritem la locul de injectare, urticarie, indurație, durere, echimoze, prurit, iritaţie şi parestezii), disconfort la nivelul toracelui |
| Rare: | Afectarea procesului de vindecare |
| Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate | |
| Frecvente: | Fracturi osoase |

* Observată în cazul altor blocante ale TNF.

Pe parcursul acestei secțiuni, valoarea mediană a perioadei de urmărire (aproximativ 4 ani) este prezentată, în general, pentru toate utilizările golimumab. Atunci când administrarea golimumab este descrisă în funcție de doză, valoarea mediană a perioadei de urmărire variază (aproximativ 2 ani pentru doza de 50 mg, aproximativ 3 ani pentru doza de 100 mg) deoarece este posibil ca pacienții să fi înlocuit o doză cu cealaltă.

Descrierea anumitor reacţii adverse

*Infecţii*
În perioada controlată a studiilor pivot, infecţia căilor respiratorii superioare a fost cea mai frecventă reacţie adversă raportată la 12,6% dintre pacienţii trataţi cu golimumab (incidenţă la 100 de pacienţi-ani: 60,8; IÎ 95%: 55,0, 67,1), comparativ cu 11,0% dintre pacienţii din grupul de control (incidenţă la 100 de pacienţi-ani: 54,5; IÎ 95%: 46,1, 64,0). În secţiunile controlate şi necontrolate ale studiilor cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 4 ani, incidenţa la 100 de pacienţi-ani a infecţiilor căilor respiratorii superioare a fost de 34,9 evenimente; IÎ 95%: 33,8, 36,0 la pacienţii trataţi cu golimumab.

În perioada controlată a studiilor pivot s-au înregistrat infecţii la 23,0% dintre pacienţii trataţi cu golimumab (incidenţă la 100 pacienţi-ani: 132,0; IÎ 95%: 123,3, 141,1), comparativ cu 20,2% dintre pacienţii din grupul de control (incidenţă la 100 pacienţi-ani: 122,3; IÎ 95%: 109,5, 136,2). În secţiunile controlate şi necontrolate ale studiilor cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 4 ani, incidenţa la 100 de pacienţi-ani a infecţiilor a fost de 81,1 evenimente; IÎ 95%:79,5, 82,8 la pacienţii trataţi cu golimumab.

În perioada controlată a studiilor pentru PR, APs, SA și SpAax-nr s-au înregistrat infecţii grave la 1,2% dintre pacienţii trataţi cu golimumab şi la 1,2% dintre pacienţii de control. Incidenţa infecţiilor grave la 100 pacienţi-ani de urmărit în perioada controlată a studiilor pentru PR, APs, SA și SpAax-nr a fost de 7,3; IÎ 95%: 4,6, 11,1 la grupul tratat cu golimumab 100 mg, 2,9; IÎ 95%: 1,2, 6,0 la grupul tratat cu golimumab 50 mg şi 3,6; IÎ 95%: 1,5, 7,0 la grupul la care s-a administrat placebo. În perioada controlată a studiilor de inducție cu golimumab pentru CU, s-au înregistrat infecţii grave la 0,8% dintre pacienţii trataţi cu golimumab comparativ cu 1,5% dintre pacienţii din grupul de control. Infecţiile grave observate la pacienţii trataţi cu golimumab au inclus tuberculoza, infecţii bacteriene inclusiv sepsis şi pneumonie, infecţii fungice invazive şi alte infecţii oportuniste. Anumite infecţii au fost letale. În secţiunile controlate şi necontrolate din cadrul studiilor pivot, cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani, s-a observat o incidenţă mai mare a infecţiilor grave, incluzând infecţiile oportuniste şi TBC la pacienţii la care s-a administrat golimumab 100 mg comparativ cu pacienţii la care s-a administrat golimumab 50 mg. Incidenţa la 100 pacienţi-ani a tuturor infecţiilor grave a fost de 4,1; IÎ 95%: 3,6, 4,5, la pacienţii la care s-a administrat golimumab 100 mg şi 2,5; IÎ 95%: 2,0, 3,1 la pacienţii la care s-a administrat golimumab 50 mg.

*Neoplazii*
*Limfom*
Incidenţa limfomului la pacienţii trataţi cu golimumab în timpul studiilor pivot a fost mai mare decât cea aşteptată în populaţia generală. În secţiunile controlate şi necontrolate din cadrul acestor studii clinice, cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani, s-a observat o incidenţă mai mare a limfoamelor la pacienţii la care s-a administrat golimumab 100 mg comparativ cu pacienţii la care s-a administrat golimumab 50 mg. Limfomul a fost diagnosticat la 11 pacienţi (1 în grupul de tratament cu golimumab 50 mg şi 10 în grupul de tratament cu golimumab 100 mg) cu o incidenţă (IÎ 95%) la 100 pacienţi-ani de urmărire de 0,03 (0,00, 0,15) şi 0,13 (0,06, 0,24) evenimente pentru golimumab 50 mg şi respectiv 100 mg şi 0,00 (0,00, 0,57) evenimente pentru placebo. Majoritatea limfoamelor au apărut în studiul GO-AFTER, în care au fost înrolaţi pacienţi care au avut expunere anterioară la agenţi anti-TNF, care au avut durată mai mare a bolii şi care au avut boală mai refractară. (vezi pct. 4.4).

*Alte neoplazii în afară de limfom*
În perioadele controlate ale studiilor pivot, precum şi în aproximativ 4 ani de urmărire, incidenţa neoplaziilor altele în afară de limfom (cu excepţia neoplaziilor cutanate altele în afară de melanom) a fost similară în grupul tratat cu golimumab şi în grupul de control. Pe parcursul a aproximativ 4 ani de urmărire, incidenţa afecțiunilor maligne non-limfom (cu excepția neoplaziei cutanate alta în afară de melanom) a fost similară cu a populației generale.

În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani, neoplazia cutanată alta în afară de melanom a fost diagnosticată la 5 pacienți trataţi cu placebo, 10 pacienţi trataţi cu golimumab 50 mg şi 31 pacienţi trataţi cu golimumab 100 mg cu o incidenţă (IÎ 95%) per 100 pacient-ani de urmărire de 0,36 (0,26, 0,49) pentru grupul combinat cu golimumab şi de 0,87 (0,28, 2,04) pentru placebo.

În perioada controlată și necontrolată ale studiilor pivot cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani, neoplaziile în afară de melanom, cancer cutanat de tip non-melanom şi limfom au fost diagnosticate la 5 pacienţi trataţi cu placebo, 21 pacienţi trataţi cu golimumab 50 mg şi 34 pacienţi trataţi cu golimumab 100 mg, cu o incidenţă (IÎ 95%) la 100 pacient-ani de urmărire de 0,48 (0,36, 0,62) pentru grupul combinat cu golimumab şi 0,87 (0,28, 2,04) pentru placebo (vezi pct. 4.4).

*Cazuri raportate în studiile clinice pentru astm bronşic*
Într-un studiu clinic explorator, pacienţilor cu astm sever persistent li s-a administrat o doză de încărcare de golimumab (150% din doza desemnată pentru tratament) subcutanat în săptămâna 0, urmată de golimumab 200 mg, golimumab 100 mg sau golimumab 50 mg la intervale de 4 săptămâni, subcutanat, până în săptămâna 52. S-au raportat 8 neoplazii în grupul de tratament asociat cu golimumab (n = 230) şi nu s-a raportat niciuna în grupul de tratament cu placebo (n = 79). Limfomul a fost raportat în cazul unui pacient, neoplasm cutanat altul în afară de melanom la 2 pacienţi şi alte neoplazii la 5 pacienţi. Nu a existat o agregare specifică a unui anumit tip de malignitate.

În timpul secţiunii controlate cu placebo a studiului, incidenţa (IÎ 95%) tuturor neoplaziilor per 100 pacient-ani de urmărire a fost de 3,19 (1,38, 6,28) în grupul tratat cu golimumab. În acest studiu, incidenţa (IÎ 95%) per 100 pacient-ani de urmărire la subiecţii trataţi cu golimumab a fost 0,40 (0,01, 2,20) pentru limfom, 0,79 (0,10, 2,86) pentru neoplazii cutanate altele în afară de melanom şi 1,99 (0,64, 4,63) pentru alte neoplazii. În cazul subiecţilor trataţi cu placebo, incidenţa (IÎ 95%) per 100 pacient-ani de urmărire a acestor neoplazii a fost de 0,00 (0,00, 2,94). Semnificaţia acestor date este necunoscută.

*Reacţii adverse neurologice*
S-a observat o incidenţă mai mare a demielinizării la pacienţii la care s-a administrat golimumab 100 mg comparativ cu pacienţii la care s-a administrat golimumab 50 mg, în perioadele controlate şi necontrolate ale studiilor pivot cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani (vezi pct. 4.4).

*Creşterile valorilor enzimelor hepatice*
În perioada controlată a studiilor pivot pentru PR și APs, creşteri moderate ale valorilor ALT ((> 1 şi < 3 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)) au apărut în proporţii similare la pacienţii trataţi cu golimumab şi cei din grupurile de control din studiile cu PR și APs (între 22,1% şi 27,4% dintre pacienţi); în studiile cu SA și SpAax-nr, creşteri uşoare ale valorilor ALT s-au înregistrat în proporţie mai mare la pacienţii trataţi cu golimumab (26,9%) faţă de cei din grupul de control (10,6%). În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot pentru PR și APs cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 5 ani, incidenţa creşterilor uşoare ale ALT a fost similară la pacienţii trataţi cu golimumab şi la cei din grupul de control, din studiile cu poliartrită reumatoidă şi artrită psoriazică. În perioada controlată a studiilor pivot de inducţie cu golimumab pentru CU, au apărut creşteri moderate ale ALT (> 1şi < 3 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)) în proporţii similare la pacienţii trataţi cu golimumab şi cei din grupurile de control (respectiv între 8,0% și 6,9%). În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot pentru CU cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 2 ani, proporția pacienților cu creşteri uşoare ale valorilor ALT a fost de 24,7% la pacienţii cărora li s-a administrat golimumab pe parcursul perioadei de întreținere a studiului CU.

În perioada controlată a studiilor pivot pentru PR şi SA, creşterile valorilor ALT ≥ 5 x LSVN au fost mai puţin frecvente şi s-au înregistrat la mai mulţi pacienţi trataţi cu golimumab (între 0,4% şi 0,9%) faţă de pacienţii din grupul de control (0,0%). Această tendinţă nu s-a observat şi în populaţia cu APs. În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot pentru PR, APs și SA, cu perioada mediană de aproximativ 5 ani, incidenţa creşterilor valorilor ALT ≥ 5 x LSVN a fost similară atât în grupul tratat cu golimumab cât şi la pacienţii din grupul de control. În general, aceste creşteri au fost asimptomatice, iar anomaliile s-au diminuat sau au dispărut prin continuarea sau întreruperea golimumabului sau prin modificarea medicamentelor administrate concomitent. Nu au fost raportate cazuri în perioadele controlate și necontrolate (de până la 1 an) ale studiului SpAax-nr. În perioadele controlate ale studiilor pivot pentru CU de inducţie cu golimumab, creşterile valorilor ALT ≥ 5 x LSVN au apărut în proporţii similare la pacienţii trataţi cu golimumab comparativ cu cei trataţi cu placebo (respectiv între 0,3% și 1,0%). În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot pentru CU cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 2 ani, proporția de pacienți cu creşteri ale valorilor ALT ≥ 5 x LSVN a fost de 0,8% la pacienţii cărora li s-a administrat golimumab pe parcursul perioadei de întreținere a studiului CU.

În timpul studiilor pivot pentru PR, APs, SA și SpAax-nr, un pacient dintr-un studiu pentru PR cu anomalii hepatice preexistente şi căruia i se administrau medicamente ce ar fi putut afecta funcţia

ficatului, pe perioada tratamentului cu golimumab a dezvoltat o hepatită icterică neinfecţioasă letală. Rolul golimumabului ca factor agravant sau contributiv nu poate fi exclus.

*Reacţii la locul de injectare*
În perioadele controlate ale studiilor pivot, 5,4% dintre pacienţii trataţi cu golimumab au prezentat reacţii la locul de injectare, comparativ cu 2,0% dintre pacienţii din grupul de control. Prezenţa anticorpilor pentru golimumab poate creşte riscul de a avea reacţii la locul injectării. Majoritatea reacţiilor la locul de injectare au fost uşoare şi moderate, iar cea mai frecventă manifestare a fost eritemul la locul injectării. În general, reacţiile la locul injectării nu au necesitat întreruperea tratamentului cu acest medicament.

În studiile controlate de fază IIb şi/sau III pentru PR, APs, SA, SpAax-nr, astm bronşic sever persistent și studiile de fază II/III pentru CU, niciun pacient tratat cu golimumab nu a dezvoltat reacţii anafilactice.

*Anticorpi autoimuni*
În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot, în primul an de urmărire, 3,5% dintre pacienţii trataţi cu golimumab şi 2,3% dintre pacienţii din grupul de control au fost nou diagnosticaţi ca fiind AAN-pozitivi (cu titruri de 1:160 sau mai mari). La pacienţii care iniţial fuseseră anti-ADNdc negativi, apariţia anticorpilor anti-ADN dublu catenar la 1 an de urmărire a fost de 1,1%.

*Copii și adolescenți*
*Colită ulcerativă*
Siguranța golimumab a fost studiată într-un studiu de fază III la 69 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani, cu colită ulcerativă activă, aflată în stadii moderate până la severe. În acest studiu, reacțiile adverse observate au fost în concordanță cu profilul de siguranță al golimumab stabilit la pacienții adulți cu CU.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

### 4.9 Supradozaj

Într-un studiu clinic au fost administrate intravenos doze unice de până la 10 mg/kg fără să se înregistreze toxicitate care să determine scăderea dozei. În cazul unui supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat urmărindu-se orice semne sau simptome ale reacţiilor adverse, iar tratamentul simptomatic adecvat trebuie iniţiat cât mai curând.

## 5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: Imonosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF-α), codul ATC: L04AB06

Mecanism de acţiune
Golimumab este un anticorp monoclonal uman care formează cu mare afinitate complexe stabile atât cu forma solubilă cât şi cu cea transmembranară bioactivă a TNF-α uman, împiedicându-l astfel pe acesta să se lege de receptorii specifici.

Efecte farmacodinamice
S-a demonstrat că legarea TNF uman de către golimumab neutralizează expresia moleculei de adeziune E-selectină la suprafaţa celulară, efect indus de către TNF-α. De asemenea, neutralizează

expresia moleculei de adeziune pentru celula vasculară (VCAM)-1 şi a moleculei intercelulare de adeziune (ICAM)-1 de către celulele endoteliale umane. *In vitro*, golimumab a inhibat şi secreţia indusă de TNF a interleukinelor (IL)-6, IL-8 şi a factorului de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF) la nivelul celulelor endoteliale umane.

S-a constatat ameliorarea nivelului de proteină C reactivă (PCR) comparativ cu grupurile cu placebo, iar tratamentul cu Simponi a dus la o scădere semnificativă faţă de valorile iniţiale a valorilor serice de IL-6, ICAM-1, matrix-metaloproteinază (MMP)-3 şi a factorului de creştere vascular endotelial (VEGF), comparativ cu tratamentul de control. În plus, valorile de TNF-α au fost scăzute la pacienţii cu poliartrită reumatoidă şi spondilită anchilozantă, iar valorile de IL-8 au fost scăzute la pacienţii cu artrită psoriazică. Aceste modificări s-au observat la prima evaluare (săptămâna 4) după prima administrare a Simponi şi s-au menţinut, în general, până în săptămâna 24.

Eficacitate clinică

*Poliartrită reumatoidă la adulţi*
Eficacitatea Simponi a fost demonstrată în trei studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, care au inclus peste 1500 pacienţi cu vârste ≥ 18 ani cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, diagnosticată conform criteriilor Colegiului American de Reumatologie (American College of Rheumatology - ACR), cu cel puţin 3 luni înainte de screening. Pacienţii au avut cel puţin 4 articulaţii tumefiate şi 4 articulaţii sensibile. Simponi sau placebo au fost administrate subcutanat la intervale de 4 săptămâni.

GO-FORWARD a evaluat 444 pacienţi cu poliartrită reumatoidă activă în pofida administrării unei doze stabile de metotrexat de cel puţin 15 mg pe săptămână şi care nu fuseseră trataţi anterior cu un medicament anti-TNF. Pacienţii au fost randomizaţi pentru a urma tratament cu placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX sau Simponi 100 mg + placebo. Pacienţii care au urmat tratament cu placebo + MTX, după săptămâna 24 de tratament, au fost schimbaţi pe tratament cu Simponi 50 mg + MTX. La săptămâna 52, pacienţii au fost înrolaţi într-o extensie de studiu deschisă pe termen lung.

GO-AFTER a evaluat 445 pacienţi care fuseseră trataţi anterior cu unul sau mai multe dintre medicamentele anti-TNF adalimumab, etanercept sau infliximab. Pacienţii au fost randomizaţi şi li s-a administrat placebo, Simponi 50 mg sau Simponi 100 mg. Pacienţilor li s-a permis să continue terapia concomitentă cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB), cu MTX, sulfasalazină (SSZ) şi/sau hidroxiclorochină (HCC) pe parcursul studiului. Motivele declarate de întrerupere a terapiilor anterioare anti-TNF au fost lipsa de eficacitate (58%), intoleranţa (13%) şi/sau alte motive fără legătură cu siguranţa sau eficacitatea (29% majoritatea din motive financiare).

GO-BEFORE a evaluat 637 pacienţi cu PR activă cărora nu li s-a administrat anterior MTX şi care nu au fost trataţi anterior cu vreun medicament anti-TNF. Pacienţii au fost randomizaţi şi li s-a administrat placebo + MTX, Simponi 50 mg +MTX, Simponi 100 mg + MTX sau Simponi 100 mg + placebo. La săptămâna 52, pacienţii au intrat într-o extensie deschisă pe termen lung a studiului, în care pacienţii cărora li s-a administrat placebo + MTX şi care au prezentat cel puţin 1 articulaţie sensibilă sau tumefiată, au fost redistribuiți pentru a li se administra Simponi 50 mg + MTX.

Criteriile finale principale (combinate) în GO-FORWARD au fost reprezentate de procentul de pacienţi la care s-a obţinut răspunsul ACR 20 în săptămâna 14 şi îmbunătăţirea faţă de starea iniţială a Chestionarului de Evaluare a Sănătăţii (HAQ) în săptămâna 24. În GO-AFTER, criteriul final principal a fost procentul de pacienţi la care s-a obţinut răspunsul ACR 20 la săptămâna 14. În GO-BEFORE, criteriile asociate finale principale au fost procentul de pacienţi la care s-a obţinut răspunsul ACR 50 la săptămâna 24 şi modificarea faţă de starea iniţială a scorului van der Heijde modificat Sharp (vdH-S) la săptămâna 52. Pe lângă obiectivul(ele) principal(e), s-au efectuat evaluări suplimentare ale impactului pe care l-a avut tratamentul cu Simponi asupra semnelor şi simptomelor artritei, răspunsului radiologic, funcţiei fizice şi asupra calităţii vieţii legate de starea de sănătate.

În general, nu s-au observat diferenţe semnificative în măsurătorile de eficacitate între schemele terapeutice cu Simponi 50 mg şi cele cu 100 mg, administrate în asociere cu metotrexat, în cursul săptămânii 104 în studiile GO-FORWARD și GO-BEFORE și în cursul săptămânii 24 în studiul GO-AFTER. Conform design-ului în fiecare studiu de artrită reumatoidă, este posibil ca pacienții înrolați în extensia de studiu pe termen lung să fi schimbat dozele de Simponi 50 mg cu cele de 100 mg la cererea medicului.

*Semne şi simptome*
Rezultatele cheie ale ACR pentru doza de Simponi 50 mg la săptămânile 14, 24 şi 52 pentru GO-FORWARD, GO-AFTER şi GO-BEFORE, sunt reprezentate în Tabelul 3 şi sunt descrise mai jos. Răspunsurile au fost observate la prima evaluare (săptămâna 4) după administrarea iniţială a Simponi.

În GO-FORWARD, dintre 89 de subiecţi randomizaţi să utilizeze tratament cu Simponi 50 mg + MTX, 48 au continuat să utilizeze acest tratament la săptămâna 104. Dintre aceştia, 40, 33 şi 24 de pacienţi au avut răspunsuri ACR 20,50, respectiv 70 la săptămâna 104. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu și tratați cu Simponi au fost observate rate similare de răspunsuri ACR 20,50,70 din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

În GO-AFTER, procentul de pacienţi la care s-a obţinut un răspuns ACR 20 a fost mai mare în grupul tratat cu Simponi faţă de cel la care s-a administrat placebo, indiferent de motivul raportat de întrerupere a terapiei anterioare cu medicamente anti-TNF.

**Tabelul 3**
**Rezultatele cheie de eficacitate din secţiunile controlate ale GO-FORWARD, GO-AFTER şi GO-BEFORE**

| | GO-FORWARD Poliartrită reumatoidă activă în pofida administrării MTX | | GO-AFTER Poliartrită reumatoidă activă, tratată anterior cu unul sau mai multe medicamente anti-TNF | | GO-BEFORE Poliartrită reumatoidă activă cărora nu li s-a administrat anterior MTX | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo + MTX | Simponi 50 mg + MTX | Placebo | Simponi 50 mg | Placebo + MTX | Simponi 50 mg + MTX |
| N[a] | 133 | 89 | 150 | 147 | 160 | 159 |
| **Pacienţi care au răspuns la tratament, % dintre pacienţi** | | | | | | |
| **ACR 20** | | | | | | |
| Săptămâna 14 | **33%** | **55%*** | **18%** | **35%*** | NA | NA |
| Săptămâna 24 | 28% | 60%* | 16% | 31% p = 0,002 | 49% | 62% |
| Săptămâna 52 | NA | NA | NA | NA | 52% | 60% |
| **ACR 50** | | | | | | |
| Săptămâna 14 | 10% | 35%* | 7% | 15% p = 0,021 | NA | NA |
| Săptămâna 24 | 14% | 37%* | 4% | 16%* | **29%** | **40%** |
| Săptămâna 52 | NA | NA | NA | NA | 36% | 42% |
| **ACR 70** | | | | | | |
| Săptămâna 14 | 4% | 14% p = 0,008 | 2% | 10% p = 0,005 | NA | NA |
| Săptămâna 24 | 5% | 20%* | 2% | 9% p = 0,009 | 16% | 24% |
| Săptămâna 52 | NA | NA | NA | NA | 22% | 28% |

[a] N reflectă pacienţii randomizaţi; numărul real de pacienţi care au putut fi evaluaţi pentru fiecare criteriu final poate varia în funcţie de momentul evaluării.
* $p \leq 0,001$
NA: Nu este cazul („Not Applicable”)

În GO-BEFORE, analiza principală a pacienţilor cu poliartrită reumatoidă grad de severitate moderat spre sever (pentru ACR 50 la grupurile cu asociere Simponi 50 şi 100 mg + MTX vs. MTX în

monoterapie) nu a evidenţiat diferenţe semnificativ statistic la săptămâna 24 (p = 0,053). La săptămâna 52 în cadrul întregii populaţii studiate, procentul de pacienţi din grupul Simponi 50 mg + MTX care a obţinut răspuns ACR a fost per total mai mare, dar nu cu diferenţă semnificativă în comparaţie cu cei la care s-a administrat MTX în monoterapie (vezi Tabelul 3). Analize suplimentare au fost efectuate la subgrupe reprezentative pentru populaţia selecţionată de pacienţi cu PAR severă, activă şi progresivă. La nivel global, un efect mai însemnat a fost demonstrat la Simponi 50 mg + MTX versus MTX în monoterapie la populaţia indicată, comparativ cu toată populaţia studiată.

În studiile GO-FORWARD şi GO-AFTER, au fost observate răspunsuri semnificative statistic şi cu relevanţă clinică pe Scala Activităţii Bolii (SAB) 28, la fiecare moment pre-specificat, în săptămâna 14 şi săptămâna 24 ($p \leq 0,001$). Dintre pacienţii care au rămas cu tratamentul cu Simponi la care au fost randomizaţi la începutul studiului, răspunsurile SAB28 s-au menţinut până la săptămâna 104. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu Simponi, răspunsurile SAB28 au fost similare din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

În GO-BEFORE, a fost urmărit răspunsul clinic major, definit ca menţinerea unui răspuns ACR 70 pentru o perioadă continuă de peste 6 luni. La săptămâna 52, 15% dintre pacienţii din grupul tratat cu Simponi 50 mg + MTX au obţinut un răspuns clinic major comparativ cu 7% dintre pacienţii din grupul la care s-a administrat placebo + MTX (p = 0,018). Dintre 159 de pacienți randomizaţi pentru Simponi 50 mg + MTX, 96 au continuat tratamentul la săptămâna 104. Dintre aceştia, 85, 66, şi 53 de pacienţi au avut răspuns ACR 20/50/70 la săptămâna 104. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu Simponi au fost observate rate similare de răspunsuri ACR 20/50/70 din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

*Evaluarea răspunsului prin examinarea radiografică*
În GO-BEFORE modificarea de la starea iniţială a scorului vdH-S, un scor compozit al leziunilor care măsoară prin examinare radiografică numărul şi mărimea eroziunilor articulare şi gradul de îngustare a spaţiului articular de la nivelul mâinilor/încheieturilor şi picioarelor, a fost utilizată pentru evaluarea gradului de distrugere structurală. În Tabelul 4 sunt prezentate rezultatele cheie ale dozei Simponi 50 mg la săptămâna 52.

Numărul pacienţilor care nu au prezentat eroziuni noi sau la care modificarea faţă de starea iniţială a scorului vdH-S total ≤ 0, a fost semnificativ mai mare la grupul de tratament cu Simponi faţă de cel din grupul de control (p = 0,003). Rezultatele radiografice observate la săptămâna 52 s-au menţinut pe întreaga perioadă până la săptămâna 104. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu Simponi, efectele radiologice au fost similare din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

**Tabelul 4**
**Modificările medii (DS) radiografice faţă de starea iniţială a scorului vdH-S total la săptămâna 52 la întreaga populaţie studiată în GO-BEFORE**

| | **Placebo + MTX** | **Simponi 50 mg + MTX** |
|---|---|---|
| N [a] | **160** | **159** |
| **Scor total** | | |
| Starea iniţială | 19,7 (35,4) | 18,7 (32,4) |
| Modificare faţă de starea iniţială | 1,4 (4,6) | 0,7 (5,2)* |
| **Scor de erosiune** | | |
| Starea iniţială | 11,3 (18,6) | 10,8 (17,4) |
| Modificare faţă de starea iniţială | 0,7 (2,8) | 0,5 (2,1) |
| **Scor JSN** | | |
| Starea iniţială | 8,4 (17,8) | 7,9 (16,1) |
| Modificare faţă de starea iniţială | 0,6 (2,3) | 0,2 (2,0)** |

[a] N reflectă pacienţii randomizaţi
* p = 0,015
** p = 0,044

*Funcţia fizică şi calitatea vieţii legată de starea de sănătate*
Funcţia fizică şi incapacitatea au fost evaluate ca fiind criterii finale separate în GO-FORWARD şi GO-AFTER cu ajutorul indicelui de incapacitate din HAQ DI. În aceste studii, Simponi a demonstrat o ameliorare semnificativă din punct de vedere clinic şi statistic în HAQ DI faţă de starea iniţială, comparativ cu grupul de control, la săptămâna 24. Dintre pacienţii care au menţinut tratamentul cu Simponi la care au fost randomizaţi la începutul studiului, ameliorarea în HAQ DI s-a menţinut până la săptămâna 104. În rândul pacienţilor rămași în studiu și trataţi cu Simponi, ameliorarea în HAQ DI a fost similară din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

În GO-FORWARD, s-au demonstrat ameliorări semnificative clinic şi statistic în calitatea vieţii legate de starea de sănătate, măsurată prin componenta fizică a scorului SF-36 al pacienţilor trataţi cu Simponi, comparativ cu placebo, la săptămâna 24. Dintre pacienţii care au rămas cu tratamentul cu Simponi la care au fost randomizaţi la începutul studiului, ameliorarea componentei fizice a scorului SF-36 s-a menţinut până la săptămâna 104. În rândul pacienţilor rămași în studiu și trataţi cu Simponi, ameliorarea componentei fizice a scorului SF-36 a fost similară din săptămâna 104 până în săptămâna 256. În GO-FORWARD şi GO-AFTER, s-au observat ameliorări semnificative statistic ale oboselii, măsurată prin evaluarea funcţională de pe scala de terapie a oboselii în bolile cronice (FACIT-F).

*Artrită psoriazică la adulți*
Siguranţa şi eficacitatea Simponi au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (GO-REVEAL) la 405 pacienţi adulţi cu artrită psoriazică activă (≥ 3 articulaţii tumefiate şi ≥ 3 articulaţii sensibile) în pofida terapiei cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau cu MARMB. Pacienţii din acest studiu erau diagnosticaţi cu artrită psoriazică de cel puţin 6 luni şi aveau cel puţin boală psoriazică uşoară. Au fost înrolaţi pacienţi aparţinând fiecărui subtip de artrită psoriazică, inclusiv cu artrită poliarticulară fără noduli reumatoizi (43%), artrită periferică asimetrică (30%), artrită distală a articulaţiilor interfalangiene (15%), spondilită cu artrită periferică (11%) şi artrită mutilantă (1%). Nu au fost permise tratamente anterioare cu un anti-TNF. Simponi sau placebo au fost administrate subcutanat la intervale de 4 săptămâni. Pacienţii au fost randomizaţi şi li s-a administrat placebo, Simponi 50 mg sau Simponi 100 mg. La pacienţii cărora li s-a administrat placebo, s-a modificat tratamentul administrându-se Simponi 50 mg după săptămâna 24. Pacienţii au intrat într-o extensie de tip deschis pe termen lung la săptămâna 52.
Aproximativ 48% dintre pacienţi au continuat tratamentul cu doze stabile de metotrexat (≤ 25 mg pe săptămână). Criteriile finale principale asociate au fost reprezentate de procentul de pacienţi la care s-a obţinut un răspuns ACR 20 la săptămâna 14 şi modificarea faţă de valoarea iniţială a scorului vdH-S total modificat pentru APs în săptămâna 24.

În general, nu s-au observat diferenţe semnificative din punct de vedere clinic în măsurătorile de eficacitate între grupurile cu Simponi în doză de 50 mg şi 100 mg în cursul săptămânii 104. Conform design-ului studiului, este posibil ca pacienţii înrolați în extensia de studiu pe termen lung să fi schimbat dozele de Simponi de 50 mg cu cele de 100 mg conform deciziei medicului.

*Semne şi simptome*
Rezultatele cheie pentru doza de 50 mg la săptămânile 14 şi 24 sunt prezentate în Tabelul 5 şi sunt descrise mai jos.

**Tabelul 5**
**Rezultatele cheie de eficacitate din GO-REVEAL**

| | Placebo | Simponi 50 mg* |
|---|---|---|
| N[a] | 113 | 146 |
| **Pacienţi care au răspuns la tratament, % dintre pacienţi** | | |
| **ACR 20** | | |
| Săptămâna 14 | **9%** | **51%** |
| Săptămâna 24 | 12% | 52% |
| **ACR 50** | | |
| Săptămâna 14 | 2% | 30% |
| Săptămâna 24 | 4% | 32% |
| **ACR 70** | | |
| Săptămâna 14 | 1% | 12% |
| Săptămâna 24 | 1% | 19% |
| **PASI[b] 75[c]** | | |
| Săptămâna 14 | 3% | 40% |
| Săptămâna 24 | 1% | 56% |

* $p < 0,05$ pentru toate comparaţiile;

[a] N reflectă pacienţii randomizaţi; numărul real de pacienţi care au putut fi evaluaţi pentru fiecare criteriu final poate varia în funcţie de momentul evaluării

[b] *Indicele de suprafaţă şi severitate ale psoriazisului*

[c] Bazat pe subgrupul de pacienţi cu ≥ 3% afectare iniţială a BSA, 79 pacienţi (69,9%) în grupul cu placebo şi 109 (74,3%) în grupul cu Simponi 50 mg.

Răspunsurile au fost observate la prima evaluare (săptămâna 4) după administrarea iniţială a Simponi. Răspunsuri ACR 20 similare în săptămâna 14 s-au observat la pacienţii subtipuri ale APs cu artrită poliarticulară fără noduli reumatoizi şi la cei cu artrită periferică asimetrică. Numărul de pacienţi cu alte subtipuri de artrită psoriazică a fost prea mic pentru a permite evaluări ale semnificaţiei. Răspunsurile observate în grupurile tratate cu Simponi au fost similare indiferent dacă pacienţilor li s-a administrat sau nu metotrexat concomitent. Dintre cei 146 pacienţi randomizaţi la Simponi 50 mg, 70 au mai rămas pe acest tratament la săptămâna 104. Dintre aceşti 70 pacienţi, 64, 46 şi respectiv 31 pacienţi au avut un răspuns ACR 20/50/70. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu şi trataţi cu Simponi au fost observate rate similare de răspunsuri ACR 20/50/70 din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

De asemenea, s-au observat răspunsuri semnificative statistic în DAS28 la săptămânile 14 şi 24 ($p < 0,05$).

La săptămâna 24, în cazul pacienţilor trataţi cu Simponi, s-au constatat îmbunătăţiri ale parametrilor de activitate periferică tipice pentru artrita psoriazică (de exemplu numărul articulaţiilor tumefiate, numărul articulaţiilor dureroase/sensibile, dactilita şi entezita). Tratamentul cu Simponi a determinat o îmbunătăţire semnificativă a funcţiei fizice evaluate prin HAQ DI, precum şi la îmbunătăţiri semnificative ale calităţii vieţii legate de starea de sănătate, determinată prin componentele fizice şi mentale ale scorurilor SF-36. Dintre pacienţii care au rămas pe tratamentul cu Simponi, tratament la care au fost randomizaţi la începutul studiului, răspunsurile DAS28 şi HAQ DI s-au menţinut până la săptămâna 104. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu şi trataţi cu Simponi, răspunsurile DAS28 şi HAQ DI au fost similare din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

*Evaluarea răspunsului prin examinarea radiografică*
Afectarea structurală atât la nivelul mâinilor cât şi la nivelul picioarelor a fost evaluată radiografic prin modificarea faţă de valoarea iniţială în scorul vdH-S, modificat pentru APs prin adăugarea articulaţiilor interfalangiene distale ale mâinii (AIFD).

Tratamentul cu Simponi 50 mg scade rata de progresie a afectării articulaţiei distale comparativ cu tratamentul cu placebo la săptămâna 24 fiind măsurată ca modificarea faţă de valoarea iniţială în Scorul total vdH-S modificat (media ± scorul DS a fost 0,27 ± 1,3 la grupul placebo comparativ

cu -0,16 ± 1,3 la grupul Simponi; p = 0,011). Dintre cei 146 pacienţi care au fost randomizaţi la Simponi 50 mg, la 126 pacienţi au fost disponibile imagini radiografice la săptămâna 52, dintre care 77% nu au prezentat nicio progresie comparativ cu imaginile iniţiale. La săptămâna 104, au fost disponibile imagini radiografice pentru 114 pacienţi, şi 77% nu au prezentat nicio progresie faţă de imaginile iniţiale. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu şi trataţi cu Simponi, au fost observate rate similare ale pacienților care nu au prezentat niciun progres de la valoarea inițială din săptămâna 104 până în săptămâna 256.

*Spondilartrită axială la adulţi*
*Spondilită anchilozantă la adulţi*
Siguranţa şi eficacitatea Simponi au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (GO-RAISE) la 356 pacienţi adulţi cu spondilită anchilozantă activă (definită printr-un Indice Bath de Activitate a Spondilitei Anchilozante (BASDAI) ≥ 4 şi un VAS pentru dorsalgia totală ≥ 4, pe o scală între 0 şi 10 cm). Pacienţii înrolaţi în acest studiu au prezentat boală activă în pofida tratamentului anterior sau actual cu AINS sau MARMB şi nu li s-a administrat anterior tratament anti-TNF. Simponi sau placebo au fost administrate subcutanat la intervale de 4 săptămâni. Pacienţii au fost randomizaţi şi li s-a administrat placebo, Simponi 50 mg şi Simponi 100 mg şi li s-a permis să continue tratamentul concomitent cu MARMB (MTX, SSZ şi/sau HCC). Criteriul final principal a fost reprezentat de procentul de pacienţi care au obţinut un răspuns ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group) 20 la săptămâna 14. Datele de eficacitate controlate cu placebo au fost recoltate şi analizate până în săptămâna 24.

Rezultatele cheie pentru doza de 50 mg sunt prezentate în Tabelul 6 şi sunt descrise mai jos. În general, nu s-au observat diferenţe semnificative clinic între măsurătorile de eficacitate din grupurile tratate cu Simponi 50 mg şi 100 mg până în săptămâna 24. Conform design-ului studiului, este posibil ca pacienții înrolați în extensia de studiu pe termen lung să fi schimbat dozele de Simponi de 50 mg cu cele de 100 mg conform deciziei medicului.

**Tabelul 6**
**Rezultatele cheie de eficacitate din GO-RAISE.**

| | Placebo | Simponi 50 mg* |
|---|---|---|
| N[a] | 78 | 138 |
| **Pacienţi care au răspuns la tratament, % dintre pacienţi** | | |
| **ASAS 20** | | |
| Săptămâna 14 | **22%** | **59%** |
| Săptămâna 24 | 23% | 56% |
| **ASAS 40** | | |
| Săptămâna 14 | 15% | 45% |
| Săptămâna 24 | 15% | 44% |
| **ASAS 5/6** | | |
| Săptămâna 14 | 8% | 50% |
| Săptămâna 24 | 13% | 49% |

* p ≤ 0,001 pentru toate comparaţiile

[a] N reflectă pacienţii randomizaţi; numărul real de pacienţi care au putut fi evaluaţi pentru fiecare criteriu final pot varia în funcţie de momentul de evaluare

În rândul pacienţilor rămaşi în studiu şi trataţi cu Simponi, proporţia pacienţilor care au obţinut un răspuns ASAS 20 și ASAS 40 a fost similară din săptămâna 24 până în săptămâna 256.

De asemenea, s-au observat răspunsuri semnificative statistice în BASDAI 50, 70 şi 90 (p ≤ 0,017), la săptămânile 14 şi 24. Ameliorări ale măsurătorilor cheie ale activităţii bolii au fost observate la prima evaluare (săptămâna 4) după administrarea iniţială a Simponi şi s-au menţinut până în săptămâna 24. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu şi trataţi cu Simponi au fost observate rate similare ale modificărilor faţă de valoarea de bază în BASDAI din săptămâna 24 până în săptămâna 256. S-au înregistrat rezultate consecvente de eficacitate indiferent de utilizarea medicamentelor antireumatice

modificatoare ale bolii (MTX, sulfasalazină şi/sau hidroxiclorochină), de statusul antigenului HLA-B27 sau de valorile iniţiale ale PCR, conform răspunsurilor ASAS 20 la săptămâna 14.

Tratamentul cu Simponi a determinat îmbunătăţiri semnificative ale funcţiei fizice aşa cum a rezultat din modificările faţă de valorile de bază ale Indicelui Bath Funcţional al Spondilitei Anchilozante [BASFI] la săptămânile 14 şi 24.
Calitatea vieţii legată de starea de sănătate, conform componentei fizice a scorului SF-36 a fost, de asemenea, ameliorată semnificativ la săptămânile 14 şi 24. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu Simponi îmbunătăţirea stării fizice și calității vieţii legată de starea de sănătate au fost similare din săptămâna 24 până în săptămâna 256.

*Spondilartrită axială non-radiografică la adulți*

GO-AHEAD

Siguranţa şi eficacitatea Simponi au fost evaluate într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat (GO-AHEAD) la 197 pacienţi adulţi cu SpAax-nr activă severă (definiți ca acei pacienți care au întrunit criteriile de clasificare ale spondilartritei axiale ASAS, dar nu au întrunit criteriile modificate New York pentru SA). Pacienții înrolați în acest studiu au avut boală activă (definită printr-un indice BASDAI ≥ 4 și printr-o Scală Vizuală Analogă (SVA) pentru dorsalgia totală ≥ 4, fiecare pe o scală de la 0-10 cm), în pofida tratamentului actual sau anterior cu AINS și nu au fost tratați anterior cu niciun medicament biologic, inclusiv tratament anti-TNF. Pacienții au fost randomizați aleatoriu să li se administreze placebo sau Simponi 50 mg subcutanat la intervale de 4 săptămâni. La săptămâna 16, pacienții au fost incluși într-o extensie deschisă în care tuturor pacienților li s-a administrat Simponi 50 mg subcutanat, la fiecare 4 săptămâni, până la săptămâna 48 cu evaluări ale eficacității efectuate până la săptămâna 52 și monitorizare a siguranței până la săptămâna 60. Aproximativ 93% dintre pacienții cărora li s-a administrat Simponi la începutul extensiei deschise (săptămâna 16) au continuat tratamentul până la finalizarea studiului (săptămâna 52). Analizele au fost efectuate atât la grupul cu toți pacienții tratați (TT, N = 197), cât și la grupul de pacienți cu semne obiective ale inflamației (SOI, N = 158, definite prin valori crescute ale PCR și/sau dovezi inițiale de sacroiliită la RMN). Datele privind eficacitatea din studiul placebo controlat au fost colectate și analizate până la săptămâna 16. Criteriul final principal a fost proporția de pacienți care au realizat un răspuns ASAS 20 la săptămâna 16. Rezultatele cheie sunt prezentate în Tabelul 7 și sunt descrise mai jos.

**Tabelul 7**
**Rezultatele cheie privind eficacitatea din GO-AHEAD la săptămâna 16**

| **Ameliorări ale semnelor și simptomelor** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Grupul cu toți pacienții tratați (TT) | | Grupul de pacienți cu semne obiective ale inflamației (SOI) | |
| | Placebo | Simponi 50 mg | Placebo | Simponi 50 mg |
| N[a] | 100 | 97 | 80 | 78 |
| **Respondenți, % de pacienți** | | | | |
| ASAS 20 | 40% | 71%** | 38% | 77%** |
| ASAS 40 | 23% | 57%** | 23% | 60%** |
| ASAS 5/6 | 23% | 54%** | 23% | 63%** |
| ASAS Remisiune parțială | 18% | 33%* | 19% | 35%* |
| ASDAS-C[b] < 1,3 | 13% | 33%* | 16% | 35%* |
| BASDAI 50 | 30% | 58%** | 29% | 59%** |

| Inhibarea inflamației articulațiilor sacroiliace (SI) măsurată prin RMN | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo | Simponi 50 mg | Placebo | Simponi 50 mg |
| N[c] | 87 | 74 | 69 | 61 |
| Modificarea medie a scorului SPARCC[d] pentru articulația sacroiliacă, măsurat prin RMN | -0,9 | -5,3** | -1,2 | -6,4** |

[a] N reflectă pacienții randomizați și tratați

[b] Scorul de activitate în spondilita anchilozantă pe baza valorilor Proteinei C reactive (TT-Placebo, N = 90; TT-Simponi 50 mg, N = 88; SOI-Placebo, N = 71; SOI-Simponi 50 mg, N = 71)

[c] N reflectă numărul de pacienți cu date RMN inițiale și la săptămâna 16

[d] SPARCC (Consorțiul pentru cercetarea spondilartritei din Canada)

** p < 0,0001 pentru comparări Simponi *vs* placebo

* p < 0,05 pentru comparări Simponi *vs* placebo

La săptămâna 16 au fost demonstrate ameliorări semnificative statistic ale semnelor și simptomelor SpAax-nr active severe la pacienții tratați cu Simponi 50 mg comparativ cu placebo (Tabelul 7). Ameliorările au fost observate la prima evaluare (săptămâna 4) după administrarea inițială a Simponi. Scorul SPARCC măsurat prin RMN a indicat reduceri semnificative statistic ale inflamației articulației SI la săptămâna 16 la pacienții tratați cu Simponi 50 mg comparativ cu placebo (Tabelul 7). Durerea evaluată prin SVA pentru Dorsalgia Totală și Dorsalgia Nocturnă și activitatea afecțiunii măsurată prin ASDAS-C au indicat, de asemenea, o ameliorare semnificativă statistic de la momentul inițial până la săptămâna 16 la pacienții tratați cu Simponi 50 mg comparativ cu placebo (p < 0,0001).

Ameliorări semnificative statistic ale mobilității coloanei vertebrale evaluate prin indicele BASMI (Indicele Bath de Activitate a Bolii pentru Spondilita Anchilozantă) și ale funcției fizice evaluate prin indicele BASFI au fost demonstrate la pacienții tratați cu Simponi 50 mg în comparație cu pacienții tratați cu placebo (p < 0,0001). Pacienții tratați cu Simponi au prezentat semnificativ mai multe îmbunătățiri ale calitatății vieții în funcție de starea de sănătate, evaluată prin ASQoL, EQ-5D și componentele fizice și mentale din SF-36 și au prezentat semnificativ mai multe îmbunătățiri ale productivității, evaluată prin reduceri mai mari ale afectării generale a capacității de muncă și ale deprecierii activității, evaluată prin chestionarul WPAI, decât pacienții cărora li s-a administrat placebo.

La săptămâna 16, pentru toate criteriile finale descrise mai sus au fost demonstrate, de asemenea, rezultate semnificative statistic pentru pacienții cu SOI.

În ambele grupuri de pacienți, TT și SOI, ameliorarea semnelor și simptomelor, mobilitatea coloanei vertebrale, funcția fizică, calitatea vieții și productivitatea, observate la săptămâna 16 în rândul pacienților tratați cu Simponi 50 mg, s-au menținut în rândul celor rămași în studiu la săptămâna 52.

GO-BACK

Eficacitatea și siguranța continuării tratamentului cu golimumab (frecvența de administrare completă sau redusă) comparativ cu întreruperea tratamentului au fost evaluate la pacienți adulți (cu vârsta de 18-45 ani) cu SpAax-nr activă, care au demonstrat remisiune susținută pe parcursul a 10 luni de tratament lunar deschis cu Simponi (GO-BACK). Pacienții eligibili (care au obținut un răspuns clinic până în luna 4 și un status inactiv al afecțiunii (ASDAS < 1,3) atât în luna 7 cât și în luna 10), care au intrat în faza de întrerupere în regim dublu-orb, au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu administrare lunară a Simponi (schemă de tratament completă, N = 63), cu administrare la interval de 2 luni a Simponi (schemă de tratament redusă, N = 63) sau administare lunară de placebo (întreruperea tratamentului, N = 62) timp de până la aproximativ 12 luni.

Criteriul final principal de eficacitate a fost proporția pacienților fără un episod acut al activității afecțiunii. Pacienții care au suferit un episod acut, adică, au avut ASDAS colectat în cadrul a 2 evaluări consecutive, care ambele au evidențiat fie un scor absolut ≥ 2,1 fie o creștere după

întrerupere de ≥ 1,1 comparativ cu luna 10 (sfârșitul perioadei deschise), au reinițiat administrarea lunară de Simponi în cadrul unei faze deschise de reîncepere a tratamentului pentru a caracteriza răspunsul clinic.

*Răspunsul clinic după întreruperea tratamentului dublu-orb*
Dintre cei 188 pacienți cu afecțiune inactivă cărora li s-a administrat cel puțin o doză de tratament dublu-orb, o proporție semnificativ ($p < 0,001$) mai mare de pacienți nu au prezentat un episod acut al afecțiunii atunci când au continuat tratamentul cu Simponi fie cu schema completă (84,1%), fie cu schema redusă (68,3%), comparativ cu cei care au întrerupt tratamentul (33,9%) (Tabelul 8).

**Tabelul 8**
**Analiza proporției participanților fără un episod acut[a]**
**Populația din cadrul setului complet de analiză (perioada 2 – dublu-orb)**

| | | | Diferența în % vs placebo | |
|---|---|---|---|---|
| **Tratament** | **n/N** | **%** | **Estimat (IÎ 95%)[b]** | **Valoarea p[b]** |
| GLM s.c. QMT | 53/63 | 84,1 | 50,2 (34,1; 63,6) | < 0,001 |
| GLM s.c. Q2MT | 43/63 | 68,3 | 34,4 (17,0; 49,7) | < 0,001 |
| Placebo | 21/62 | 33,9 | | |

Setul complet de analiză include toți participanții randomizați care au obținut status inactiv al afecțiunii în cadrul perioadei 1 și cărora li s-a administrat cel puțin o doză de tratament orb de studiu.

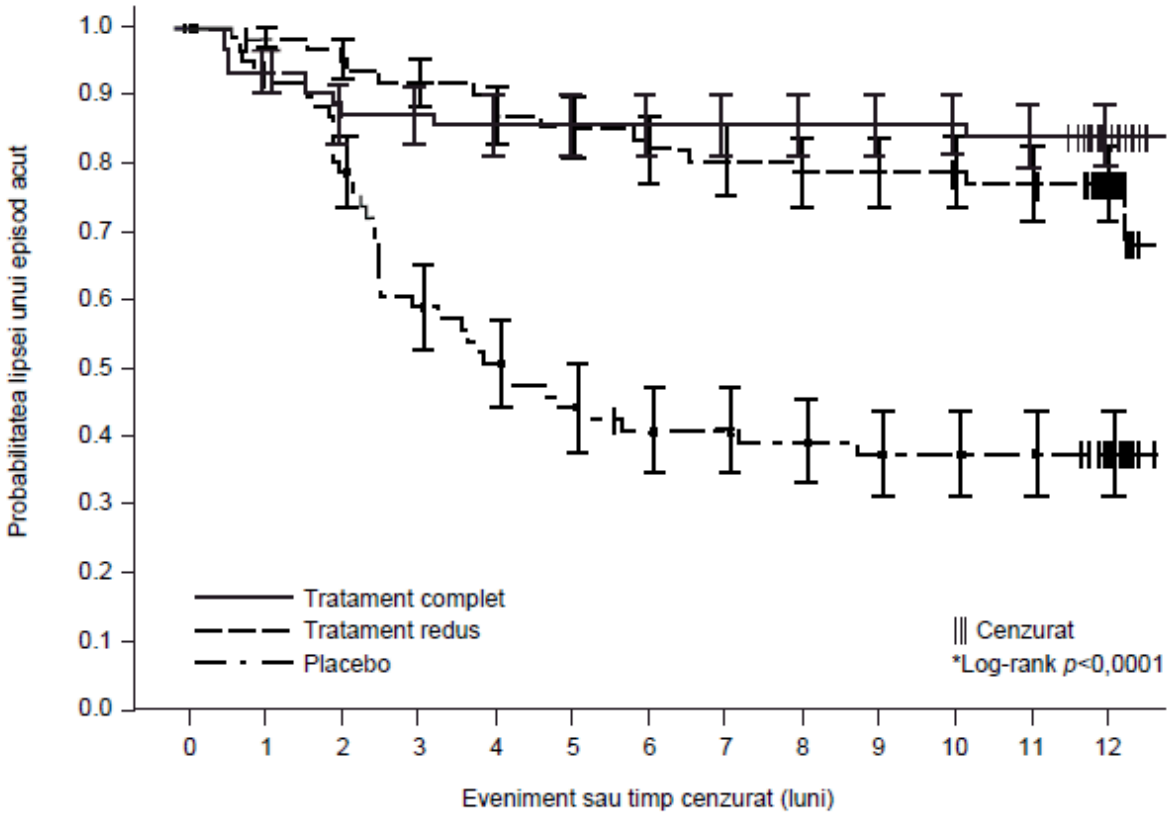
[a] Definit ca ASDAS în cadrul a 2 vizite consecutive care ambele indică fie un scor absolut ≥ 2,1, fie o creștere după întrerupere de ≥ 1,1 comparativ cu luna 10 (vizita 23).

[b] Rata de eroare de tip I pentru comparațiile multiple de tratament (GLM s.c. QMT vs placebo și GLM s.c. Q2MT vs placebo) a fost controlată utilizând o procedură de testare secvențială (descendentă). Derivat pe baza metodei stratificate Miettinen și Nurminen cu nivelul PCR (> 6 mg/l sau ≤ 6 mg/l) ca factor de stratificare.

Participanții care au întrerupt prematur perioada 2 și înaintea unui „episod acut" vor fi considerați ca având un „episod acut".
N = Număr total de participanți; n = număr de participanți fără un episod acut; GLM = golimumab; s.c. = subcutanat, QMT = administrare lunară; Q2MT = administrare la interval de două luni.

Diferența de timp până la primul episod acut între grupul care a întrerupt tratamentul și oricare dintre grupurile de tratament cu Simponi este prezentată în Figura 1 (log-rank $p < 0,0001$ pentru fiecare comparație). În grupul placebo, episoadele acute au început la aproximativ 2 luni după ce administrarea Simponi a fost întreruptă, majoritatea episoadelor acute apărând în decurs de 4 luni de la întreruperea tratamentului (Figura 1).

**Figura 1: Analiza Kaplan-Meier a timpului până la primul episod acut**




**Participanți cu risc**

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 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 |

*Criteriul final neajustat pentru multiplicitate. Stratificare după nivelul PCR (> 6 mg/l sau ≤ 6 mg/l). Episodul acut a fost definit ca ASDAS în cadrul a 2 vizite consecutive, care ambele au indicat fie un scor absolut ≥ 2,1, fie o creștere după întrerupere de ≥ 1,1 comparativ cu luna 10 (vizita 23). Participanții care nu au manifestat un episod acut au fost cenzurați în momentul întreruperii tratamentului sau în luna 13 din perioada 2 a tratamentului dublu-orb. Începutul perioadei 2 reprezintă ziua 1 a analizei Kaplan-Meier pentru setul complet de analiză.

*Răspunsul clinic la reînceperea tratamentului pentru un episod acut al afecțiunii*
Răspunsul clinic a fost definit ca o îmbunătățire a BASDAI de ≥ 2 sau ≥ 50% comparativ cu media celor 2 scoruri BASDAI consecutive, atribuite episodului acut al afecțiunii. Dintre cei 53 participanți din cadrul schemelor de administrare redusă sau de întrerupere a tratamentului care au avut un episod acut al afecțiunii confirmat, 51 (96,2%) au obținut un răspuns clinic la Simponi în primele 3 luni de la reînceperea tratamentului, cu toate că mai puțini pacienți (71,7%) au reușit să îl susțină pe întreaga perioadă a celor 3 luni.

*Colită ulcerativă la adulți*
Eficacitatea Simponi a fost evaluată în două studii clinice randomizate, dublu-orb, placebo controlate la pacienții adulți.

Studiul de inducție (PURSUIT- Inducție) a evaluat pacienții care prezentau colită ulcerativă activă, în stadii moderate până la severe (scor Mayo 6 până la 12; subscor endoscopic ≥2), care au prezentat răspuns inadecvat sau au eșuat în a tolera terapiile conventionale sau au fost dependenți de corticosteroizi. În partea de studiu pentru confirmarea dozei, 761 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie Simponi 400 mg subcutanat în săptămâna 0 și Simponi 200 mg în săptămâna 2, fie Simponi 200 mg subcutanat în săptămâna 0 și Simponi 100 mg în săptămâna 2, sau placebo subcutanat în săptămânile 0 și 2. Au fost permise doze stabile concomitente de aminosalicilați,

corticosteroizi și/sau imunomodulatoare cu administrare orală. Eficacitatea Simponi până în săptămâna 6 a fost evaluată în acest studiu.

Rezultatele studiului de întreținere (PURSUIT- Întreținere) s-au bazat pe evaluarea a 456 de pacienți care au obținut răspuns clinic anterior în studiul de inducție cu Simponi. Pacienţii au fost randomizaţi pentru a li se administra Simponi 50 mg, Simponi 100 mg sau placebo subcutanat, la intervale de 4 săptămâni. A fost permisă administrarea concomitentă de doze stabile de aminosalicilaţi, corticosteroizi și/sau imunomodulatoare, pe cale orală. Corticosteroizii urmau să fie întrerupți progresiv la începutul studiului de întreținere. Eficacitatea Simponi până în săptămâna 54 a fost evaluată în acest studiu. Pacienții care au finalizat studiul de întreținere până la săptămâna 54 au continuat tratamentul într-o extensie de studiu, cu evaluarea eficacității până în săptămâna 216. Evaluarea eficacității în extensia de studiu s-a bazat pe modificările în utilizarea corticosteroizilor, evaluarea medicală globală (EMG) a activității bolii și îmbunătățirea calității vieții măsurată prin chestionarul pentru boala inflamatorie intestinală (CBII).

**Tabelul 9**
**Rezultatele cheie privind eficacitatea din PURSUIT - Inducție și PURSUIT - Întreținere**

| **PURSUIT - Inducție** | | | |
|---|---|---|---|
| | **Placebo** N = 251 | **Simponi 200/100 mg** N = 253 | |
| **Procent de pacienți** | | | |
| Pacienți care prezintă răspuns clinic în săptămâna 6[a] | 30% | 51%** | |
| Pacienți în remisiune clinică în săptămâna 6[b] | 6% | 18%** | |
| Pacienți cu vindecarea mucoasei în săptămâna 6[c] | 29% | 42%* | |
| **PURSUIT - Întreținere** | | | |
| | **Placebo[d]** N = 154 | **Simponi 50 mg** N = 151 | **Simponi 100 mg** N = 151 |
| **Procent de pacienți** | | | |
| Menținerea răspunsului (pacienții care prezintă răspuns clinic până în săptămâna 54)[e] | 31% | 47%* | 50%** |
| Remisiune susținută (pacienți cu remisiune clinică atât în săptămâna 30 cât și în săptămâna 54)[f] | 16% | 23%[g] | 28%* |

N = număr de pacienți
** p ≤0,001
* p ≤0,01
[a] definit ca o scădere față de valoarea inițială a scorului Mayo cu ≥30% și ≥3 puncte, însoțită de o scădere a subscorului de sângerare rectală de ≥1 sau un subscor de sângerare rectală de 0 sau 1.
[b] Definit ca un scor Mayo ≤2 puncte, cu niciun subscor individual >1
[c] Definit ca 0 sau 1 pe baza subscorul endoscopic al scorului Mayo.
[d] Doar inducție cu Simponi.
[e] Pacienții au fost evaluați pentru activitatea bolii CU în funcție de scorul Mayo parțial la fiecare 4 săptămâni (pierderea răspunsului a fost confirmată prin endoscopie). Prin urmare, un pacient care a menținut răspunsul a fost într-o stare de răspuns clinic continuu, la fiecare evaluare, până în săptămâna 54.
[f] Un pacient a trebuit să fie în remisiune atât în săptămâna 30 cât și în săptămâna 54 (fără a demonstra o pierdere a răspunsului în orice moment până în săptămâna 54) pentru a obține remisiune durabilă.
[g] La pacienții cu greutate corporală mai mică de 80 kg, un procent mai mare din pacienții care au primit Simponi 50 mg ca tratament de întreținere au obținut remisiune clinică susținută, comparativ cu cei care au primit placebo.

Mai mulți pacienți tratați cu Simponi au demonstrat vindecarea susținută a mucoasei (pacienți care prezintă vindecarea mucoasei atât în săptămâna 30 cât și în săptămâna 54) în grupul cu 50 mg (42%, p

nominal <0,05) și în grupul cu 100 mg (42%, p <0,005) comparativ cu pacienții din grupul cu placebo (27%).

Din cei 54% dintre pacienții (247/456) cărora li s-a administrat concomitent corticosteroizi la începutul PURSUIT-Întreținere, proporția de pacienți care au menținut răspunsul clinic până în săptămâna 54 și nu primeau concomitent corticosteroizi în săptămâna 54 a fost mai mare la grupul cu 50 mg (38%, 30/78) și grupul cu 100 mg (30%, 25/82), comparativ cu grupul cu placebo (21%, 18/87). Proporția de pacienți care au eliminat corticosteroizii până în săptămâna 54 a fost mai mare în grupul cu 50 mg (41%, 32/78) și grupul cu 100 mg (33%, 27/82), comparativ cu grupul cu placebo (22%, 19/87). Dintre pacienții care au fost incluși în extensia de studiu, proporția subiecților cărora nu li s-au administrat corticosteroizi s-a menținut, în general, până la săptămâna 216.

Pacienților care nu au obținut un răspuns clinic în săptămâna 6 în studiul PURSUIT - Inducție, li s-a administrat Simponi 100 mg la fiecare 4 săptămâni în studiul PURSUIT - Întreținere. În săptămâna 14, 28% dintre acești pacienți au obținut un răspuns definit prin scorul Mayo parțial (a scăzut cu ≥3 puncte comparativ cu valoarea de la începutul inducției). În săptămâna 54, rezultatele clinice observate la acești pacienți au fost similare cu rezultatele clinice raportate pentru pacienții care au obținut un răspuns clinic în săptămâna 6.

În săptămâna 6, Simponi a îmbunătățit semnificativ calitatea vieții, măsurată prin modificarea față de valoarea inițială a unei măsuri specifice bolii, CBII (chestionar pentru boala inflamatorie intestinală). În cazul pacienților cărora li s-a administrat tratament de întreținere cu Simponi, îmbunătățirea calității vieții măsurată prin CBII s-a menținut până în săptămâna 54.

Aproximativ 63% dintre pacienții cărora li s-a administrat Simponi la începutul extensiei de studiu (săptămâna 56) au continuat tratamentul până la finalizarea studiului (ultima administrare de golimumab în săptămâna 212).

*Copii și adolescenți*
*Colită ulcerativă la copii și adolescenți*
Siguranța și eficacitatea Simponi au fost evaluate într-un studiu de fază III, multicentric, în regim deschis (PURSUIT 2), conceput pentru a înrola copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani, cu colită ulcerativă activă, aflată în stadii moderate până la severe, definită ca având un scor Mayo complet la momentul inițial între 6 și 12, inclusiv cu subscor endoscopic ≥ 2. Copiii cu expunere anterioară la agenți anti-TNF-α nu au fost eligibili pentru participare. Majorității celor 69 de participanți (97,1%) li se administrau medicamente pentru CU (corticosteroizi, imunomodulatoare și/sau 5-ASA); la 52,2% dintre participanți se administrau corticosteroizi, iar la 88,4% se administra 5-ASA pe cale orală. Vârsta medie a participanților a fost de 13,4 ani (interval 4-17). 53,6% (37) dintre participanți erau de sex feminin. Greutatea corporală medie a fost de 52,4 kg (interval 16-107). Caracteristicile inițiale ale bolii pentru populația totală la care s-a administrat golimumab erau reprezentative pentru copiii și adolescenții cu UC activă, aflată în stadii moderate până la severe.

În faza de inducție (din săptămâna 0 până la săptămâna 6), copiilor li s-a administrat golimumab subcutanat în funcție de greutatea corporală, la săptămânile 0 și 2. Copiilor cu greutate corporală ≥45 kg li s-au administrat subcutanat doze fixe de inducție de 200 mg, la săptămâna 0 și 100 mg la săptămâna 2. Copiilor cu greutate corporală <45 kg li s-au administrat doze de inducție ajustate în funcție de suprafața corporală, de 120 mg/m$^2$ subcutanat (până la maximum 200 mg) la săptămâna 0 și 60 mg/m$^2$ subcutanat (până la maximum 100 mg) la săptămâna 2. La săptămâna 6, copiii au fost evaluați din punct de vedere al eficacității și siguranței.

În faza de întreținere (din săptămâna 6 până la săptămâna 54), copiilor care prezentau răspuns clinic la golimumab (o scădere față de valoarea inițială a scorului Mayo complet cu ≥30% și ≥3 puncte, cu o scădere față de valoarea inițială a subscorului de sângerare rectală cu ≥1 sau un subscor de sângerare rectală de 0 sau 1, utilizând valoarea locală a subscorului endoscopic) li s-a administrat în continuare golimumab subcutanat în doză de 100 mg (copiii cu greutatea corporală ≥45 kg) sau 60 mg/m$^2$ (copiii cu greutatea corporală <45 kg), la fiecare 4 săptămâni, până la săptămâna 50. În cazul copiilor fără răspuns clinic la săptămâna 6, s-ar fi putut administra doze suplimentare la săptămânile 6 și 10, urmate

de o evaluare a răspunsului la săptămâna 14 pentru a stabili dacă copiii vor continua tratamentul cu golimumab, la fiecare 4 săptămâni, până la săptămâna 50. Dintre cei 41 de copii care au intrat în faza de întreținere, 39 de copii au rămas în studiu la săptămâna 54 (li s-a făcut o evaluare a eficacității pe baza scorului Mayo complet).

Criteriul final de evaluare principal legat de remisiunea clinică, măsurat prin scorul Mayo, a fost definit ca un scor Mayo ≤2 puncte, fără niciun subscor individual >1 (pe baza subscorului endoscopic Mayo stabilit de medicul care a efectuat endoscopia la nivel local). În total, 22 (31,9%) dintre copii au prezentat remisiune clinică la săptămâna 6. La săptămâna 54, 31,7% dintre pacienții care au prezentat răspuns clinic la săptămâna 6 se aflau în remisiune clinică.

**Tabelul 10**
**Rezultate cheie privind eficacitatea din PURSUIT 2 – Inducție și PURSUIT 2 – Întreținere**

| **PURSUIT 2 - Inducție** | |
|---|---|
| **Criteriu final de evaluare principal** | **Simponi N=69** |
| Pacienți în remisiune clinică, evaluați conform scorului Mayo la săptămâna 6[a] | 22 (31,9%) |
| **Criterii finale de evaluare secundare majore** | |
| Pacienți cu răspuns clinic la săptămâna 6[b] | 39 (56,5%) |
| Pacienți cu vindecare endoscopică la săptămâna 6[c] | 28 (40,6%) |
| **PURSUIT 2 - Întreținere** | |
| **Criterii finale de evaluare secundare majore** | **Simponi N=41** |
| Pacienți în remisiune clinică la săptămâna 54, conform evaluării pe baza scorului Mayo[a,e] | 13 (31,7%) |
| Pacienți cu vindecare endoscopică la săptămâna 54[c] | 15 (36,6%) |
| Pacienți în remisiune clinică la săptămâna 54, conform evaluării pe baza scorului Mayo, pentru participanții care se află în remisiune clinică la săptămâna 6[a,d,e] | 12 (54,5%) |

N = număr de pacienți

[a] Remisiunea clinică este definită printr-un scor Mayo ≤2 puncte, fără subscor individual >1.

[b] Răspunsul clinic este definit ca o scădere a scorului Mayo, față de valoarea inițială, cu ≥30% și ≥3 puncte, cu o scădere față de valoarea inițială a subscorului de sângerare rectală cu ≥1 sau un subscor de sângerare rectală de 0 sau 1.

[c] Vindecarea endoscopică este definită printr-un subscor endoscopic de 0 sau 1 pe baza endoscopiei efectuate la nivel local.

[d] Numitorul este reprezentat de pacienții care se aflau în remisiune clinică la săptămâna 6.

[e] Pacienții cărora le lipsea scorul endoscopic la săptămâna 54 au fost considerați ca nefiind în remisiune clinică.

Imunogenitate

De-a lungul studiilor de fază III referitoare la poliartrita reumatoidă, artrită psoriazică şi spondilită anchilozantă, până în săptămâna 52 au fost detectaţi anticorpi împotriva golimumab la 5% (105/2062) dintre pacienţii trataţi cu golimumab, iar acolo unde au fost testări, aproape toţi anticorpii au fost neutralizanţi *in vitro*. În cazul tuturor indicaţiilor reumatologice s-au înregistrat rate similare. Pacienţii trataţi concomitent cu MTX au dezvoltat anticorpi la golimumab într-un procent mai mic decât cei cărora nu li s-a administrat MTX (aproximativ 3% [41/1235] comparativ cu respectiv 8% [64/827]).

În SpAax-nr anticorpii împotriva golimumab au fost detectați la 7% (14/193) dintre pacienții tratați cu golimumab până la săptămâna 52.

În studiile clinice de fază II și III referitoare la colita ulcerativă, până în săptămâna 54, anticorpii împotriva golimumab au fost detectați la 3% (26/946) dintre pacienții tratați cu golimumab. *In vitro*, șaizeci și opt la sută (21/31) dintre pacienții cu anticorpi pozitivi au avut anticorpi de neutralizare. Tratamentul concomitent cu imunomodulatori (azatioprină, 6-mercaptopurină sau MTX) a dus la scăderea proporției de pacienți cu anticorpi la golimumab comparativ cu pacienții cărora li s-a

administrat golimumab fără imunomodulatori (respectiv 1% (4/308) comparativ cu 3% (22/638)). Dintre pacienţii care au continuat extensia de studiu şi au avut probe evaluabile până la săptămâna 228, anticorpii împotriva golimumab au fost detectaţi la 4% (23/604) dintre pacienţii trataţi cu golimumab. *In vitro,* optzeci și doi la sută (18/22) dintre pacienţii cu anticorpi pozitivi au avut anticorpi de neutralizare.

Prezenţa anticorpilor pentru golimumab poate creşte riscul de a avea reacţii la locul injectării (vezi pct. 4.8). Datorită numărului mic de pacienţi pozitivi pentru anticorpi împotriva golimumab, nu se pot trage concluzii clare asupra relaţiei dintre anticorpii împotriva golimumab şi eficacitatea clinică sau măsurile de siguranţă.

Deoarece analizele de imunogenitate sunt specifice fiecărui medicament şi test, comparaţia cu incidenţa anticorpilor apăruţi în cazul altor medicamente nu este adecvată.

În studiul de fază III privind CU la copii și adolescenți, 22% (15/69) dintre pacienții cu tratament cu Simponi au prezentat anticorpi împotriva golimumab până la ultima vizită de siguranță, detectați prin metodă EIA de evaluare a toleranței la medicament. Majoritatea pacienților cu anticorpi prezentau titruri scăzute de anticorpi. Incidența anticorpilor împotriva golimumab a fost comparabilă între pacienții copii și adolescenți și adulți cu CU. Pacienții cu CU, care au dezvoltat anticorpi împotriva golimumab au prezentat, în general, concentrații serice minime de golimumab la starea de echilibru mai scăzute.

## 5.2 Proprietăţi farmacocinetice

*Absorbţie*
După o singură administrare subcutanată a golimumab la subiecţi sănătoşi sau la pacienţi cu poliartrită reumatoidă, intervalul mediu până la atingerea concentraţiilor serice maxime ($T_{max}$) a fost cuprins între 2 şi 6 zile. O injecţie subcutanată cu 50 mg golimumab la subiecţi sănătoşi a atins o valoare medie a concentraţiei plasmatice maxime ± deviaţia standard ($C_{max}$) de 3,1 ± 1,4 μg/ml.

După o singură administrare subcutanată a unei injecţii cu 100 mg, absorbţia de golimumab a fost similară la nivelul părţii superioare a braţului, a abdomenului şi a coAPsei cu o biodisponibilitate absolută medie de 51%. Se aşteaptă ca biodisponibilitatea absolută a golimumab în doză de 50 mg sau 200 mg să fie similară, deoarece golimumabul prezintă o farmacocinetică aproximativ proporţională cu doza după administrare subcutanată.

*Distribuţie*
După o singură administrare i.v., volumul mediu de distribuţie a fost 115 ± 19 ml/kg.

*Eliminare*
Clearance-ul sistemic al golimumabului a fost estimat a fi 6,9 ± 2,0 ml/zi şi kg. Valoarea timpului de înjumătăţire plasmatică prin eliminare a fost estimată la aproximativ 12 ± 3 zile la subiecţii sănătoşi, iar la pacienţii cu PR, APs, SA sau CU s-au observat valori similare.

Atunci când golimumab 50 mg a fost administrat subcutanat pacienţilor cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică sau spondilită anchilozantă la intervale de 4 săptămâni, concentraţiile serice au atins valorile de echilibru în săptămâna 12. Când s-a folosit concomitent MTX, tratamentul cu 50 mg golimumab subcutanat la intervale de 4 săptămâni a dus la atingerea unei valori medii a concentraţiei serice minime la starea de echilibru (± deviaţia standard) de aproximativ 0,6 ± 0,4 μg/ml la pacienţii cu poliartrită reumatoidă activă în pofida terapiei cu MTX, de aproximativ 0,5 ± 0,4 μg/ml la pacienţii cu artrită psoriazică activă şi de aproximativ 0,8 ± 0,4 μg/ml la pacienții cu spondilită anchilozantă. Valorile medii ale concentraţiilor serice ale golimumab la starea de echilibru, la pacienții cu SpAax-nr, au fost similare cu cele observate la pacienții cu SA după administrarea subcutanată de golimumab 50 mg la intervale de 4 săptămâni.

Pacienţii cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică sau spondilită anchilozantă cărora nu li s-a administrat concomitent MTX au avut concentraţii minime la starea de echilibru ale golimumabului cu

aproximativ 30% mai mici decât cei care au fost trataţi cu golimumab şi MTX. La un număr limitat de pacienţi cu poliartrită reumatoidă trataţi pentru o perioadă de peste 6 luni cu golimumab subcutanat, asocierea tratamentului cu MTX a scăzut clearance-ul aparent al golimumabului cu 36%. Totuşi, analiza farmacocineticii populaţionale a arătat că utilizarea în asociere a AINS, corticosteroizilor orali sau a sulfasalazinei, nu a influenţat clearance-ul aparent al golimumabului.

După doze de inducţie de 200 mg și 100 mg golimumab la săptămâna 0 şi 2, respectiv, şi doze de întreţinere de 50 mg sau 100 mg golimumab subcutanat la fiecare 4 săptămâni după aceea la pacienţii cu CU, concentraţiile plasmatice de golimumab au atins starea de echilibru la aproximativ 14 săptămâni după începerea terapiei. Tratamentul cu golimumab 50 mg sau 100 mg subcutanat la fiecare 4 săptămâni pe parcursul întreținerii a dus la starea de echilibru la concentrații plasmatice medii de aproximativ 0,9 ± 0,5 μg/ml și respectiv 1,8 ± 1,1 μg/ml.

La pacienţii cu CU trataţi cu golimumab 50 mg sau 100 mg subcutanat la fiecare 4 săptămâni, utilizarea concomitentă de imunomodulatori nu a avut un efect substanțial asupra stării de echilibru ale concentrațiilor de golimumab.

Pacienţii care au dezvoltat anticorpi la golimumab au avut, în general, valori mici ale concentraţiilor minime de golimumab la starea de echilibru (vezi pct. 5.1).

*Colită ulcerativă la copii și adolescenți*
Farmacocinetica golimumab a fost similară între pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți cu colită ulcerativă. Farmacocinetica populațională a confirmat că schema recomandată de administrare a dozelor pentru Simponi a avut ca rezultat o expunere serică la golimumab similară sau ușor mai ridicată la pacienții copii și adolescenți, comparativ cu pacienții adulți, în cadrul întregului interval de greutate corporală.

*Linearitate*
După administrarea unei singure doze intravenoase, golimumab a prezentat o farmacocinetică aproximativ proporţională cu doza la pacienţii cu PR într-un interval de doze de 0,1 până la 10,0 mg/kg. După o singură doză s.c. la subiecţii sănătoşi a fost observată de asemenea o farmacocinetică aproximativ proporțională cu doza, pentru un interval de doze de la 50 mg la 400 mg.

*Efectele greutăţii corporale asupra farmacocineticii*
A existat o tendinţă către un clearance aparent mai mare în cazul pacienţilor cu greutate corporală crescută (vezi pct. 4.2).

## 5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate şi toxicitatea asupra funcţiei de reproducere şi asupra dezvoltării.

Nu s-au desfăşurat studii de mutagenitate, de fertilitate la animale sau studii de carcinogenitate pe termen lung, cu golimumab.

Într-un studiu privind fertilitatea şi funcţia generală de reproducere la şoareci, care a folosit un anticorp analog care inhibă selectiv activitatea TNF-α la aceste animale, numărul animalelor gestante a fost scăzut. Nu se ştie dacă această constatare s-a datorat efectelor asupra masculilor şi/sau femelelor. Într-un studiu de toxicitate asupra dezvoltării efectuat la şoareci după administrarea aceluiaşi anticorp analog şi la maimuţe cynomolgus, cu golimumab, nu s-au demonstrat toxicitate maternă, embriotoxicitate sau teratogenitate.

## 6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienţilor

Sorbitol (E420)
Histidină
Clorhidrat de histidină monohidrat
Polisorbat 80 (E433)
Apă pentru preparate injectabile.

### 6.2 Incompatibilităţi

În lipsa studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

### 6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).
A nu se congela.
A se ţine seringa preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.
Simponi poate fi păstrat la temperaturi de până la maxim 25 °C pentru o singură perioadă de până la 30 zile, dar fără a depăși data de expirare originală inscripționată pe cutie. Noua dată de expirare trebuie scrisă pe cutie (până la 30 zile de la data scoaterii din frigider).

După ce Simponi a fost păstrat la temperatura camerei, acesta nu trebuie reintrodus în frigider. Dacă nu este utilizat în decursul a 30 zile de păstrare la temperatura camerei, Simponi trebuie aruncat.

### 6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Simponi 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
1 ml soluție într-o seringă preumplută (din sticlă de tip 1) cu un ac fixat (din oţel inoxidabil) şi cu un capac protector pentru ac (cauciuc care conţine latex). Simponi este disponibil în cutii care conţin 1 seringă preumplută şi în ambalaj multiplu care conţine 3 (3 cutii a câte 1) seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### 6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Simponi este disponibil într-o seringă preumplută pentru utilizare unică. Fiecare ambalaj include instrucţiuni de utilizare care descriu în totalitate folosirea seringii. După ce seringa preumplută este scoasă din frigider, aceasta trebuie lăsată timp de 30 de minute să ajungă la temperatura camerei, înainte de injectarea Simponi. Seringa nu trebuie agitată.

Soluţia este limpede sau uşor opalescentă, incoloră până la gălbui deschis şi poate conţine câteva particule proteice mici, translucide sau albe. Acest aspect nu este neobişnuit pentru soluţiile care conţin proteine. Simponi nu trebuie utilizat dacă soluţia prezintă modificări de culoare, este tulbure sau conţine particule străine vizibile.

În prospectul medicamentului sunt incluse instrucţiuni detaliate privind prepararea şi administrarea Simponi în seringă preumplută.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## 7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

## 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/09/546/007 1 seringă preumplută
EU/1/09/546/008 3 seringi preumplute

## 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 1 octombrie 2009
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 19 iunie 2014

## 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Simponi 100 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

## 2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut a 1 ml conţine golimumab* 100 mg.

* Anticorp monoclonal umanizat de tip IgG1κ produs într-o linie celulară hibridom murină prin tehnologie ADN recombinant.

Excipienți cu efect cunoscut
Fiecare stilou injector (pen) preumplut conţine 41 mg sorbitol (E420) per doză de 100 mg.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conţine 0,15 mg polisorbat 80 (E433) per doză de 100 mg

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie injectabilă (injecţie) în stilou injector (pen) preumplut (SmartJect)

Soluţia este limpede până la uşor opalescentă, incoloră până la gălbui deschis.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicaţii terapeutice

Poliartrită reumatoidă (PR)
Simponi, în asociere cu metotrexat (MTX), este recomandat în:
- tratamentul poliartritei reumatoide active aflate în stadii moderate până la severe, la adulţi la care răspunsul la tratamentul cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB), inclusiv metotrexat, a fost inadecvat.
- tratamentul poliartritei reumatoide active aflate în stadii severe, la adulţi care nu au fost trataţi anterior cu MTX.

S-a demonstrat faptul că Simponi, în combinaţie cu MTX, reduce rata de progresie a leziunilor distructive de la nivel articular, conform determinărilor radiologice, şi că ameliorează capacitatea fizică.

Pentru informații referitoare la indicația pentru artrita juvenilă idiopatică poliarticulară, vă rugăm să consultați RCP-ul Simponi 50 mg.

Artrită psoriazică (APs)
Simponi, administrat singur sau în asociere cu MTX, este recomandat în tratamentul artritei psoriazice active şi progresive, la adulţii la care răspunsul la tratamentul anterior cu MARMB a fost inadecvat. S-a demonstrat că Simponi determină scăderea progresiei afectării articulaţiilor extremităţilor, măsurată prin metode radiologice, la pacienţi cu subtipurile poliarticulare simetrice ale afecţiunii (vezi pct. 5.1) şi ameliorează capacitatea fizică.

Spondilartrită axială
*Spondilită anchilozantă (SA)*
Simponi este recomandat în tratamentul spondilitei anchilozante active, aflată în stadii severe, la adulţii care au avut un răspuns inadecvat la terapia convenţională.

*Spondilartrită axială non-radiografică (SpAax-nr)*
Simponi este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu spondilartrită axială activă severă non-radiografică, cu semne obiective de inflamație, așa cum indică valorile crescute ale proteinei C reactive (PCR) și/sau rezonanța magnetică nucleară (RMN), care au prezentat un răspuns inadecvat sau intoleranță la medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Colită ulcerativă (CU)
Simponi este recomandat în tratamentul colitei ulcerative active, aflată în stadii moderate până la severe, la pacienții adulți care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia convenţională incluzând corticosteroizi și 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA), ori care prezintă intoleranță sau contraindicații pentru astfel de tratament.

## 4.2 Doze şi mod de administrare

Tratamentul trebuie iniţiat şi supravegheat de către medici specializaţi, cu experienţă în diagnosticul şi tratamentul poliartritei reumatoide, artritei psoriazice, spondilitei anchilozante, spondilartritei axiale non-radiografice sau colitei ulcerative. Pacienţii trataţi cu Simponi trebuie să primească Cardul Pacientului.

Doze

*Poliartrită reumatoidă*
Simponi 50 mg administrat o dată pe lună, în aceeaşi dată a fiecărei luni.
Simponi trebuie administrat concomitent cu MTX.

*Artrită psoriazică, spondilita anchilozantă sau spondilartrita axială non-radiografică*
Simponi 50 mg administrat o dată pe lună, în aceeaşi dată a fiecărei luni.

Pentru toate indicațiile de mai sus, datele disponibile sugerează că răspunsul clinic se obţine de obicei între 12 şi 14 săptămâni de tratament (după 3-4 doze). Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată în cazul pacienţilor la care nu se observă semnele unui beneficiu terapeutic în acest interval.

Pacienţi cu greutate corporală mai mare de 100 kg
Pentru toate indicațiile de mai sus, la pacienţii cu PR, APs, SA sau SpAax-nr a căror greutate corporală depăşeşte 100 kg şi la care nu se obţine un răspuns clinic adecvat după 3 sau 4 doze, poate fi luată în considerare creşterea dozei de golimumab la 100 mg o dată pe lună, ţinând cont de riscul crescut pentru anumite reacţii adverse grave în cazul dozei de 100 mg comparativ cu cel al dozei de 50 mg (vezi pct. 4.8). Continuarea tratamentului trebuie evaluată în cazul pacienţilor la care nu se observă semnele unui beneficiu terapeutic după ce li s-au administrat 3 sau 4 doze suplimentare de 100 mg.

*Colită ulcerativă*
Pacienţi cu greutate corporală mai mică de 80 kg
Simponi administrat ca o doză inițială de 200 mg, urmată de 100 mg la săptămâna 2. Pacienților care prezintă un răspuns adecvat trebuie să li se administreze 50 mg la săptămâna 6 și ulterior la fiecare 4 săptămâni. Pacienții care prezintă un răspuns inadecvat pot beneficia în continuare de administrarea a 100 mg la săptămâna 6 și ulterior la fiecare 4 săptămâni (vezi pct. 5.1).

Pacienţi cu greutate corporală mai mare sau egală cu 80 kg
Simponi administrat ca o doză inițială de 200 mg, urmată de 100 mg în a doua săptămână, apoi 100 mg la fiecare 4 săptămâni, ulterior (vezi pct. 5.1).

În timpul tratamentului de întreținere, corticosteroizii se pot întrerupe progresiv conform ghidurilor de practică medicală.

Datele disponibile sugerează că de obicei răspunsul clinic este obținut în termen de 12 – 14 săptămâni de tratament (după 4 doze). Continuarea tratamentului trebuie reevaluată în cazul pacienților care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic în această perioadă de timp.

Omiterea unei doze
Dacă un pacient uită să îşi injecteze Simponi la data planificată, doza omisă va trebui să fie injectată imediat după ce pacientul îşi aduce aminte. Pacienţii trebuie instruiţi să nu îşi injecteze o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Doza următoare va trebui administrată conform următoarelor instrucţiuni:
- dacă administrarea a întârziat cu mai puţin de 2 săptămâni, pacientul trebuie să injecteze doza omisă şi să urmeze apoi schema terapeutică iniţială.
- dacă administrarea a întârziat cu peste 2 săptămâni, pacientul trebuie să injecteze doza omisă şi, de la data acestei injectări, trebuie stabilită o nouă schemă terapeutică.

Grupe speciale de pacienţi
*Persoane vârstnice (≥ 65 ani)*
Nu este necesară ajustarea dozelor în cazul persoanelor vârstnice.

*Insuficienţă renală şi hepatică*
Simponi nu a fost studiat la aceste grupuri de pacienţi. Nu pot fi făcute recomandări de doze.

*Copii și adolescenți*
Siguranţa şi eficacitatea Simponi la pacienții cu vârsta mai mică de 18 ani pentru alte indicații decât AJIp și CUp nu au fost stabilite. Nu există date disponibile. Simponi nu are nicio utilizare relevantă la copiii cu vârsta sub 2 ani cu AJIp sau CUp. Simponi 100 mg stilou injector (pen) preumplut nu a fost studiat la copii și adolescenți și nu este recomandat a fi utilizat la această populație. Pentru doze și mod de administrare la pacienții cu CUp (cu vârsta de cel puțin 2 ani și greutatea peste 15 kg), consultați pct. 4.2 din RCP-ul seringii preumplute de 50 mg sau 100 mg sau al stiloului injector (pen) preumplut de 45 mg/0,45 ml. Pentru doze și mod de administrare la pacienții cu AJIp, consultați pct. 4.2 din RCP-ul seringii preumplute de 50 mg sau al stiloului injector (pen) preumplut de 50 mg sau 45 mg/0,45 ml.

Mod de administrare
Simponi este destinat administrării subcutanate. Dacă medicul consideră ca fiind adecvat, după un instructaj corespunzător în privinţa tehnicii administrării injectabile subcutanat, pacienţii pot să se auto-injecteze, sub supraveghere medicală dacă este necesar. Pacienţii trebuie instruiţi să injecteze întreaga cantitate de Simponi, în conformitate cu instrucţiunile detaliate pentru utilizare, prezentate în cadrul prospectului. Dacă sunt necesare injectări multiple, acestea trebuie administrate în regiuni diferite ale corpului. Fiecare stilou injector (pen) preumplut este destinat unei singure utilizări la un singur pacient și trebuie aruncat imediat după utilizare.

Pentru instrucţiuni privind administrarea, vezi pct. 6.6.

## 4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi enumeraţi la pct. 6.1.

Tuberculoza activă (TBC) sau alte infecţii severe cum ar fi sepsisul şi infecţiile oportuniste (vezi pct. 4.4).

Insuficienţa cardiacă moderată sau severă (clasa III/IV NYHA) (vezi pct. 4.4).

## 4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate
Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Infecţii
Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape în vederea depistării infecţiilor, inclusiv a tuberculozei, înainte, în timpul şi după tratamentul cu golimumab. Deoarece eliminarea golimumabului poate dura până la 5 luni, monitorizarea trebuie continuată în toată această perioadă. Dacă pacientul dezvoltă o infecţie gravă sau sepsis, tratamentul cu golimumab nu trebuie continuat (vezi pct. 4.3).

Golimumab nu trebuie administrat pacienţilor cu o infecţie activă şi semnificativă din punct de vedere clinic. Atunci când golimumab urmează să fie administrat pacienţilor cu infecţii cronice sau cu antecedente de infecţii recurente, sunt necesare precauţii speciale. Pacienţii trebuie informaţi şi instruiţi să evite expunerea la potenţialii factori de risc pentru infecţii, după cum este necesar.

Pacienţii cărora li se administrează blocante ale TNF sunt mai sensibili la infecţiile grave.
În cazul pacienţilor trataţi cu golimumab au fost raportate infecţii bacteriene (inclusiv sepsis şi pneumonie), micobacteriene (inclusiv TBC), fungice invazive şi oportuniste, inclusiv cazuri letale. Unele dintre aceste infecţii grave au apărut la pacienţi trataţi concomitent cu imunosupresoare care, alături de boala lor de bază, i-ar fi putut predispune la infecţii. Pacienţii la care se înregistrează o nouă infecţie în timpul tratamentului cu golimumab, trebuie monitorizaţi îndeaproape şi trebuie evaluaţi complet în scop diagnostic. Administrarea golimumab trebuie întreruptă dacă pacientul dezvoltă o nouă infecţie gravă sau sepsis, iar terapia antimicrobiană sau antifungică adecvată trebuie iniţiată şi continuată până la obţinerea vindecării infecţiei.

În cazul pacienţilor care au locuit sau au călătorit în regiuni unde infecţiile fungice invazive cum ar fi histoplasmoza, coccidioidomicoza sau blastomicoza sunt endemice, beneficiile şi riscurile tratamentului cu golimumab trebuie evaluate cu atenţie înainte de iniţierea acestui tratament. La pacienții cu risc tratați cu golimumab, trebuie suspectată o infecție fungică invazivă în cazul în care aceștia dezvoltă o afecțiune sistemică gravă. Dacă este posibil, diagnosticul și administrarea tratamentului antifungic empiric la acești pacienți trebuie să se facă în urma consultării cu un medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu infecții fungice invazive.

Tuberculoza
La pacienţii trataţi cu golimumab s-au raportat cazuri de tuberculoză. Trebuie subliniat faptul că în majoritatea acestor raportări tuberculoza a fost extrapulmonară şi a luat forma unei boli localizate sau diseminate.

Înainte de a începe tratamentul cu golimumab, toţi pacienţii trebuie evaluaţi, pentru depistarea tuberculozei active sau inactive (latente). Această evaluare trebuie să includă o anamneză medicală detaliată cu privire la antecedentele personale de tuberculoză sau la posibile contacte anterioare cu pacienţi cu tuberculoză şi la tratamente imunosupresoare precedente şi/sau curente. La toţi pacienţii trebuie efectuate teste de screening adecvate, cum sunt testul cutanat sau sanguin la tuberculină şi radiografia toracică (se pot aplica recomandările locale). Se recomandă ca efectuarea acestor teste să fie înregistrată în Cardul Pacientului. Se aminteşte medicilor prescriptori de riscul rezultatelor fals negative la testele cutanate cu tuberculină, în special la pacienţii cu afecţiuni severe sau imunocompromişi.

Tratamentul cu golimumab nu trebuie iniţiat dacă este depistată tuberculoza activă (vezi pct. 4.3).

Dacă se suspectează tuberculoza latentă, trebuie solicitat consultul unui medic cu experienţă în tratamentul tuberculozei. În toate situaţiile descrise mai jos, raportul beneficiu/risc al tratamentului cu golimumab trebuie evaluat foarte atent.

Dacă este diagnosticată tuberculoza inactivă (latentă), tratamentul pentru această afecţiune trebuie iniţiat cu tuberculostatice înainte de debutul tratamentului cu golimumab, conform recomandărilor locale.

La pacienţii care au factori de risc pentru tuberculoză numeroşi sau semnificativi şi la care testul pentru tuberculoză latentă a fost negativ, tratamentul tuberculostatic trebuie avut în vedere înainte de iniţierea terapiei cu golimumab. De asemenea, utilizarea tratamentului tuberculostatic trebuie avută în vedere înainte de iniţierea terapiei cu golimumab în cazul pacienţilor cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă la care nu poate fi confirmat un tratament adecvat.

Au apărut cazuri de tuberculoză activă la pacienţi aflaţi în timpul tratamentului sau după tratamentul cu golimumab pentru tuberculoză latentă. Pacienţii cărora li se administrează golimumab trebuie să fie atent monitorizaţi pentru semne şi simptome de tuberculoză activă, inclusiv pacienţii cu rezultat negativ pentru tuberculoză latentă, pacienţii aflaţi în timpul tratamentului pentru tuberculoză latentă sau pacienții care au fost trataţi anterior pentru tuberculoză.

Toţi pacienţii trebuie informaţi să se adreseze medicului la apariţia unor semne/simptome sugestive pentru tuberculoză (de exemplu tuse persistentă, caşexie sau scădere ponderală, subfebrilitate) în timpul sau după tratamentul cu golimumab.

Reactivarea hepatitei virale B
Au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienţi purtători cronici ai acestui virus (adică pozitivi pentru antigenul de suprafaţă), trataţi cu un antagonist al TNF, inclusiv cu golimumab. Unele cazuri au fost letale.

Înainte de iniţierea tratamentului cu golimumab, pacienţii trebuie testaţi dacă au infecţie cu virusul hepatitic B (VHB). În cazul pacienţilor care prezintă test pozitiv la infecţia cu VHB, se recomandă consultarea cu un medic cu experiență în tratamentul hepatitei de tip B.

Purtătorii de VHB care necesită tratament cu golimumab trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru descoperirea semnelor şi simptomelor infecţiei active cu VHB pe toată durata tratamentului şi apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia. Nu sunt disponibile date adecvate despre tratamentul pacienţilor purtători de VHB cu antivirale în asociere cu antagonişti de TNF, pentru prevenţia reactivării infecţiei cu VHB. La pacienţii la care se produce reactivarea infecţiei cu VHB, administrarea golimumab trebuie oprită şi trebuie început un tratament antiviral eficace alături de terapie de susţinere adecvată.

Neoplazii şi alte tulburări limfoproliferative
Nu se cunoaşte rolul potenţial al tratamentului cu blocante ale TNF în apariţia unor neoplazii. Pe baza cunoştinţelor actuale, nu poate fi exclusă posibilitatea de apariție a limfoamelor, leucemiei sau a altor neoplazii la pacienţii trataţi cu antagonişti de TNF. Atunci când este luată în considerare administrarea tratamentului cu blocante de TNF la pacienţi cu antecedente de neoplazii sau continuarea tratamentului la pacienţi la care au apărut neoplazii, sunt necesare precauţii speciale.

*Neoplazia la copii şi adolescenţi*
Neoplazii, unele letale, au fost raportate la copii, adolescenţi şi adulţi tineri (cu vârsta de până la 22 de ani) trataţi cu medicamente blocante ale TNF (iniţierea tratamentului la o vârstă ≤ de 18 ani), în perioada ulterioară punerii pe piaţă. Aproximativ jumătate din aceste cazuri au fost limfoame. Alte cazuri au fost reprezentate de diverse neoplazii, inclusiv unele rare asociate de regulă cu imunosupresia. Riscul apariţiei patologiei neoplazice la copii şi adolescenţi trataţi cu medicamente blocante ale TNF nu poate fi exclus.

*Limfom şi leucemie*
În secţiunile controlate ale studiilor clinice efectuate cu toate blocantele TNF, inclusiv golimumab, s-au observat mai multe cazuri de limfoame în rândul pacienţilor cărora li s-a administrat tratament anti-TNF, faţă de cei din grupul de control. În timpul studiilor clinice de fază IIb şi III cu Simponi în PR, APs și SA, incidenţa limfomului în grupul pacienţilor trataţi cu golimumab a fost mai mare decât

cea aşteptată în populaţia generală. Au fost raportate cazuri de leucemie la pacienţii trataţi cu golimumab. Există un risc crescut, cunoscut, de apariţie a limfomului şi leucemiei la pacienţii cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie veche, intens activă, ceea ce complică estimarea riscului.

După punerea pe piață au fost raportate cazuri rare de limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT) la pacienții tratați cu alte blocante TNF (vezi pct. 4.8). Acest tip rar de limfom cu celule T are o evoluție foarte agresivă și este de obicei letal. Majoritatea cazurilor au apărut la adolescenți și adulți tineri de sex masculin, aproape toate la tratament comcomitent cu azatioprină (AZA) sau 6 mercaptopurină (6-MP) pentru boli inflamatorii intestinale. Riscul potențial al asocierii de AZA sau 6 MP și golimumab trebuie să fie analizat cu atenție. Riscul de apariție a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu blocante TNF nu poate fi exclus.

*Alte neoplazii în afară de limfom*
În secţiunile controlate ale studiilor clinice de fază IIb şi III cu Simponi în PR, APs, SA şi CU, incidenţa neoplaziilor altele în afară de limfom (cu excepţia neoplaziei cutanate alta decât melanomul) a fost similară în grupul tratat cu golimumab şi în cel de control.

*Displazia de colon/carcinom*
Nu se știe dacă tratamentul cu golimumab influențează riscul de apariție a displaziei sau cancerului de colon. Toţi pacienţii care prezintă colită ulcerativă cu risc crescut de displazie sau carcinom de colon (de exemplu pacienţi cu colită ulcerativă de durată sau colangită sclerozantă primară) sau care au antecedente de displazie sau carcinom de colon trebuie investigaţi pentru evidenţierea eventualei displazii la intervale regulate înainte de tratament sau pe durata bolii. Această evaluare trebuie să includă colonoscopie și biopsie, în funcţie de recomandările locale. La pacienții cu displazie nou diagnosticată, tratați cu golimumab, trebuie evaluate cu atenție riscurile și beneficiile tratamentului pentru fiecare pacient în parte și trebuie analizat dacă este necesară continuarea tratamentului.

Într-un studiu clinic explorator, care a evaluat utilizarea golimumab la pacienţi cu astm bronşic sever persistent, au fost raportate mai multe neoplazii la pacienţii trataţi cu golimumab comparativ cu pacienţii din grupul de control (vezi pct. 4.8). Semnificaţia acestei descoperiri este necunoscută.

Într-un studiu clinic explorator care a evaluat utilizarea unui alt medicament anti-TNF, infliximab, la pacienţi cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) moderată sau severă, au fost raportate mai multe neoplazii, mai ales la nivelul capului şi gâtului, la pacienţii trataţi cu infliximab comparativ cu cei din grupul de control. Toţi pacienţii fuseseră mari fumători. De aceea, sunt necesare precauţii în cazul pacienţilor cu BPOC trataţi cu un antagonist TNF, dar şi în cazul celor cu risc crescut de neoplazii datorită fumatului.

*Neoplazii cutanate*
Apariția melanomului și a carcinomului cu celule Merkel au fost raportate la pacienții tratați cu medicamente blocante ale TNF, inclusiv golimumab (vezi pct. 4.8). Examinarea periodică a tegumentelor este recomandată în special pentru pacienții cu factori de risc pentru neoplazii cutanate.

Insuficienţa cardiacă congestivă (ICC)
În cazul utilizării blocantelor TNF, inclusiv golimumab, au fost raportate cazuri de agravare a insuficienţei cardiace congestive (ICC) şi cazuri noi de debut a ICC. Unele cazuri au avut o evoluţie letală. Într-un studiu clinic cu un alt antagonist de TNF, au fost observate agravarea insuficienţei cardiace congestive şi creşterea mortalităţii datorate ICC. Golimumab nu a fost studiat la pacienţi cu ICC. Golimumab trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară (clasa I/II NYHA). Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape şi tratamentul cu golimumab trebuie întrerupt la aceia care dezvoltă simptome noi sau agravate de insuficienţă cardiacă (vezi pct. 4.3).

Reacţii neurologice
Utilizarea blocantelor TNF, inclusiv golimumab, s-a asociat cu cazuri noi de debut sau cu exacerbarea simptomelor clinice şi/sau a dovezilor radiologice de afecţiuni demielinizante ale sistemului nervos central, inclusiv scleroză multiplă şi tulburări de demielinizare periferică. La pacienţii cu afecţiuni

demielinizante pre-existente sau cu debut recent, beneficiile şi riscurile tratamentului anti-TNF trebuie evaluate cu grijă înainte de iniţierea tratamentului cu golimumab.
Dacă aceste tulburări apar, trebuie luată în considerare întreruperea administrării golimumab (vezi pct. 4.8).

Intervenții chirurgicale
Datele privind siguranţa obţinute în urma tratamentului cu golimumab la pacienţi cărora li s-a efectuat anterior o intervenţie chirurgicală, inclusiv artroplastie, sunt limitate. Timpul lung de înjumătăţire plasmatică trebuie luat în considerare atunci când este planificată o intervenţie chirurgicală. Un pacient care trebuie operat în timpul tratamentului cu golimumab trebuie monitorizat îndeaproape pentru depistarea infecţiilor şi trebuie luate măsurile adecvate.

Imunosupresie
Există posibilitatea ca blocantele TNF, inclusiv golimumab, să afecteze mecanismele de apărare ale gazdei împotriva infecţiilor şi neoplaziilor, deoarece TNF mediază inflamaţia şi modulează răspunsul imun celular.

Afecțiuni autoimune
Deficitul relativ de $TNF_{\alpha}$ provocat de tratamentul anti-TNF poate duce la iniţierea unui proces autoimun. Dacă un pacient dezvoltă simptome sugestive pentru un sindrom asemănător lupusului după tratamentul cu golimumab şi dacă este pozitiv pentru anticorpi împotriva ADN-ului dublu catenar, tratamentul cu golimumab trebuie oprit (vezi pct. 4.8).

Reacţii hematologice
Au existat raportări de pancitopenie, leucopenie, neutropenie, agranulocitoză, anemie aplastică şi trombocitopenie la pacienţii trataţi cu blocante ale TNF, inclusiv golimumab. Toţi pacienţii trebuie sfătuiţi să solicite imediat îngrijire medicală dacă dezvoltă semne sau simptome sugestive de discrazii sanguine (de exemplu febră persistentă, echimoze, hemoragii, paloare). Întreruperea tratamentului cu golimumab trebuie luată în considerare la pacienţi cu anomalii hematologice semnificative confirmate.

Administrarea în asociere a antagoniştilor TNF şi anakinra
În studiile clinice în care anakinra a fost utilizată în asociere cu un alt blocant al TNF, etanercept, s-au observat infecţii grave şi neutropenie fără să se înregistreze un beneficiu clinic suplimentar. Datorită caracterului evenimentelor adverse observate în timpul acestei terapii asociate, toxicităţi similare se pot înregistra şi în urma asocierii altor blocante ale TNF cu anakinra. Asocierea dintre golimumab şi anakinra nu este recomandată.

Administrarea în asociere a antagoniştilor TNF şi abatacept
În studiile clinice, administrarea concomitentă a antagoniştilor de TNF şi a abatacept s-a asociat cu un risc crescut de infecţii, inclusiv infecţii grave, comparativ cu administrarea antagoniştilor TNF în monoterapie, fără creşterea beneficiilor clinice. Asocierea dintre golimumab şi abatacept nu este recomandată.

Administrarea concomitentă cu alte terapii biologice
Nu există informaţii suficiente cu privire la utilizarea concomitentă a golimumab cu alte terapii biologice utilizate pentru a trata aceleaşi afecţiuni precum golimumab. Utilizarea concomitentă a golimumab cu aceste medicamente biologice nu este recomandată datorită posibilităţii creșterii riscului de infecţie, precum şi alte interacţiuni farmacologice potenţiale.

Administrarea alternativă a medicamentelor biologice MARMB
Se recomandă prudenţă, iar pacienții trebuie să fie monitorizați în continuare când se înlocuieşte un medicament biologic cu altul, deoarece suprapunerea activităţii biologice poate creşte şi mai mult riscul de evenimente adverse, inclusiv infecţie.

Vaccinuri/agenţi infecţioşi terapeutici
Pacienţilor trataţi cu golimumab li se pot administra concomitent vaccinuri, cu excepţia vaccinurilor vii (vezi pct. 4.5 şi 4.6). La pacienţii care primesc tratament anti-TNF, datele disponibile sunt limitate

privind răspunsul imunologic la vaccinare cu vaccinuri vii, sau transmiterea secundară a infecţiei prin vaccinurile vii. Utilizarea de vaccinuri vii poate conduce la infecţii clinice, inclusiv infecţii diseminate.

Utilizarea altor agenţi infecţioşi terapeutici, cum sunt bacterii vii atenuate (de exemplu, instilaţia BCG a vezicii urinare pentru tratamentul cancerului) pot conduce la infecţii clinice, inclusiv infecţii diseminate. Se recomandă ca agenţii infecţioşi terapeutici să nu fie administraţi concomitent cu golimumab.

Reacţii alergice
Din experienţa de după punerea pe piaţă, după administrarea de golimumab au fost raportate reacţii sistemice grave de hipersensibilizare (inclusiv reacţii anafilactice). Unele dintre aceste reacţii au apărut după prima administrare golimumab. Dacă se produce o reacţie anafilactică sau o altă reacţie alergică gravă, administrarea golimumab trebuie oprită imediat şi trebuie iniţiat tratamentul adecvat.

*Sensibilitate la latex*
Capacul protector al acului din stiloul injector (pen) preumplut sau de la seringa preumplută este fabricat din cauciuc natural uscat care conţine latex şi poate provoca reacţii alergice la persoanele sensibile la latex.

Grupe speciale de pacienţi

*Persoane vârstnice (≥ 65 ani)*
În studiile de fază III privind PR, APs, SA şi CU, nu au fost observate diferenţe globale între pacienţii cu vârsta de minim 65 ani trataţi cu golimumab şi cei mai tineri, din punct de vedere al evenimentelor adverse (EA), al evenimentelor adverse grave şi al infecţiilor grave. Totuşi, sunt necesare precauţii în timpul tratamentului persoanelor vârstnice şi trebuie acordată atenţie specială apariţiei infecţiilor. În studiul SpAax-nr nu au fost incluși pacienți cu vârsta de 45 ani și peste.

*Insuficienţă renală şi hepatică*
Nu s-au desfăşurat studii specifice cu golimumab la pacienţi cu insuficienţă renală sau hepatică. Golimumab trebuie utilizat cu precauţie în cazul persoanelor cu afectare a funcţiei hepatice (vezi pct. 4.2).

*Excipienţi cu efect cunoscut*
Sorbitol
Simponi conţine sorbitol (E420). La pacienţi cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la fructoză efectul cumulativ al administrării concomitente de medicamente care conțin sorbitol (sau fructoză) și aportul alimentar de sorbitol (sau fructoză) trebuie luate în considerare (vezi pct 2).

Polisorbat 80
Simponi conține 0,15 mg polisorbat 80 (E433) în fiecare stilou injector (pen) preumplut. Polisorbații pot determina reacții alergice (vezi pct. 2).

Potenţial privind erori de medicaţie
Simponi este înregistrat în concentraţii de 50 mg şi 100 mg pentru administrare subcutanată. Pentru administrarea dozei corecte este important să fie utilizată concentraţia corectă așa cum este indicat în modul de administrare (vezi pct. 4.2). Se recomandă prudenţă la administrarea concentraţiei corecte pentru a se asigura că pacienții nu suferă subdozaj sau supradozaj.

## 4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile.

Utilizarea în asociere cu alte terapii biologice
Utilizarea golimumab în asociere cu alte terapii biologice utilizate pentru a trata aceleaşi afecţiuni ca golimumab, cum ar fi anakinra şi abacept nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Vaccinuri vii/agenţi infecţioşi terapeutici
Vaccinurile vii nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu golimumab (vezi pct. 4.4 şi 4.6).

Agenţii infecţioşi terapeutici nu trebuie administraţi concomitent cu golimumab (vezi pct. 4.4).

Metotrexat
Deşi utilizarea concomitentă a MTX duce la obţinerea unor concentraţii minime la starea de echilibru mai mari de golimumab la pacienţii cu PR, APs sau SA, datele disponibile nu indică necesitatea ajustării dozelor de golimumab sau MTX (vezi pct. 5.2).

## 4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă
Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sa utilizeze metode anticoncepţionale adecvate pentru a preveni sarcina, şi pe care să le continue timp de 6 luni de la ultimul tratament cu golimumab.

Sarcina
Există un număr moderat (aproximativ 400) de sarcini expuse la golimumab colectate prospectiv, care au avut ca rezultat născuți vii cu rezultate cunoscute, care a inclus 220 sarcini expuse în timpul primului trimestru. În cadrul unui studiu populațional desfășurat în Europa de Nord, care a inclus 131 sarcini (și 134 sugari), au existat 6/134 (4,5%) evenimente de anomalii congenitale majore în urma expunerii *in utero* la Simponi față de 599/10823 (5,5%) evenimente pentru terapia sistemică non-biologică comparativ cu 4,6% în cadrul populației generale a studiului. Rapoartele probabilităților ajustate în funcție de factorii de confuzie au fost RP 0,79 (IÎ 95% 0,35-1,81) pentru Simponi față de terapia sistemică non-biologică și respectiv RP 0,95 (IÎ 95% 0,42-2,16) pentru Simponi față de populația generală.

Datorită acţiunii sale de inhibare a TNF, golimumab administrat în timpul sarcinii ar putea afecta răspunsurile imune normale la nou-născut. Studiile la animale nu au evidenţiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, naşterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3). Experiența clinică disponibilă este limitată. Golimumab trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar.

Golimumab traversează placenta. În urma tratamentului cu anticorpi monoclonali blocanţi de TNF în timpul sarcinii, anticorpii au fost detectaţi până la 6 luni în serul sugarilor femeilor la care s-a administrat tratamentul. Prin urmare, aceşti sugari pot prezenta un risc crescut pentru apariţia infecţiilor. Administrarea vaccinurilor vii la copiii expuşi la golimumab pe perioada *in utero* nu este recomandată timp de 6 luni de zile după ultima injecţie de golimumab administrată mamei în timpul sarcinii (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Alăptarea
La om, nu se cunoaşte dacă golimumab se excretă în lapte sau dacă se absoarbe sistemic după ingestie. S-a demonstrat că golimumab trece în lapte la maimuţe şi deoarece imunoglobulinele umane sunt excretate în lapte, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu golimumab şi timp de cel puţin 6 luni după încheierea acestuia.

Fertilitatea
Nu au fost efectuate studii cu golimumab privind fertilitatea la animale. Un studiu privind fertilitatea a fost efectuat la şoareci, utilizând un anticorp analog care inhibă selectiv activitatea funcţională a TNF-α, nu a evidenţiat vreun efect relevant asupra fertilităţii (vezi pct. 5.3).

## 4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Simponi are influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. Cu toate acestea, după administrarea Simponi poate apărea ameţeala (vezi pct. 4.8).

## 4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
În perioada controlată a studiilor pivot pentru PR, APs, SA, SpAax-nr şi CU, cea mai frecventă reacţie adversă (RA) a fost infecţia căilor respiratorii superioare, raportată la 12,6% dintre pacienţii trataţi cu golimumab comparativ cu 11,0% la pacienţii din lotul de control. Cele mai grave RA care au fost raportate pentru golimumab includ infecţii grave (inclusiv sepsis, pneumonie, TBC, infecţii fungice invazive şi oportuniste), afecţiuni demielinizante, reactivare VHB, ICC, procese autoimune (sindrom asemănător lupusului), reacţii hematologice, hipersensibilitate sistemică gravă (inclusiv reacție anafilactică), vasculită, limfom și leucemie (vezi pct. 4.4).

Lista sub formă de tabel a reacţiilor adverse
RA pentru golimumab observate în studiile clinice şi din raportările de după punerea pe piaţă, sunt prezentate în Tabelul 1. În cadrul clasificării pe organe, aparate şi sisteme, RA sunt prezentate conform frecvenţei de apariţie, utilizând următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000); necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

**Tabelul 1**
**Listare tabelară a RA**

| | |
|---|---|
| Infecţii şi infestări | |
| Foarte frecvente: | Infecţii ale căilor respiratorii superioare (rinofaringite, faringite, laringite şi rinite) |
| Frecvente: | Infecţii bacteriene (cum ar fi celulita), infecţii ale căilor respiratorii inferioare (de exemplu pneumonie), infecţii virale (cum ar fi gripa şi herpesul), bronşită, sinuzită, infecţii fungice superficiale, abces |
| Mai puţin frecvente: | Sepsis inclusiv șoc septic, pielonefrită |
| Rare: | Tuberculoză, infecții oportuniste (cum sunt infecții fungice invazive [histoplasmoză, coccidioidomicoză, pneumocistoză], infecții bacteriene, cu micobacterii atipice și cu protozoare) reactivarea hepatitei B, artrită bacteriană, bursită infecțioasă |
| Tumori benigne, maligne şi nespecificate | |
| Mai puţin frecvente: | Neoplasme (de exemplu neoplazii cutanate, carcinom spinocelular şi nev melanocitic) |
| Rare: | Limfom, leucemie, melanom, carcinom cu celule Merkel |
| Frecvenţă necunoscută: | Limfom hepatosplenic cu celule T*, Sarcom Kaposi |
| Tulburări hematologice şi limfatice | |
| Frecvente: | Leucopenie (inclusiv neutropenie), anemie |
| Mai puţin frecvente: | Trombocitopenie, pancitopenie |
| Rare: | Anemie aplastică, agranulocitoză |
| Tulburări ale sistemului imunitar | |
| Frecvente: | Reacţii alergice (bronhospasm, hipersensibilitate, urticare), reacţie pozitivă la autoanticorpi |
| Rare: | Reacţii sistemice severe de hipersensibilizare (inclusiv reacţie anafilactică), vasculită (sistemică), sarcoidoză |
| Tulburări endocrine | |
| Mai puţin frecvente: | Tulburări tiroidiene (de exemplu hipotiroidism, hipertiroidism şi guşă) |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | |
| Mai puţin frecvente: | Creşterea valorilor glucozei sanguine, creşterea valorilor lipidelor |
| Tulburări psihice | |
| Frecvente: | Depresie, insomnie |

| | |
|---|---|
| Tulburări ale sistemului nervos | |
| Frecvente: | Ameţeli, cefalee, parestezii |
| Mai puţin frecvente: | Tulburări de echilibru |
| Rare: | Afecţiuni demielinizante (centrale şi periferice), disgeuzie |
| Tulburări oculare | |
| Mai puţin frecvente: | Tulburări vizuale (de exemplu vedere înceţoşată şi scăderea acuităţii vizuale), conjunctivită, alergii oculare (de exemplu prurit şi iritaţie) |
| Tulburări cardiace | |
| Mai puţin frecvente: | Aritmie, tulburări ischemice ale arterelor coronare |
| Rare: | Insuficienţă cardiacă congestivă (debut nou sau înrăutăţire) |
| Tulburări vasculare | |
| Frecvente: | Hipertensiune arterială |
| Mai puţin frecvente: | Tromboză (de exemplu tromboză venoasă profundă şi aortică), bufeuri |
| Rare: | Fenomen Raynaud |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale | |
| Frecvente: | Astm bronşic şi simptome asociate (de exemplu wheezing şi hiperactivitate bronşică) |
| Mai puţin frecvente: | Boală pulmonară interstiţială |
| Tulburări gastro-intestinale | |
| Frecvente: | Dispepsie, dureri gastro-intestinale şi abdominale, greaţă, tulburări inflamatorii gastro-intestinale (cum sunt gastrită şi colită), stomatită |
| Mai puţin frecvente: | Constipaţie, boală de reflux gastroesofagian |
| Tulburări hepatobiliare | |
| Frecvente: | Valori crescute ale alanin-aminotransferazei, valori crescute ale aspartat-aminotransferazei |
| Mai puţin frecvente: | Colelitiază, tulburări hepatice |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | |
| Frecvente: | Prurit, erupţii cutanate tranzitorii, alopecie, dermatită |
| Mai puţin frecvente: | Reacţii cutanate buloase, psoriazis (debut nou sau agravarea psoriazisului preexistent palmar/plantar şi pustular), urticarie |
| Rare: | Reacţii lichenoide, exfolierea pielii, vasculită (cutanată) |
| Cu frecvenţă necunoscută: | Agravarea simptomelor de dermatomiozită |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | |
| Rare: | Sindrom asemănător lupusului |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare | |
| Rare: | Tulburări ale vezicii biliare, tulburări renale |
| Tulburări ale aparatului genital şi sânului | |
| Mai puţin frecvente: | Afecţiuni ale sânului, tulburări menstruale |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | |
| Frecvente: | Febră, astenie, reacţii la locul de injectare (de exemplu eritem la locul de injectare, urticarie, induraţie, durere, echimoze, prurit, iritaţie şi parestezii), disconfort la nivelul toracelui |
| Rare: | Afectarea procesului de vindecare |
| Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate | |
| Frecvente: | Fracturi osoase |

* Observată în cazul altor blocante ale TNF.

Pe parcursul acestei secțiuni, valoarea mediană a perioadei de urmărire (aproximativ 4 ani) este prezentată, în general, pentru toate utilizările golimumab. Atunci când administrarea golimumab este descrisă în funcție de doză, valoarea mediană a perioadei de urmărire variază (aproximativ 2 ani pentru doza de 50 mg, aproximativ 3 ani pentru doza de 100 mg) deoarece este posibil ca pacienții să fi înlocuit o doză cu cealaltă.

Descrierea anumitor reacţii adverse

*Infecţii*
În perioada controlată a studiilor pivot, infecţia căilor respiratorii superioare a fost cea mai frecventă reacţie adversă raportată la 12,6% dintre pacienţii trataţi cu golimumab (incidenţă la 100 de pacienţi-ani: 60,8; IÎ 95%: 55,0, 67,1), comparativ cu 11,0% dintre pacienţii din grupul de control (incidenţă la 100 de pacienţi-ani: 54,5; IÎ 95%: 46,1, 64,0). În secţiunile controlate şi necontrolate ale studiilor cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 4 ani, incidenţa la 100 de pacienţi-ani a infecţiilor căilor respiratorii superioare a fost de 34,9 evenimente; IÎ 95%: 33,8, 36,0 la pacienţii trataţi cu golimumab.

În perioada controlată a studiilor pivot s-au înregistrat infecţii la 23,0% dintre pacienţii trataţi cu golimumab (incidenţă la 100 pacienţi-ani: 132,0; IÎ 95%: 123,3, 141,1), comparativ cu 20,2% dintre pacienţii din grupul de control (incidenţă la 100 pacienţi-ani: 122,3; IÎ 95%: 109,5, 136,2). În secţiunile controlate şi necontrolate ale studiilor cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 4 ani, incidenţa la 100 de pacienţi-ani a infecţiilor a fost de 81,1 evenimente; IÎ 95%:79,5, 82,8 la pacienţii trataţi cu golimumab.

În perioada controlată a studiilor pentru PR, APs, SA şi SpAax-nr s-au înregistrat infecţii grave la 1,2% dintre pacienţii trataţi cu golimumab şi la 1,2% dintre pacienţii de control. Incidenţa infecţiilor grave la 100 pacienţi-ani de urmărit în perioada controlată a studiilor pentru PR, APs, SA și SpAax-nr a fost de 7,3; IÎ 95%: 4,6, 11,1 la grupul tratat cu golimumab 100 mg, 2,9; IÎ 95%: 1,2, 6,0 la grupul tratat cu golimumab 50 mg şi 3,6; IÎ 95%: 1,5, 7,0 la grupul la care s-a administrat placebo. În perioada controlată a studiilor de inducție cu golimumab pentru CU, s-au înregistrat infecţii grave la 0,8% dintre pacienţii trataţi cu golimumab comparativ cu 1,5% dintre pacienţii din grupul de control. Infecţiile grave observate la pacienţii trataţi cu golimumab au inclus tuberculoza, infecţii bacteriene inclusiv sepsis şi pneumonie, infecţii fungice invazive şi alte infecţii oportuniste. Anumite infecţii au fost letale. În secţiunile controlate şi necontrolate din cadrul studiilor pivot, cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani, s-a observat o incidenţă mai mare a infecţiilor grave, incluzând infecţiile oportuniste şi TBC la pacienţii la care s-a administrat golimumab 100 mg comparativ cu pacienţii la care s-a administrat golimumab 50 mg. Incidenţa la 100 pacienţi-ani a tuturor infecţiilor grave a fost de 4,1; IÎ 95%: 3,6, 4,5, la pacienţii la care s-a administrat golimumab 100 mg şi 2,5; IÎ 95%: 2,0, 3,1 la pacienţii la care s-a administrat golimumab 50 mg.

*Neoplazii*
*Limfom*
Incidenţa limfomului la pacienţii trataţi cu golimumab în timpul studiilor pivot a fost mai mare decât cea aşteptată în populaţia generală. În secţiunile controlate şi necontrolate din cadrul acestor studii clinice, cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani, s-a observat o incidenţă mai mare a limfoamelor la pacienţii la care s-a administrat golimumab 100 mg comparativ cu pacienţii la care s-a administrat golimumab 50 mg. Limfomul a fost diagnosticat la 11 pacienţi (1 în grupul de tratament cu golimumab 50 mg şi 10 în grupul de tratament cu golimumab 100 mg) cu o incidenţă (IÎ 95%) la 100 pacienţi-ani de urmărire de 0,03 (0,00, 0,15) şi 0,13 (0,06, 0,24) evenimente pentru golimumab 50 mg şi respectiv 100 mg şi 0,00 (0,00, 0,57) evenimente pentru placebo. Majoritatea limfoamelor au apărut în studiul GO-AFTER, în care au fost înrolaţi pacienţi care au avut expunere anterioară la agenţi anti-TNF, care au avut durată mai mare a bolii şi care au avut boală mai refractară. (vezi pct. 4.4).

*Alte neoplazii în afară de limfom*
În perioadele controlate ale studiilor pivot, precum şi în aproximativ 4 ani de urmărire, incidenţa neoplaziilor altele în afară de limfom (cu excepţia neoplaziilor cutanate altele în afară de melanom) a

fost similară în grupul tratat cu golimumab şi în grupul de control. Pe parcursul a aproximativ 4 ani de urmărire, incidenţa afecţiunilor maligne non-limfom (cu excepția neoplaziei cutanate alta în afară de melanom) a fost similară cu a populației generale.

În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani, neoplazia cutanată alta în afară de melanom a fost diagnosticată la 5 pacienţi trataţi cu placebo, 10 pacienţi trataţi cu golimumab 50 mg şi 31 pacienţi trataţi cu golimumab 100 mg cu o incidenţă (IÎ 95%) per 100 pacient-ani de urmărire de 0,36 (0,26, 0,49) pentru grupul combinat cu golimumab şi de 0,87 (0,28, 2,04) pentru placebo.

În perioada controlată și necontrolată ale studiilor pivot cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani, neoplaziile în afară de melanom, cancer cutanat de tip non-melanom şi limfom au fost diagnosticate la 5 pacienţi trataţi cu placebo, 21 pacienţi trataţi cu golimumab 50 mg şi 34 pacienţi trataţi cu golimumab 100 mg, cu o incidenţă (IÎ 95%) la 100 pacient-ani de urmărire de 0,48 (0,36, 0,62) pentru grupul combinat cu golimumab şi 0,87 (0,28, 2,04) pentru placebo (vezi pct. 4.4).

*Cazuri raportate în studiile clinice pentru astm bronşic*
Într-un studiu clinic explorator, pacienţilor cu astm sever persistent li s-a administrat o doză de încărcare de golimumab (150% din doza desemnată pentru tratament) subcutanat la săptămâna 0, urmată de golimumab 200 mg, golimumab 100 mg sau golimumab 50 mg la intervale de 4 săptămâni, subcutanat, până la săptămâna 52. S-au raportat 8 neoplazii în grupul de tratament asociat cu golimumab (n = 230) şi nu s-a raportat niciuna în grupul de tratament cu placebo (n = 79). Limfomul a fost raportat în cazul unui pacient, neoplasm cutanat altul în afară de melanom la 2 pacienţi şi alte neoplazii la 5 pacienţi. Nu a existat o agregare specifică a unui anumit tip de malignitate.

În timpul secţiunii controlate cu placebo a studiului, incidenţa (IÎ 95%) tuturor neoplaziilor per 100 pacient-ani de urmărire a fost de 3,19 (1,38, 6,28) în grupul tratat cu golimumab. În acest studiu, incidenţa (IÎ 95%) per 100 pacient-ani de urmărire la subiecţii trataţi cu golimumab a fost 0,40 (0,01, 2,20) pentru limfom, 0,79 (0,10, 2,86) pentru neoplazii cutanate altele în afară de melanom şi 1,99 (0,64, 4,63) pentru alte neoplazii. În cazul subiecţilor trataţi cu placebo, incidenţa (IÎ 95%) per 100 pacient-ani de urmărire a acestor neoplazii a fost de 0,00 (0,00, 2,94). Semnificaţia acestor date este necunoscută.

*Reacţii adverse neurologice*
S-a observat o incidenţă mai mare a demielinizării la pacienţii la care s-a administrat golimumab 100 mg comparativ cu pacienţii la care s-a administrat golimumab 50 mg, în perioadele controlate şi necontrolate ale studiilor pivot cu o perioadă mediană de urmărire de până la 3 ani (vezi pct. 4.4).

*Creşterile valorilor enzimelor hepatice*
În perioada controlată a studiilor pivot pentru PR și APs, creşteri moderate ale valorilor ALT ((> 1 şi < 3 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)) au apărut în proporţii similare la pacienţii trataţi cu golimumab şi cei din grupurile de control din studiile cu PR și APs (între 22,1% şi 27,4% dintre pacienţi); în studiile cu SA și SpAax-nr, creşteri uşoare ale valorilor ALT s-au înregistrat în proporţie mai mare la pacienţii trataţi cu golimumab (26,9%) faţă de cei din grupul de control (10,6%). În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot pentru PR și APs cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 5 ani, incidenţa creşterilor uşoare ale ALT a fost similară la pacienţii trataţi cu golimumab şi la cei din grupul de control, din studiile cu poliartrită reumatoidă şi artrită psoriazică. În perioada controlată a studiilor pivot de inducție cu golimumab pentru CU, au apărut creşteri moderate ale ALT (> 1şi < 3 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)) în proporţii similare la pacienţii trataţi cu golimumab şi cei din grupurile de control (respectiv între 8,0% și 6,9%). În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot pentru CU cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 2 ani, proporția pacienților cu creşteri uşoare ale valorilor ALT a fost de 24,7% la pacienţii cărora li s-a administrat golimumab pe parcursul perioadei de intreținere a studiului CU.

În perioada controlată a studiilor pivot pentru PR şi SA, creşterile valorilor ALT ≥ 5 x LSVN au fost mai puţin frecvente şi s-au înregistrat la mai mulţi pacienţi trataţi cu golimumab (între 0,4% şi 0,9%) faţă de pacienţii din grupul de control (0,0%). Această tendinţă nu s-a observat şi în populaţia cu APs.

În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot pentru PR, APs și SA, cu perioada mediană de aproximativ 5 ani, incidenţa creşterilor valorilor ALT ≥ 5 x LSVN a fost similară atât în grupul tratat cu golimumab cât şi la pacienţii din grupul de control. În general, aceste creşteri au fost asimptomatice, iar anomaliile s-au diminuat sau au dispărut prin continuarea sau întreruperea golimumabului sau prin modificarea medicamentelor administrate concomitent. Nu au fost raportate cazuri în perioadele controlate și necontrolate (de până la 1 an) ale studiului SpAax-nr. În perioadele controlate ale studiilor pivot pentru CU de inducție cu golimumab, creşterile valorilor ALT ≥ 5 x LSVN au apărut în proporţii similare la pacienţii trataţi cu golimumab comparativ cu cei trataţi cu placebo (respectiv între 0,3% și 1,0%). În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot pentru CU cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 2 ani, proporția de pacienți cu creşteri ale valorilor ALT ≥ 5 x LSVN a fost de 0,8% la pacienţii cărora li s-a administrat golimumab pe parcursul perioadei de întreținere a studiului CU.

În timpul studiilor pivot pentru PR, APs, SA și SpAax-nr, un pacient dintr-un studiu pentru PR cu anomalii hepatice preexistente şi căruia i se administrau medicamente ce ar fi putut afecta funcţia ficatului, pe perioada tratamentului cu golimumab a dezvoltat o hepatită icterică neinfecţioasă letală. Rolul golimumabului ca factor agravant sau contributiv nu poate fi exclus.

*Reacţii la locul de injectare*
În perioadele controlate ale studiilor pivot, 5,4% dintre pacienţii trataţi cu golimumab au prezentat reacţii la locul de injectare, comparativ cu 2,0% dintre pacienţii din grupul de control. Prezenţa anticorpilor pentru golimumab poate creşte riscul de a avea reacţii la locul injectării. Majoritatea reacţiilor la locul de injectare au fost uşoare şi moderate, iar cea mai frecventă manifestare a fost eritemul la locul injectării. În general, reacţiile la locul injectării nu au necesitat întreruperea tratamentului cu acest medicament.

În studiile controlate de fază IIb și/sau III pentru PR, APs, SA, SpAax-nr, astm bronşic sever persistent și studiile de fază II/III pentru CU, niciun pacient tratat cu golimumab nu a dezvoltat reacţii anafilactice.

*Anticorpi autoimuni*
În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor pivot, în primul an de urmărire, 3,5% dintre pacienţii trataţi cu golimumab şi 2,3% dintre pacienţii din grupul de control au fost nou diagnosticaţi ca fiind AAN-pozitivi (cu titruri de 1:160 sau mai mari). La pacienţii care iniţial fuseseră anti-ADNdc negativi, apariţia anticorpilor anti-ADN dublu catenar la 1 an de urmărire a fost de 1,1%.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

### 4.9 Supradozaj

Într-un studiu clinic au fost administrate intravenos doze unice de până la 10 mg/kg fără să se înregistreze toxicitate care să determine scăderea dozei. În cazul unui supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat urmărindu-se orice semne sau simptome ale reacţiilor adverse, iar tratamentul simptomatic adecvat trebuie iniţiat cât mai curând.

## 5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: Imonosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF-α), codul ATC: L04AB06

Mecanism de acţiune
Golimumab este un anticorp monoclonal uman care formează cu mare afinitate complexe stabile atât cu forma solubilă cât şi cu cea transmembranară bioactivă a TNF-α uman, împiedicându-l astfel pe acesta să se lege de receptorii specifici.

Efecte farmacodinamice
S-a demonstrat că legarea TNF uman de către golimumab neutralizează expresia moleculei de adeziune E-selectină la suprafaţa celulară, efect indus de către TNF-α. De asemenea, neutralizează expresia moleculei de adeziune pentru celula vasculară (VCAM)-1 şi a moleculei intercelulare de adeziune (ICAM)-1 de către celulele endoteliale umane. *In vitro*, golimumab a inhibat şi secreţia indusă de TNF a interleukinelor (IL)-6, IL-8 şi a factorului de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF) la nivelul celulelor endoteliale umane.

S-a constatat ameliorarea nivelului de proteină C reactivă (PCR) comparativ cu grupurile cu placebo, iar tratamentul cu Simponi a dus la o scădere semnificativă faţă de valorile iniţiale a valorilor serice de IL-6, ICAM-1, matrix-metaloproteinază (MMP)-3 şi a factorului de creştere vascular endotelial (VEGF), comparativ cu tratamentul de control. În plus, valorile de TNF-α au fost scăzute la pacienţii cu poliartrită reumatoidă şi spondilită anchilozantă, iar valorile de IL-8 au fost scăzute la pacienţii cu artrită psoriazică. Aceste modificări s-au observat la prima evaluare (săptămâna 4) după prima administrare a Simponi şi s-au menţinut, în general, până la săptămâna 24.

Eficacitate clinică

*Poliartrită reumatoidă*
Eficacitatea Simponi a fost demonstrată în trei studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, care au inclus peste 1500 pacienţi cu vârste ≥ 18 ani cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, diagnosticată conform criteriilor Colegiului American de Reumatologie (American College of Rheumatology - ACR), cu cel puţin 3 luni înainte de screening. Pacienţii au avut cel puţin 4 articulaţii tumefiate şi 4 articulaţii sensibile. Simponi sau placebo au fost administrate subcutanat la intervale de 4 săptămâni.

GO-FORWARD a evaluat 444 pacienţi cu poliartrită reumatoidă activă în pofida administrării unei doze stabile de metotrexat de cel puţin 15 mg pe săptămână şi care nu fuseseră trataţi anterior cu un medicament anti-TNF. Pacienţii au fost randomizaţi pentru a urma tratament cu placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX sau Simponi 100 mg + placebo. Pacienţii care au urmat tratament cu placebo + MTX, după săptămâna 24 de tratament, au fost schimbaţi pe tratament cu Simponi 50 mg + MTX. La săptămâna 52, pacienţii au fost înrolaţi într-o extensie de studiu deschisă pe termen lung.

GO-AFTER a evaluat 445 pacienţi care fuseseră trataţi anterior cu unul sau mai multe dintre medicamentele anti-TNF adalimumab, etanercept sau infliximab. Pacienţii au fost randomizaţi şi li s-a administrat placebo, Simponi 50 mg sau Simponi 100 mg. Pacienţilor li s-a permis să continue terapia concomitentă cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB), cu MTX, sulfasalazină (SSZ) şi/sau hidroxiclorochină (HCC) pe parcursul studiului. Motivele declarate de întrerupere a terapiilor anterioare anti-TNF au fost lipsa de eficacitate (58%), intoleranţa (13%) şi/sau alte motive fără legătură cu siguranţa sau eficacitatea (29% majoritatea din motive financiare).

GO-BEFORE a evaluat 637 pacienţi cu PR activă cărora nu li s-a administrat anterior MTX şi care nu au fost trataţi anterior cu vreun medicament anti-TNF. Pacienţii au fost randomizaţi şi li s-a administrat placebo + MTX, Simponi 50 mg +MTX, Simponi 100 mg + MTX sau Simponi 100 mg + placebo. La săptămâna 52, pacienţii au intrat într-o extensie deschisă pe termen lung a studiului, în care pacienţii cărora li s-a administrat placebo + MTX şi care au prezentat cel puţin 1 articulaţie sensibilă sau tumefiată, au fost redistribuiți pentru a li se administra Simponi 50 mg + MTX.

Criteriile finale de evaluare principale (combinate) în GO-FORWARD au fost reprezentate de procentul de pacienţi la care s-a obţinut răspunsul ACR 20 la săptămâna 14 şi îmbunătăţirea faţă de starea iniţială a Chestionarului de Evaluare a Sănătăţii (HAQ) la săptămâna 24. În GO-AFTER,

criteriul final de evaluare principal a fost procentul de pacienţi la care s-a obţinut răspunsul ACR 20 la săptămâna 14. În GO-BEFORE, criteriile asociate finale de evaluare principale au fost procentul de pacienţi la care s-a obţinut răspunsul ACR 50 la săptămâna 24 şi modificarea faţă de starea iniţială a scorului van der Heijde modificat Sharp (vdH-S) la săptămâna 52. Pe lângă obiectivul(ele) principal(e), s-au efectuat evaluări suplimentare ale impactului pe care l-a avut tratamentul cu Simponi asupra semnelor şi simptomelor artritei, răspunsului radiologic, funcţiei fizice şi asupra calităţii vieţii legate de starea de sănătate.

În general, nu s-au observat diferenţe semnificative în măsurătorile de eficacitate între schemele terapeutice cu Simponi 50 mg şi cele cu 100 mg, administrate în asociere cu metotrexat, în cursul săptămânii 104 în studiile GO-FORWARD și GO-BEFORE şi în cursul săptămânii 24 în studiul GO-AFTER. Conform design-ului în fiecare studiu de artrită reumatoidă, este posibil ca pacienții înrolați în extensia de studiu pe termen lung să fi schimbat dozele de Simponi 50 mg cu cele de 100 mg la cererea medicului.

*Semne şi simptome*
Rezultatele cheie ale ACR pentru doza de Simponi 50 mg la săptămânile 14, 24 şi 52 pentru GO-FORWARD, GO-AFTER şi GO-BEFORE, sunt reprezentate în Tabelul 2 şi sunt descrise mai jos. Răspunsurile au fost observate la prima evaluare (săptămâna 4) după administrarea iniţială a Simponi.

În GO-FORWARD, dintre 89 de subiecţi randomizaţi să utilizeze tratament cu Simponi 50 mg + MTX, 48 au continuat să utilizeze acest tratament la săptămâna 104. Dintre aceştia, 40, 33 şi 24 de pacienţi au avut răspunsuri ACR 20,50, respectiv 70 la săptămâna 104. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu și trataţi cu Simponi au fost observate rate similare de răspunsuri ACR 20,50,70 din săptămâna 104 până la săptămâna 256.

În GO-AFTER, procentul de pacienţi la care s-a obţinut un răspuns ACR 20 a fost mai mare în grupul tratat cu Simponi faţă de cel la care s-a administrat placebo, indiferent de motivul raportat de întrerupere a terapiei anterioare cu medicamente anti-TNF.

**Tabelul 2**
**Rezultatele cheie de eficacitate din secţiunile controlate ale GO-FORWARD, GO-AFTER şi GO-BEFORE**

| | GO-FORWARD Poliartrită reumatoidă activă în pofida administrării MTX | | GO-AFTER Poliartrită reumatoidă activă, tratată anterior cu unul sau mai multe medicamente anti-TNF | | GO-BEFORE Poliartrită reumatoidă activă cărora nu li s-a administrat anterior MTX | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo + MTX | Simponi 50 mg + MTX | Placebo | Simponi 50 mg | Placebo + MTX | Simponi 50 mg + MTX |
| N[a] | 133 | 89 | 150 | 147 | 160 | 159 |
| **Pacienţi care au răspuns la tratament, % dintre pacienţi** | | | | | | |
| **ACR 20** | | | | | | |
| Săptămâna 14 | 33% | 55%* | 18% | 35%* | NA | NA |
| Săptămâna 24 | 28% | 60%* | 16% | 31% p = 0,002 | 49% | 62% |
| Săptămâna 52 | NA | NA | NA | NA | 52% | 60% |
| **ACR 50** | | | | | | |
| Săptămâna 14 | 10% | 35%* | 7% | 15% p = 0,021 | NA | NA |
| Săptămâna 24 | 14% | 37%* | 4% | 16%* | **29%** | **40%** |
| Săptămâna 52 | NA | NA | NA | NA | 36% | 42% |
| **ACR 70** | | | | | | |
| Săptămâna 14 | 4% | 14% p = 0,008 | 2% | 10% p = 0,005 | NA | NA |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Săptămâna 24 | 5% | 20%* | 2% | 9% p = 0,009 | 16% | 24% |
| Săptămâna 52 | NA | NA | NA | NA | 22% | 28% |

[a] N reflectă pacienţii randomizaţi; numărul real de pacienţi care au putut fi evaluaţi pentru fiecare criteriu final de evaluare poate varia în funcţie de momentul evaluării.

* $p \leq 0,001$

NA: Nu este cazul („Not Applicable")

În GO-BEFORE, analiza principală a pacienţilor cu poliartrită reumatoidă grad de severitate moderat spre sever (pentru ACR 50 la grupurile cu asociere Simponi 50 şi 100 mg + MTX vs. MTX în monoterapie) nu a evidenţiat diferenţe semnificativ statistic la săptămâna 24 (p = 0,053). La săptămâna 52 în cadrul întregii populaţii studiate, procentul de pacienţi din grupul Simponi 50 mg + MTX care a obţinut răspuns ACR a fost per total mai mare, dar nu cu diferenţă semnificativă în comparaţie cu cei la care s-a administrat MTX în monoterapie (vezi Tabelul 2). Analize suplimentare au fost efectuate la subgrupe reprezentative pentru populaţia selecţionată de pacienţi cu PAR severă, activă şi progresivă. La nivel global, un efect mai însemnat a fost demonstrat la Simponi 50 mg + MTX versus MTX în monoterapie la populaţia indicată, comparativ cu toată populaţia studiată.

În studiile GO-FORWARD şi GO-AFTER, au fost observate răspunsuri semnificative statistic şi cu relevanţă clinică pe Scala Activităţii Bolii (SAB) 28, la fiecare moment pre-specificat, la săptămâna 14 şi săptămâna 24 ($p \leq 0,001$). Dintre pacienţii care au rămas cu tratamentul cu Simponi la care au fost randomizaţi la începutul studiului, răspunsurile SAB28 s-au menţinut până la săptămâna 104. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu şi trataţi cu Simponi, răspunsurile SAB28 au fost similare din săptămâna 104 până la săptămâna 256.

În GO-BEFORE, a fost urmărit răspunsul clinic major, definit ca menţinerea unui răspuns ACR 70 pentru o perioadă continuă de peste 6 luni. La săptămâna 52, 15% dintre pacienţii din grupul tratat cu Simponi 50 mg + MTX au obţinut un răspuns clinic major comparativ cu 7% dintre pacienţii din grupul la care s-a administrat placebo + MTX (p = 0,018). Dintre 159 de pacienţi randomizaţi pentru Simponi 50 mg + MTX, 96 au continuat tratamentul la săptămâna 104. Dintre aceştia, 85, 66, şi 53 de pacienţi au avut răspuns ACR 20/50/70 la săptămâna 104. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu şi trataţi cu Simponi au fost observate rate similare de răspunsuri ACR 20/50/70 din săptămâna 104 până la săptămâna 256.

*Evaluarea răspunsului prin examinarea radiografică*

În GO-BEFORE modificarea de la starea iniţială a scorului vdH-S, un scor compozit al leziunilor care măsoară prin examinare radiografică numărul şi mărimea eroziunilor articulare şi gradul de îngustare a spaţiului articular de la nivelul mâinilor/încheieturilor şi picioarelor, a fost utilizată pentru evaluarea gradului de distrugere structurală. În Tabelul 3 sunt prezentate rezultatele cheie ale dozei Simponi 50 mg la săptămâna 52.

Numărul pacienţilor care nu au prezentat eroziuni noi sau la care modificarea faţă de starea iniţială a scorului vdH-S total ≤ 0, a fost semnificativ mai mare la grupul de tratament cu Simponi faţă de cel din grupul de control (p = 0,003). Rezultatele radiografice observate la săptămâna 52 s-au menţinut pe întreaga perioadă până la săptămâna 104. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu şi trataţi cu Simponi, efectele radiologice au fost similare din săptămâna 104 până la săptămâna 256.

**Tabelul 3**
**Modificările medii (DS) radiografice faţă de starea iniţială a scorului vdH-S total la săptămâna 52 la întreaga populaţie studiată în GO-BEFORE**

| | **Placebo + MTX** | **Simponi 50 mg + MTX** |
|---|---|---|
| N [a] | **160** | **159** |
| **Scor total** | | |
| Starea iniţială | 19,7 (35,4) | 18,7 (32,4) |
| Modificare faţă de starea iniţială | 1,4 (4,6) | 0,7 (5,2)* |

| | | |
|---|---|---|
| **Scor de erosiune** | | |
| Starea iniţială | 11,3 (18,6) | 10,8 (17,4) |
| Modificare faţă de starea iniţială | 0,7 (2,8) | 0,5 (2,1) |
| **Scor JSN** | | |
| Starea iniţială | 8,4 (17,8) | 7,9 (16,1) |
| Modificare faţă de starea iniţială | 0,6 (2,3) | 0,2 (2,0)** |

[a] N reflectă pacienţii randomizaţi
* p = 0,015
** p = 0,044

*Funcţia fizică şi calitatea vieţii legată de starea de sănătate*
Funcţia fizică şi incapacitatea au fost evaluate ca fiind criterii finale de evaluare separate în GO-FORWARD şi GO-AFTER cu ajutorul indicelui de incapacitate din HAQ DI. În aceste studii, Simponi a demonstrat o ameliorare semnificativă din punct de vedere clinic şi statistic în HAQ DI faţă de starea iniţială, comparativ cu grupul de control, la săptămâna 24. Dintre pacienţii care au menţinut tratamentul cu Simponi la care au fost randomizaţi la începutul studiului, ameliorarea în HAQ DI s-a menţinut până la săptămâna 104. În rândul pacienţilor rămași în studiu și trataţi cu Simponi, ameliorarea în HAQ DI a fost similară din săptămâna 104 până la săptămâna 256.

În GO-FORWARD, s-au demonstrat ameliorări semnificative clinic şi statistic în calitatea vieţii legate de starea de sănătate, măsurată prin componenta fizică a scorului SF-36 al pacienţilor trataţi cu Simponi, comparativ cu placebo, la săptămâna 24. Dintre pacienţii care au rămas cu tratamentul cu Simponi la care au fost randomizaţi la începutul studiului, ameliorarea componentei fizice a scorului SF-36 s-a menţinut până la săptămâna 104. În rândul pacienţilor rămași în studiu și trataţi cu Simponi, ameliorarea componentei fizice a scorului SF-36 a fost similară din săptămâna 104 până la săptămâna 256. În GO-FORWARD şi GO-AFTER, s-au observat ameliorări semnificative statistic ale oboselii, măsurată prin evaluarea funcţională de pe scala de terapie a oboselii în bolile cronice (FACIT-F).

*Artrită psoriazică*
Siguranţa şi eficacitatea Simponi au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (GO-REVEAL) la 405 pacienţi adulţi cu artrită psoriazică activă (≥ 3 articulaţii tumefiate şi ≥ 3 articulaţii sensibile) în pofida terapiei cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau cu MARMB. Pacienţii din acest studiu erau diagnosticaţi cu artrită psoriazică de cel puţin 6 luni şi aveau cel puţin boală psoriazică uşoară. Au fost înrolaţi pacienţi aparţinând fiecărui subtip de artrită psoriazică, inclusiv cu artrită poliarticulară fără noduli reumatoizi (43%), artrită periferică asimetrică (30%), artrită distală a articulaţiilor interfalangiene (15%), spondilită cu artrită periferică (11%) şi artrită mutilantă (1%). Nu au fost permise tratamente anterioare cu un anti-TNF. Simponi sau placebo au fost administrate subcutanat la intervale de 4 săptămâni. Pacienţii au fost randomizaţi şi li s-a administrat placebo, Simponi 50 mg sau Simponi 100 mg. La pacienţii cărora li s-a administrat placebo, s-a modificat tratamentul administrându-se Simponi 50 mg după săptămâna 24. Pacienţii au intrat într-o extensie de tip deschis pe termen lung la săptămâna 52. Aproximativ 48% dintre pacienţi au continuat tratamentul cu doze stabile de metotrexat (≤ 25 mg pe săptămână). Criteriile finale de evaluare principale asociate au fost reprezentate de procentul de pacienţi la care s-a obţinut un răspuns ACR 20 la săptămâna 14 şi modificarea faţă de valoarea iniţială a scorului vdH-S total modificat pentru APs la săptămâna 24.

În general, nu s-au observat diferenţe semnificative din punct de vedere clinic în măsurătorile de eficacitate între grupurile cu Simponi în doză de 50 mg şi 100 mg în cursul săptămânii 104. Conform design-ului studiului, este posibil ca pacienții înrolați în extensia de studiu pe termen lung să fi schimbat dozele de Simponi de 50 mg cu cele de 100 mg conform deciziei medicului.

*Semne şi simptome*
Rezultatele cheie pentru doza de 50 mg la săptămânile 14 şi 24 sunt prezentate în Tabelul 4 şi sunt descrise mai jos.

**Tabelul 4**
**Rezultatele cheie de eficacitate din GO-REVEAL**

| | Placebo | Simponi 50 mg* |
|---|---|---|
| N[a] | 113 | 146 |
| **Pacienţi care au răspuns la tratament, % dintre pacienţi** | | |
| **ACR 20** | | |
| Săptămâna 14 | **9%** | **51%** |
| Săptămâna 24 | 12% | 52% |
| **ACR 50** | | |
| Săptămâna 14 | 2% | 30% |
| Săptămâna 24 | 4% | 32% |
| **ACR 70** | | |
| Săptămâna 14 | 1% | 12% |
| Săptămâna 24 | 1% | 19% |
| **PASI[b] 75[c]** | | |
| Săptămâna 14 | 3% | 40% |
| Săptămâna 24 | 1% | 56% |

* $p < 0,05$ pentru toate comparaţiile;

[a] N reflectă pacienţii randomizaţi; numărul real de pacienţi care au putut fi evaluaţi pentru fiecare criteriu final de evaluare poate varia în funcţie de momentul evaluării

[b] *Indicele de suprafaţă şi severitate ale psoriazisului*

[c] Bazat pe subgrupul de pacienţi cu ≥ 3% afectare iniţială a BSA, 79 pacienţi (69,9%) în grupul cu placebo şi 109 (74,3%) în grupul cu Simponi 50 mg.

Răspunsurile au fost observate la prima evaluare (săptămâna 4) după administrarea iniţială a Simponi. Răspunsuri ACR 20 similare la săptămâna 14 s-au observat la pacienţii subtipuri ale APs cu artrită poliarticulară fără noduli reumatoizi şi la cei cu artrită periferică asimetrică. Numărul de pacienţi cu alte subtipuri de artrită psoriazică a fost prea mic pentru a permite evaluări ale semnificaţiei. Răspunsurile observate în grupurile tratate cu Simponi au fost similare indiferent dacă pacienţilor li s-a administrat sau nu metotrexat concomitent. Dintre cei 146 pacienţi randomizaţi la Simponi 50 mg, 70 au mai rămas pe acest tratament la săptămâna 104. Dintre aceşti 70 pacienţi, 64, 46 şi respectiv 31 pacienţi au avut un răspuns ACR 20/50/70. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu şi trataţi cu Simponi au fost observate rate similare de răspunsuri ACR 20/50/70 din săptămâna 104 până la săptămâna 256.

De asemenea, s-au observat răspunsuri semnificative statistic în DAS28 la săptămânile 14 şi 24 ($p < 0,05$).

La săptămâna 24, în cazul pacienţilor trataţi cu Simponi, s-au constatat îmbunătăţiri ale parametrilor de activitate periferică tipice pentru artrita psoriazică (de exemplu numărul articulaţiilor tumefiate, numărul articulaţiilor dureroase/sensibile, dactilita şi entezita). Tratamentul cu Simponi a determinat o îmbunătăţire semnificativă a funcţiei fizice evaluate prin HAQ DI, precum şi la îmbunătăţiri semnificative ale calităţii vieţii legate de starea de sănătate, determinată prin componentele fizice şi mentale ale scorurilor SF-36. Dintre pacienţii care au rămas pe tratamentul cu Simponi, tratament la care au fost randomizaţi la începutul studiului, răspunsurile DAS28 şi HAQ DI s-au menţinut până la săptămâna 104. În rândul pacienţilor rămaşi în studiu şi trataţi cu Simponi, răspunsurile DAS28 şi HAQ DI au fost similare din săptămâna 104 până la săptămâna 256.

*Evaluarea răspunsului prin examinarea radiografică*
Afectarea structurală atât la nivelul mâinilor cât şi la nivelul picioarelor a fost evaluată radiografic prin modificarea faţă de valoarea iniţială în scorul vdH-S, modificat pentru APs prin adăugarea articulaţiilor interfalangiene distale ale mâinii (AIFD).

Tratamentul cu Simponi 50 mg scade rata de progresie a afectării articulaţiei distale comparativ cu tratamentul cu placebo la săptămâna 24 fiind măsurată ca modificarea faţă de valoarea iniţială în

Scorul total vdH-S modificat (media ± scorul DS a fost 0,27 ± 1,3 la grupul placebo comparativ cu -0,16 ± 1,3 la grupul Simponi; p = 0,011). Dintre cei 146 pacienţi care au fost randomizaţi la Simponi 50 mg, la 126 pacienți au fost disponibile imagini radiografice la săptămâna 52, dintre care 77% nu au prezentat nicio progresie comparativ cu imaginile inițiale. La săptămâna 104, au fost disponibile imagini radiografice pentru 114 pacienţi, şi 77% nu au prezentat nicio progresie faţă de imaginile inițiale. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu Simponi, au fost observate rate similare ale pacienților care nu au prezentat niciun progres de la valoarea inițială din săptămâna 104 până la săptămâna 256.

*Spondilartrită axială*
*Spondilită anchilozantă*
Siguranţa şi eficacitatea Simponi au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (GO-RAISE) la 356 pacienţi adulţi cu spondilită anchilozantă activă (definită printr-un Indice Bath de Activitate a Spondilitei Anchilozante (BASDAI) ≥ 4 şi un VAS pentru dorsalgia totală ≥ 4, pe o scală între 0 şi 10 cm). Pacienţii înrolaţi în acest studiu au prezentat boală activă în pofida tratamentului anterior sau actual cu AINS sau MARMB şi nu li s-a administrat anterior tratament anti-TNF. Simponi sau placebo au fost administrate subcutanat la intervale de 4 săptămâni. Pacienţii au fost randomizaţi şi li s-a administrat placebo, Simponi 50 mg şi Simponi 100 mg şi li s-a permis să continue tratamentul concomitent cu MARMB (MTX, SSZ şi/sau HCC). Criteriul final de evaluare principal a fost reprezentat de procentul de pacienţi care au obţinut un răspuns ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group) 20 la săptămâna 14. Datele de eficacitate controlate cu placebo au fost recoltate şi analizate până la săptămâna 24.

Rezultatele cheie pentru doza de 50 mg sunt prezentate în Tabelul 5 şi sunt descrise mai jos. În general, nu s-au observat diferenţe semnificative clinic între măsurătorile de eficacitate din grupurile tratate cu Simponi 50 mg şi 100 mg până la săptămâna 24. Conform design-ului studiului, este posibil ca pacienții înrolați în extensia de studiu pe termen lung să fi schimbat dozele de Simponi de 50 mg cu cele de 100 mg conform deciziei medicului.

**Tabelul 5**
**Rezultatele cheie de eficacitate din GO-RAISE.**

| | Placebo | Simponi 50 mg* |
|---|---|---|
| N[a] | 78 | 138 |
| **Pacienţi care au răspuns la tratament, % dintre pacienţi** | | |
| **ASAS 20** | | |
| Săptămâna 14 | **22%** | **59%** |
| Săptămâna 24 | 23% | 56% |
| **ASAS 40** | | |
| Săptămâna 14 | 15% | 45% |
| Săptămâna 24 | 15% | 44% |
| **ASAS 5/6** | | |
| Săptămâna 14 | 8% | 50% |
| Săptămâna 24 | 13% | 49% |

* p ≤ 0,001 pentru toate comparaţiile
[a] N reflectă pacienţii randomizaţi; numărul real de pacienţi care au putut fi evaluaţi pentru fiecare criteriu final de evaluare pot varia în funcție de momentul de evaluare

În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu Simponi, proporția pacienților care au obținut un răspuns ASAS 20 și ASAS 40 a fost similară din săptămâna 24 până la săptămâna 256.

De asemenea, s-au observat răspunsuri semnificative statistice în BASDAI 50, 70 şi 90 (p ≤ 0,017), la săptămânile 14 şi 24. Ameliorări ale măsurătorilor cheie ale activităţii bolii au fost observate la prima evaluare (săptămâna 4) după administrarea inițială a Simponi şi s-au menţinut până la săptămâna 24. În rândul pacienților rămași în studiu și tratați cu Simponi au fost observate rate similare ale modificărilor față de valoarea de bază în BASDAI din săptămâna 24 până la săptămâna 256. S-au înregistrat rezultate consecvente de eficacitate indiferent de utilizarea medicamentelor antireumatice

modificatoare ale bolii (MTX, sulfasalazină şi/sau hidroxiclorochină), de statusul antigenului HLA-B27 sau de valorile iniţiale ale PCR, conform răspunsurilor ASAS 20 la săptămâna 14.

Tratamentul cu Simponi a determinat îmbunătăţiri semnificative ale funcţiei fizice aşa cum a rezultat din modificările faţă de valorile de bază ale Indicelui Bath Funcţional al Spondilitei Anchilozante [BASFI] la săptămânile 14 şi 24.Calitatea vieţii legată de starea de sănătate, conform componentei fizice a scorului SF-36 a fost, de asemenea, ameliorată semnificativ la săptămânile 14 şi 24. În rândul pacienţilor rămași în studiu și trataţi cu Simponi îmbunătăţirea stării fizice și calității vieţii legată de starea de sănătate au fost similare din săptămâna 24 până la săptămâna 256.

*Spondilartrită axială non-radiografică*

GO-AHEAD

Siguranţa şi eficacitatea Simponi au fost evaluate într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat (GO-AHEAD) la 197 pacienţi adulţi cu SpAax-nr activă severă (definiți ca acei pacienți care au întrunit criteriile de clasificare ale spondilartritei axiale ASAS, dar nu au întrunit criteriile modificate New York pentru SA). Pacienții înrolați în acest studiu au avut boală activă (definită printr-un indice BASDAI ≥ 4 și printr-o Scală Vizuală Analogă (SVA) pentru dorsalgia totală ≥ 4, fiecare pe o scală de la 0-10 cm), în pofida tratamentului actual sau anterior cu AINS și nu au fost tratați anterior cu niciun medicament biologic, inclusiv tratament anti-TNF. Pacienții au fost randomizați aleatoriu să li se administreze placebo sau Simponi 50 mg subcutanat la intervale de 4 săptămâni. La săptămâna 16, pacienții au fost incluși într-o extensie deschisă în care tuturor pacienților li s-a administrat Simponi 50 mg subcutanat, la fiecare 4 săptămâni, până la săptămâna 48, cu evaluări ale eficacității efectuate până la săptămâna 52 și monitorizare a siguranței până la săptămâna 60. Aproximativ 93% dintre pacienții cărora li s-a administrat Simponi la începutul extensiei deschise (săptămâna 16) au continuat tratamentul până la finalizarea studiului (săptămâna 52). Analizele au fost efectuate atât la grupul cu toți pacienții tratați (TT, N = 197), cât și la grupul de pacienți cu semne obiective ale inflamației (SOI, N = 158, definite prin valori crescute ale PCR și/sau dovezi inițiale de sacroiliită la RMN). Datele privind eficacitatea din studiul placebo controlat au fost colectate și analizate până la săptămâna 16. Criteriul final de evaluare principal a fost proporția de pacienți care au realizat un răspuns ASAS 20 la săptămâna 16. Rezultatele cheie sunt prezentate în Tabelul 6 și sunt descrise mai jos.

**Tabelul 6**
**Rezultatele cheie privind eficacitatea din GO-AHEAD la săptămâna 16**

| **Ameliorări ale semnelor și simptomelor** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Grupul cu toți pacienții tratați (TT) | | Grupul de pacienți cu semne obiective ale inflamației (SOI) | |
| | Placebo | Simponi 50 mg | Placebo | Simponi 50 mg |
| N[a] | 100 | 97 | 80 | 78 |
| **Respondenți, % de pacienți** | | | | |
| ASAS 20 | 40% | 71%** | 38% | 77%** |
| ASAS 40 | 23% | 57%** | 23% | 60%** |
| ASAS 5/6 | 23% | 54%** | 23% | 63%** |
| ASAS Remisiune parțială | 18% | 33%* | 19% | 35%* |
| ASDAS-C[b] < 1,3 | 13% | 33%* | 16% | 35%* |
| BASDAI 50 | 30% | 58%** | 29% | 59%** |

| Inhibarea inflamației articulațiilor sacroiliace (SI) măsurată prin RMN | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo | Simponi 50 mg | Placebo | Simponi 50 mg |
| N[c] | 87 | 74 | 69 | 61 |
| Modificarea medie a scorului SPARCC[d] pentru articulația sacroiliacă, măsurat prin RMN | -0,9 | -5,3** | -1,2 | -6,4** |

[a] N reflectă pacienții randomizați și tratați

[b] Scorul de activitate în spondilita anchilozantă pe baza valorilor Proteinei C reactive (TT-Placebo, N = 90; TT-Simponi 50 mg, N = 88; SOI-Placebo, N = 71; SOI-Simponi 50 mg, N = 71)

[c] N reflectă numărul de pacienți cu date RMN inițiale și la săptămâna 16

[d] SPARCC (Consorțiul pentru cercetarea spondilartritei din Canada)

** p < 0,0001 pentru comparări Simponi *vs* placebo

* p < 0,05 pentru comparări Simponi *vs* placebo

La săptămâna 16 au fost demonstrate ameliorări semnificative statistic ale semnelor și simptomelor SpAax-nr active severe la pacienții tratați cu Simponi 50 mg comparativ cu placebo (Tabelul 6). Ameliorările au fost observate la prima evaluare (săptămâna 4) după administrarea inițială a Simponi. Scorul SPARCC măsurat prin RMN a indicat reduceri semnificative statistic ale inflamației articulației SI la săptămâna 16 la pacienții tratați cu Simponi 50 mg comparativ cu placebo (Tabelul 6). Durerea evaluată prin SVA pentru Dorsalgia Totală și Dorsalgia Nocturnă și activitatea afecțiunii măsurată prin ASDAS-C au indicat, de asemenea, o ameliorare semnificativă statistic de la momentul inițial până la săptămâna 16 la pacienții tratați cu Simponi 50 mg comparativ cu placebo (p < 0,0001).

Ameliorări semnificative statistic ale mobilității coloanei vertebrale evaluate prin indicele BASMI (Indicele Bath de Activitate a Bolii pentru Spondilita Anchilozantă) și ale funcției fizice evaluate prin indicele BASFI au fost demonstrate la pacienții tratați cu Simponi 50 mg în comparație cu pacienții tratați cu placebo (p < 0,0001). Pacienții tratați cu Simponi au prezentat semnificativ mai multe îmbunătățiri ale calitatății vieții în funcție de starea de sănătate, evaluată prin ASQoL, EQ-5D și componentele fizice și mentale din SF-36 și au prezentat semnificativ mai multe îmbunătățiri ale productivității, evaluată prin reduceri mai mari ale afectării generale a capacității de muncă și ale deprecierii activității, evaluată prin chestionarul WPAI, decât pacienții cărora li s-a administrat placebo.

La săptămâna 16, pentru toate criteriile finale de evaluare descrise mai sus au fost demonstrate, de asemenea, rezultate semnificative statistic pentru pacienții cu SOI.

În ambele grupuri de pacienți, TT și SOI, ameliorarea semnelor și simptomelor, mobilitatea coloanei vertebrale, funcția fizică, calitatea vieții și productivitatea, observate la săptămâna 16 în rândul pacienților tratați cu Simponi 50 mg, s-au menținut în rândul celor rămași în studiu la săptămâna 52.

GO-BACK

Eficacitatea și siguranța continuării tratamentului cu golimumab (frecvența de administrare completă sau redusă) comparativ cu întreruperea tratamentului au fost evaluate la pacienți adulți (cu vârsta de 18-45 ani) cu SpAax-nr activă, care au demonstrat remisiune susținută pe parcursul a 10 luni de tratament lunar deschis cu Simponi (GO-BACK). Pacienții eligibili (care au obținut un răspuns clinic până în luna 4 și un status inactiv al afecțiunii (ASDAS < 1,3) atât în luna 7 cât și în luna 10), care au intrat în faza de întrerupere în regim dublu-orb, au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu administrare lunară a Simponi (schemă de tratament completă, N = 63), cu administrare la interval de 2 luni a Simponi (schemă de tratament redusă, N = 63) sau administare lunară de placebo (întreruperea tratamentului, N = 62) timp de până la aproximativ 12 luni.

Criteriul final de evaluare principal de eficacitate a fost proporția pacienților fără un episod acut al activității afecțiunii. Pacienții care au suferit un episod acut, adică, au avut ASDAS colectat în cadrul a 2 evaluări consecutive, care ambele au evidențiat fie un scor absolut ≥ 2,1 fie o creștere după

întrerupere de ≥ 1,1 comparativ cu luna 10 (sfârșitul perioadei deschise), au reinițiat administrarea lunară de Simponi în cadrul unei faze deschise de reîncepere a tratamentului pentru a caracteriza răspunsul clinic.

*Răspunsul clinic după întreruperea tratamentului dublu-orb*
Dintre cei 188 pacienți cu afecțiune inactivă cărora li s-a administrat cel puțin o doză de tratament dublu-orb, o proporție semnificativ (p < 0,001) mai mare de pacienți nu au prezentat un episod acut al afecțiunii atunci când au continuat tratamentul cu Simponi fie cu schema completă (84,1%), fie cu schema redusă (68,3%), comparativ cu cei care au întrerupt tratamentul (33,9%) (Tabelul 7).

**Tabelul 7**
**Analiza proporției participanților fără un episod acut[a]**
**Populația din cadrul setului complet de analiză (perioada 2 – dublu-orb)**

| | | | Diferența în % vs placebo | |
|---|---|---|---|---|
| **Tratament** | **n/N** | **%** | **Estimat (IÎ 95%)[b]** | **Valoarea p[b]** |
| GLM s.c. QMT | 53/63 | 84,1 | 50,2 (34,1; 63,6) | < 0,001 |
| GLM s.c. Q2MT | 43/63 | 68,3 | 34,4 (17,0; 49,7) | < 0,001 |
| Placebo | 21/62 | 33,9 | | |

Setul complet de analiză include toți participanții randomizați care au obținut status inactiv al afecțiunii în cadrul perioadei 1 și cărora li s-a administrat cel puțin o doză de tratament orb de studiu.

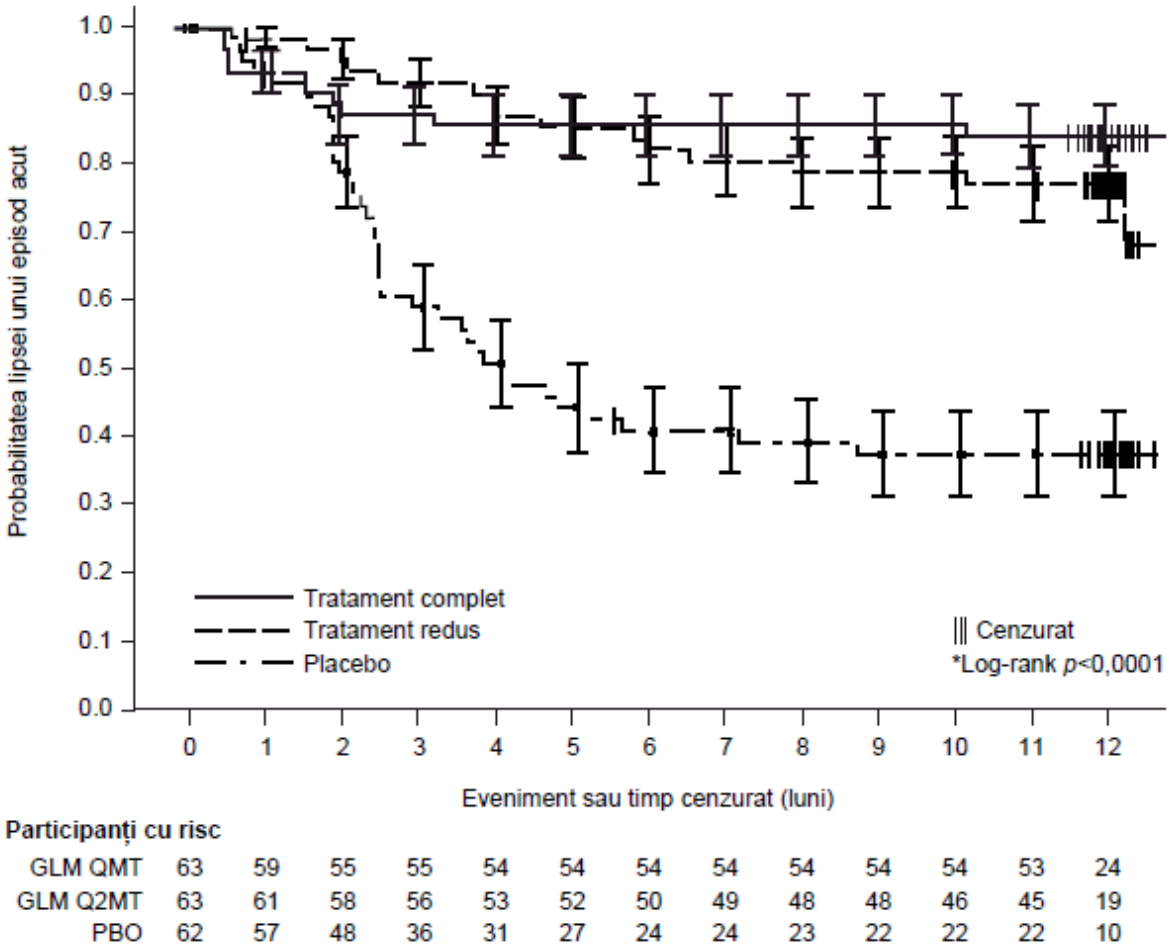
[a] Definit ca ASDAS în cadrul a 2 vizite consecutive care ambele indică fie un scor absolut ≥ 2,1, fie o creștere după întrerupere de ≥ 1,1 comparativ cu luna 10 (vizita 23).

[b] Rata de eroare de tip I pentru comparațiile multiple de tratament (GLM s.c. QMT vs placebo și GLM s.c. Q2MT vs placebo) a fost controlată utilizând o procedură de testare secvențială (descendentă). Derivat pe baza metodei stratificate Miettinen și Nurminen cu nivelul PCR (> 6 mg/l sau ≤ 6 mg/l) ca factor de stratificare.

Participanții care au întrerupt prematur perioada 2 și înaintea unui „episod acut" vor fi considerați ca având un „episod acut".
N = Număr total de participanți; n = număr de participanți fără un episod acut; GLM = golimumab; s.c. = subcutanat, QMT = administrare lunară; Q2MT = administrare la interval de două luni.

Diferența de timp până la primul episod acut între grupul care a întrerupt tratamentul și oricare dintre grupurile de tratament cu Simponi este prezentată în Figura 1 (log-rank p < 0,0001 pentru fiecare comparație). În grupul placebo, episoadele acute au început la aproximativ 2 luni după ce administrarea Simponi a fost întreruptă, majoritatea episoadelor acute apărând în decurs de 4 luni de la întreruperea tratamentului (Figura 1).

**Figura 1: Analiza Kaplan-Meier a timpului până la primul episod acut**




**Participanți cu risc**

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 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 |

*Criteriul final neajustat pentru multiplicitate. Stratificare după nivelul PCR (> 6 mg/l sau ≤ 6 mg/l). Episodul acut a fost definit ca ASDAS în cadrul a 2 vizite consecutive, care ambele au indicat fie un scor absolut ≥ 2,1, fie o creștere după întrerupere de ≥ 1,1 comparativ cu luna 10 (vizita 23). Participanții care nu au manifestat un episod acut au fost cenzurați în momentul întreruperii tratamentului sau în luna 13 din perioada 2 a tratamentului dublu-orb. Începutul perioadei 2 reprezintă ziua 1 a analizei Kaplan-Meier pentru setul complet de analiză.

*Răspunsul clinic la reînceperea tratamentului pentru un episod acut al afecțiunii*
Răspunsul clinic a fost definit ca o îmbunătățire a BASDAI de ≥ 2 sau ≥ 50% comparativ cu media celor 2 scoruri BASDAI consecutive, atribuite episodului acut al afecțiunii. Dintre cei 53 participanți din cadrul schemelor de administrare redusă sau de întrerupere a tratamentului care au avut un episod acut al afecțiunii confirmat, 51 (96,2%) au obținut un răspuns clinic la Simponi în primele 3 luni de la reînceperea tratamentului, cu toate că mai puțini pacienți (71,7%) au reușit să îl susțină pe întreaga perioadă a celor 3 luni.

*Colită ulcerativă*
Eficacitatea Simponi a fost evaluată în două studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo la pacienții adulți.

Studiul de inducție (PURSUIT- Inducție) a evaluat pacienții care prezentau colită ulcerativă activă, în stadii moderate până la severe (scor Mayo 6 până la 12; subscor endoscopic ≥2), care au prezentat răspuns inadecvat sau au eșuat în a tolera terapiile conventionale sau au fost dependenți de corticosteroizi. În partea de studiu pentru confirmarea dozei, 761 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie Simponi 400 mg subcutanat la săptămâna 0 și Simponi 200 mg la săptămâna 2, fie Simponi 200 mg subcutanat la săptămâna 0 și Simponi 100 mg la săptămâna 2, sau placebo subcutanat la săptămânile 0 și 2. Au fost permise doze stabile concomitente de aminosalicilați, corticosteroizi

și/sau imunomodulatoare cu administrare orală. Eficacitatea Simponi până la săptămâna 6 a fost evaluată în acest studiu.

Rezultatele studiului de întreținere (PURSUIT- Întreținere) s-au bazat pe evaluarea a 456 de pacienți care au obținut răspuns clinic anterior în studiul de inducție cu Simponi. Pacienţii au fost randomizaţi pentru a li se administra Simponi 50 mg, Simponi 100 mg sau placebo subcutanat, la intervale de 4 săptămâni. A fost permisă administrarea concomitentă de doze stabile de aminosalicilaţi, corticosteroizi și/sau imunomodulatoare, pe cale orală. Corticosteroizii urmau să fie întrerupți progresiv la începutul studiului de întreținere. Eficacitatea Simponi până la săptămâna 54 a fost evaluată în acest studiu. Pacienții care au finalizat studiul de întreținere până la săptămâna 54 au continuat tratamentul într-o extensie de studiu, cu evaluarea eficacității până la săptămâna 216. Evaluarea eficacității în extensia de studiu s-a bazat pe modificările în utilizarea corticosteroizilor, evaluarea medicală globală (EMG) a activității bolii și îmbunătățirea calității vieții măsurată prin chestionarul pentru boala inflamatorie intestinală (CBII).

**Tabelul 8**
**Rezultatele cheie privind eficacitatea din PURSUIT - Inducție și PURSUIT - Întreținere**

| **PURSUIT - Inducție** | | | |
|---|---|---|---|
| | **Placebo** N = 251 | **Simponi 200/100 mg** N = 253 | |
| **Procent de pacienți** | | | |
| Pacienți care prezintă răspuns clinic la săptămâna 6[a] | 30% | 51%** | |
| Pacienți în remisiune clinică la săptămâna 6[b] | 6% | 18%** | |
| Pacienți cu vindecarea mucoasei la săptămâna 6[c] | 29% | 42%* | |
| **PURSUIT - Întreținere** | | | |
| | **Placebo[d]** N = 154 | **Simponi 50 mg** N = 151 | **Simponi 100 mg** N = 151 |
| **Procent de pacienți** | | | |
| Menținerea răspunsului (pacienții care prezintă răspuns clinic până la săptămâna 54)[e] | 31% | 47%* | 50%** |
| Remisiune susținută (pacienți cu remisiune clinică atât la săptămâna 30 cât și la săptămâna 54)[f] | 16% | 23%[g] | 28%* |

N = număr de pacienți
** p ≤0,001
* p ≤0,01
[a] definit ca o scădere față de valoarea inițială a scorului Mayo cu ≥30% și ≥3 puncte, însoțită de o scădere a subscorului de sângerare rectală de ≥1 sau un subscor de sângerare rectală de 0 sau 1.
[b] Definit ca un scor Mayo ≤2 puncte, cu niciun subscor individual >1
[c] Definit ca 0 sau 1 pe baza subscorul endoscopic al scorului Mayo.
[d] Doar inducție cu Simponi.
[e] Pacienții au fost evaluați pentru activitatea bolii CU în funcție de scorul Mayo parțial la fiecare 4 săptămâni (pierderea răspunsului a fost confirmată prin endoscopie). Prin urmare, un pacient care a menținut răspunsul a fost într-o stare de răspuns clinic continuu, la fiecare evaluare, până la săptămâna 54.
[f] Un pacient a trebuit să fie în remisiune atât la săptămâna 30 cât și la săptămâna 54 (fără a demonstra o pierdere a răspunsului în orice moment până la săptămâna 54) pentru a obține remisiune durabilă.
[g] La pacienții cu greutate corporală mai mică de 80 kg, un procent mai mare din pacienții care au primit Simponi 50 mg ca tratament de întreținere au obținut remisiune clinică susținută, comparativ cu cei care au primit placebo.

Mai mulți pacienți tratați cu Simponi au demonstrat vindecarea susținută a mucoasei (pacienți care prezintă vindecarea mucoasei atât la săptămâna 30 cât și la săptămâna 54) în grupul cu 50 mg (42%, p

nominal <0,05) și în grupul cu 100 mg (42%, p <0,005) comparativ cu pacienții din grupul cu placebo (27%).

Din cei 54% dintre pacienții (247/456) cărora li s-a administrat concomitent corticosteroizi la începutul PURSUIT-Întreținere, proporția de pacienți care au menținut răspunsul clinic până la săptămâna 54 și nu primeau concomitent corticosteroizi la săptămâna 54 a fost mai mare la grupul cu 50 mg (38%, 30/78) și grupul cu 100 mg (30%, 25/82), comparativ cu grupul cu placebo (21%, 18/87). Proporția de pacienți care au eliminat corticosteroizii până la săptămâna 54 a fost mai mare în grupul cu 50 mg (41%, 32/78) și grupul cu 100 mg (33%, 27/82), comparativ cu grupul cu placebo (22%, 19/87). Dintre pacienții care au fost incluși în extensia de studiu, proporția subiecților cărora nu li s-au administrat corticosteroizi s-a menținut, în general, până la săptămâna 216.

Pacienților care nu au obținut un răspuns clinic la săptămâna 6 în studiul PURSUIT - Inducție, li s-a administrat Simponi 100 mg la fiecare 4 săptămâni în studiul PURSUIT - Întreținere. La săptămâna 14, 28% dintre acești pacienți au obținut un răspuns definit prin scorul Mayo parțial (a scăzut cu ≥3 puncte comparativ cu valoarea de la începutul inducției). La săptămâna 54, rezultatele clinice observate la acești pacienți au fost similare cu rezultatele clinice raportate pentru pacienții care au obținut un răspuns clinic la săptămâna 6.

La săptămâna 6, Simponi a îmbunătățit semnificativ calitatea vieții, măsurată prin modificarea față de valoarea inițială a unei măsuri specifice bolii, CBII (chestionar pentru boala inflamatorie intestinală). În cazul pacienților cărora li s-a administrat tratament de întreținere cu Simponi, îmbunătățirea calității vieții măsurată prin CBII s-a menținut până la săptămâna 54.

Aproximativ 63% dintre pacienții cărora li s-a administrat Simponi la începutul extensiei de studiu (săptămâna 56) au continuat tratamentul până la finalizarea studiului (ultima administrare de golimumab la săptămâna 212).

Imunogenitate
De-a lungul studiilor de fază III referitoare la poliartrita reumatoidă, artrită psoriazică şi spondilită anchilozantă, până la săptămâna 52 au fost detectaţi anticorpi împotriva golimumab prin metoda imunoenzimatică (EIA) la 5% (105/2062) dintre pacienţii trataţi cu golimumab, iar acolo unde au fost testări, aproape toţi anticorpii au fost neutralizanţi *in vitro*. În cazul tuturor indicaţiilor reumatologice s-au înregistrat rate similare. Pacienţii trataţi concomitent cu MTX au dezvoltat anticorpi la golimumab într-un procent mai mic decât cei cărora nu li s-a administrat MTX (aproximativ 3% [41/1235] comparativ cu respectiv 8% [64/827]).

În SpAax-nr anticorpii împotriva golimumab au fost detectați prin metoda EIA la 7% (14/193) dintre pacienții tratați cu golimumab până la săptămâna 52.

În studiile clinice de fază II și III referitoare la colita ulcerativă, până la săptămâna 54, anticorpii împotriva golimumab au fost detectați prin metoda EIA la 3% (26/946) dintre pacienții tratați cu golimumab. *In vitro*, șaizeci și opt la sută (21/31) dintre pacienții cu anticorpi pozitivi au avut anticorpi de neutralizare. Tratamentul concomitent cu imunomodulatori (azatioprină, 6-mercaptopurină sau MTX) a dus la scăderea proporției de pacienți cu anticorpi la golimumab comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat golimumab fără imunomodulatori (respectiv 1% (4/308) comparativ cu 3% (22/638)). Dintre pacienții care au continuat extensia de studiu și au avut probe evaluabile până la săptămâna 228, anticorpii împotriva golimumab au fost detectaţi la 4% (23/604) dintre pacienţii trataţi cu golimumab. *In vitro,* optzeci și doi la sută (18/22) dintre pacienţii cu anticorpi pozitivi au avut anticorpi de neutralizare.

Prezenţa anticorpilor pentru golimumab poate creşte riscul de a avea reacţii la locul injectării (vezi pct. 4.8). Datorită numărului mic de pacienţi pozitivi pentru anticorpi împotriva golimumab, nu se pot trage concluzii clare asupra relaţiei dintre anticorpii împotriva golimumab şi eficacitatea clinică sau măsurile de siguranţă.

Deoarece analizele de imunogenitate sunt specifice fiecărui medicament şi test, comparaţia cu incidenţa anticorpilor apăruţi în cazul altor medicamente nu este adecvată.

## 5.2 Proprietăţi farmacocinetice

*Absorbţie*
După o singură administrare subcutanată a golimumab la subiecţi sănătoşi sau la pacienţi cu poliartrită reumatoidă, intervalul mediu până la atingerea concentraţiilor serice maxime ($T_{max}$) a fost cuprins între 2 şi 6 zile. O injecţie subcutanată cu 50 mg golimumab la subiecţi sănătoşi a atins o valoare medie a concentraţiei plasmatice maxime ± deviaţia standard ($C_{max}$) de 3,1 ± 1,4 μg/ml.

După o singură administrare subcutanată a unei injecţii cu 100 mg, absorbţia de golimumab a fost similară la nivelul părţii superioare a braţului, a abdomenului şi a coAPsei cu o biodisponibilitate absolută medie de 51%. Se aşteaptă ca biodisponibilitatea absolută a golimumab în doză de 50 mg sau 200 mg să fie similară, deoarece golimumabul prezintă o farmacocinetică aproximativ proporţională cu doza după administrare subcutanată.

*Distribuţie*
După o singură administrare i.v., volumul mediu de distribuţie a fost 115 ± 19 ml/kg.

*Eliminare*
Clearance-ul sistemic al golimumabului a fost estimat a fi 6,9 ± 2,0 ml/zi şi kg. Valoarea timpului de înjumătăţire plasmatică prin eliminare a fost estimată la aproximativ 12 ± 3 zile la subiecţii sănătoşi, iar la pacienţii cu PR, APs, SA sau CU s-au observat valori similare.

Atunci când golimumab 50 mg a fost administrat subcutanat pacienţilor cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică sau spondilită anchilozantă la intervale de 4 săptămâni, concentraţiile serice au atins valorile de echilibru la săptămâna 12. Când s-a folosit concomitent MTX, tratamentul cu 50 mg golimumab subcutanat la intervale de 4 săptămâni a dus la atingerea unei valori medii a concentraţiei serice minime la starea de echilibru (± deviaţia standard) de aproximativ 0,6 ± 0,4 μg/ml la pacienţii cu poliartrită reumatoidă activă în pofida terapiei cu MTX, de aproximativ 0,5 ± 0,4 μg/ml la pacienţii cu artrită psoriazică activă şi de aproximativ 0,8 ± 0,4 μg/ml la pacienţii cu spondilită anchilozantă. Valorile medii ale concentraţiilor serice ale golimumab la starea de echilibru, la pacienții cu SpAax-nr, au fost similare cu cele observate la pacienții cu SA după administrarea subcutanată de golimumab 50 mg la intervale de 4 săptămâni.

Pacienţii cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică sau spondilită anchilozantă cărora nu li s-a administrat concomitent MTX au avut concentraţii minime la starea de echilibru ale golimumabului cu aproximativ 30% mai mici decât cei care au fost trataţi cu golimumab şi MTX. La un număr limitat de pacienţi cu poliartrită reumatoidă trataţi pentru o perioadă de peste 6 luni cu golimumab subcutanat, asocierea tratamentului cu MTX a scăzut clearance-ul aparent al golimumabului cu 36%. Totuşi, analiza farmacocineticii populaţionale a arătat că utilizarea în asociere a AINS, corticosteroizilor orali sau a sulfasalazinei, nu a influenţat clearance-ul aparent al golimumabului.

După doze de inducţie de 200 mg și 100 mg golimumab la săptămâna 0 şi 2, respectiv, şi doze de întreținere de 50 mg sau 100 mg golimumab subcutanat la fiecare 4 săptămâni după aceea la pacienţii cu CU, concentraţiile plasmatice de golimumab au atins starea de echilibru la aproximativ 14 săptămâni după începerea terapiei. Tratamentul cu golimumab 50 mg sau 100 mg subcutanat la fiecare 4 săptămâni pe parcursul întreținerii a dus la starea de echilibru la concentrații plasmatice medii de aproximativ 0,9 ± 0,5 μg/ml și respectiv 1,8 ± 1,1 μg/ml.

La pacienţii cu CU trataţi cu golimumab 50 mg sau 100 mg subcutanat la fiecare 4 săptămâni, utilizarea concomitentă de imunomodulatori nu a avut un efect substanțial asupra stării de echilibru ale concentrațiilor de golimumab.

Pacienţii care au dezvoltat anticorpi la golimumab au avut, în general, valori mici ale concentraţiilor minime de golimumab la starea de echilibru (vezi pct. 5.1).

*Linearitate*
După administrarea unei singure doze intravenoase, golimumab a prezentat o farmacocinetică aproximativ proporţională cu doza la pacienţii cu PR într-un interval de doze de 0,1 până la 10,0 mg/kg. După o singură doză s.c. la subiecţii sănătoşi a fost observată de asemenea o farmacocinetică aproximativ proporţională cu doza, pentru un interval de doze de la 50 mg la 400 mg.

*Efectele greutăţii corporale asupra farmacocineticii*
A existat o tendinţă către un clearance aparent mai mare în cazul pacienţilor cu greutate corporală crescută (vezi pct. 4.2).

## 5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate şi toxicitatea asupra funcţiei de reproducere şi asupra dezvoltării.

Nu s-au desfăşurat studii de mutagenitate, de fertilitate la animale sau studii de carcinogenitate pe termen lung, cu golimumab.

Într-un studiu privind fertilitatea şi funcţia generală de reproducere la şoareci, care a folosit un anticorp analog care inhibă selectiv activitatea TNF-α la aceste animale, numărul animalelor gestante a fost scăzut. Nu se ştie dacă această constatare s-a datorat efectelor asupra masculilor şi/sau femelelor. Într-un studiu de toxicitate asupra dezvoltării efectuat la şoareci după administrarea aceluiaşi anticorp analog şi la maimuţe cynomolgus, cu golimumab, nu s-au demonstrat toxicitate maternă, embriotoxicitate sau teratogenitate.

# 6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

## 6.1 Lista excipienţilor

Sorbitol (E420)
Histidină
Clorhidrat de histidină monohidrat
Polisorbat 80 (E433)
Apă pentru preparate injectabile.

## 6.2 Incompatibilităţi

În lipsa studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

## 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

## 6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).
A nu se congela.
A se ţine stiloul injector (pen) preumplut în cutie pentru a fi protejat de lumină.
Simponi poate fi păstrat la temperaturi de până la maxim 25 °C pentru o singură perioadă de până la 30 zile, dar fără a depăși data de expirare originală inscripționată pe cutie. Noua dată de expirare trebuie scrisă pe cutie (până la 30 zile de la data scoaterii din frigider).

După ce Simponi a fost păstrat la temperatura camerei, acesta nu trebuie reintrodus în frigider. Dacă nu este utilizat în decursul a 30 zile de păstrare la temperatura camerei, Simponi trebuie aruncat.

## 6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Simponi 100 mg soluție injectabilă în stiloul injector (pen) preumplut
1 ml soluție într-o seringă preumplută (din sticlă de tip 1) cu un ac fixat (din oţel inoxidabil) şi cu un capac protector pentru ac (cauciuc care conţine latex) într-un stiloul injector (pen) preumplut. Simponi este disponibil în cutii care conţin 1 stiloul injector (pen) preumplut şi în ambalaj multiplu care conţine 3 (3 cutii a câte 1) stilouri injectoare (pen-uri) preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## 6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Simponi este disponibil într-un stiloul injector (pen) preumplut pentru utilizare unică, numit SmartJect. Fiecare ambalaj include instrucţiuni de utilizare care descriu în totalitate folosirea stiloului injector (pen-ului). După ce stiloul injector (pen) preumplut este scos din frigider, acesta trebuie lăsat timp de 30 de minute să ajungă la temperatura camerei, înainte de injectarea Simponi. Stiloul injector (pen-ul) nu trebuie agitat.

Soluţia este limpede sau uşor opalescentă, incoloră până la gălbui deschis şi poate conţine câteva particule proteice mici, translucide sau albe. Acest aspect nu este neobişnuit pentru soluţiile care conţin proteine. Simponi nu trebuie utilizat dacă soluţia prezintă modificări de culoare, este tulbure sau conţine particule străine vizibile.

În prospectul medicamentului sunt incluse instrucţiuni detaliate privind prepararea şi administrarea Simponi în stiloul injector (pen) preumplut.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

# 7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

# 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/09/546/005 1 stilou injector (pen) preumplut
EU/1/09/546/006 3 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

# 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 1 octombrie 2009
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 19 iunie 2014

# 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

## ANEXA II

**A. FABRICANTUL SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## A. FABRICANTUL SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricanţilor substanţei biologic active

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Țările de Jos

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Irlanda

Numele şi adresa fabricanţilor responsabil pentru eliberarea seriei

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Țările de Jos

## B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piață şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Programul educațional constă într-un Card l Pacientului care trebuie păstrat de către pacient. Cardul are scopul de a servi atât pentru a reaminti să fie înregistrate datele și rezultatele testelor specifice, cât și pentru a facilita schimbul de informații speciale ale pacientului cu profesionistul(profesioniștii) din domeniul sănătății care tratează pacientul, cu privire la tratamentul în curs cu medicamentul.

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

# A. ETICHETAREA

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT PENTRU UTILIZARE LA COPII ȘI ADOLESCENȚI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Simponi 45 mg/0,45 ml soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
golimumab
Pentru copii și adolescenți < 40 kg

## 2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un stilou injector (pen) preumplut a 0,45 ml conţine golimumab 45 mg.
1 ml conține golimumab 100 mg.

## 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienţi: sorbitol (E420), histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbat 80 (E433), apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul înainte de utilizare.

## 4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (VarioJect)
1 stilou injector (pen) preumplut

## 5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se agita.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

## 6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

## 7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Capacul protector al acului conţine cauciuc din latex. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.
Lăsaţi stiloul injector (pen-ul) în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 30 de minute înainte de utilizare.

## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP
EXP, dacă este păstrat la temperatura camerei_____

## 9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se ţine stiloul injector (pen-ul) preumplut în cutie pentru a fi protejat de lumină
Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă de până la 30 zile, dar fără a depăși data de expirare originală

## 10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

## 11. NUMELE ŞI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/09/546/009

## 13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

## 15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

## 16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Simponi 45 mg/0,45 ml

## 17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

## 18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**ÎN INTERIORUL CUTIEI**

**Înainte de a începe să utilizați Simponi:**

- Vă rugăm să citiţi prospectul inclus
- Nu agitaţi medicamentul
- Verificaţi data expirării şi sigiliul de siguranţă
- Aşteptaţi 30 de minute pentru a permite medicamentului să ajungă la temperatura camerei

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN-ULUI) PREUMPLUT PENTRU UTILIZARE LA COPII ȘI ADOLESCENȚI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

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

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

0,45 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Simponi 50 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
golimumab

## 2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE

Un stilou injector (pen) preumplut a 0,5 ml conţine golimumab 50 mg.

## 3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: sorbitol (E420), histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbat 80 (E433), apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul înainte de utilizare.

## 4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (SmartJect)
1 stilou injector (pen) preumplut

## 5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se agita
A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare subcutanată

## 6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

## 7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Capacul protector al acului conţine cauciuc din latex. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.
Lăsaţi stiloul injector (pen-ul) în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 30 de minute înainte de utilizare.

## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP
EXP, dacă este păstrat la temperatura camerei_____

## 9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se ține stiloul injector (pen-ul) preumplut în cutie pentru a fi protejat de lumină
Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă de până la 30 zile, dar fără a depăși data de expirare originală

## 10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

## 11. NUMELE ŞI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/546/001

## 13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

## 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

## 15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

## 16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Simponi 50 mg

## 17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

## 18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**ÎN INTERIORUL CUTIEI**

**Înainte de a începe să utilizați Simponi:**

- Vă rugăm să citiţi prospectul inclus
- Nu agitaţi medicamentul
- Verificaţi data expirării şi sigiliul de siguranţă
- Aşteptaţi 30 de minute pentru a permite medicamentului să ajungă la temperatura camerei

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU UN STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT CA AMBALAJ INTERMEDIAR / COMPONENTĂ A UNUI AMBALAJ MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Simponi 50 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
golimumab

## 2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Un stilou injector (pen) preumplut a 0,5 ml conţine golimumab 50 mg.

## 3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: sorbitol (E420), histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbat 80 (E433), apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul înainte de utilizare.

## 4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (SmartJect)
1 stilou injector (pen) preumplut
Componentă a unui ambalaj multiplu care nu poate fi vândută separat

## 5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se agita
A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare subcutanată

## 6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

## 7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Capacul protector al acului conţine cauciuc din latex. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.
Lăsaţi stiloul injector (pen-ul) în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 30 de minute înainte de utilizare.

## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP
EXP, dacă este păstrat la temperatura camerei_____

## 9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se ține stiloul injector (pen-ul) preumplut în cutie pentru a fi protejat de lumină
Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă de până la 30 zile, dar fără a depăși data de expirare originală

## 10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

## 11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/546/002

## 13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

## 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

## 15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

## 16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Simponi 50 mg

## 17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

## 18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**ÎN INTERIORUL CUTIEI**

**Înainte de a începe să utilizați Simponi:**

- Vă rugăm să citiţi prospectul inclus
- Nu agitaţi medicamentul
- Verificaţi data expirării şi sigiliul de siguranţă
- Aşteptaţi 30 de minute pentru a permite medicamentului să ajungă la temperatura camerei

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**AMBALAJ MULTIPLU, CARE CONŢINE 3 CUTII (INCLUSIV CHENAR ALBASTRU)**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Simponi 50 mg
soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
golimumab

## 2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Un stilou injector (pen) preumplut a 0,5 ml conţine golimumab 50 mg.

## 3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: sorbitol (E420), histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbat 80 (E433), apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul înainte de utilizare.

## 4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (SmartJect)
Ambalaj multiplu: 3 (3 cutii a câte 1) stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

## 5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se agita
A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare subcutanată

## 6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

## 7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Capacul protector al acului conţine cauciuc din latex. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.
Lăsaţi stiloul injector (pen-ul) în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 30 de minute înainte de utilizare.

## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se ține stiloul injector (pen-ul) preumplut în cutie pentru a fi protejat de lumină

## 10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

## 11. NUMELE ŞI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/09/546/002 (3 cutii, fiecare conținând 1 stilou injector (pen) preumplut)

## 13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

## 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

## 15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

## 16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Simponi 50 mg

## 17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

## 18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN-ULUI) PREUMPLUT**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Simponi 50 mg soluţie injectabilă
golimumab
s.c.

## 2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

## 3. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

## 6. ALTE INFORMAŢII

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU SERINGI PREUMPLUTE**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Simponi 50 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
golimumab

## 2. DECLAREAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută a 0,5 ml conţine golimumab 50 mg.

## 3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: sorbitol (E420), histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbat 80 (E433), apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul înainte de utilizare.

## 4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă în seringă preumplută
1 seringă preumplută

## 5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se agita
A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare subcutanată

## 6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

## 7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Capacul protector al acului conţine cauciuc din latex. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.
Lăsaţi seringa în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 30 de minute înainte de utilizare.

## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP
EXP, dacă este păstrat la temperatura camerei_____

## 9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se ţine seringa preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină
Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă de până la 30 zile, dar fără a depăși data de expirare originală

## 10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

## 11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/09/546/003

## 13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

## 15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

## 16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Simponi 50 mg

## 17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

## 18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**ÎN INTERIORUL CUTIEI**

**Înainte de a începe să utilizați Simponi:**

- Vă rugăm să citiţi prospectul inclus
- Nu agitaţi medicamentul
- Verificaţi data expirării şi sigiliul de siguranţă
- Aşteptaţi 30 de minute pentru a permite medicamentului să ajungă la temperatura camerei

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU O SERINGĂ PREUMPLUTĂ CA AMBALAJ INTERMEDIAR / COMPONENTĂ A UNUI AMBALAJ MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Simponi 50 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
golimumab

## 2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută a 0,5 ml conţine golimumab 50 mg.

## 3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: sorbitol (E420), histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbat 80 (E433), apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul înainte de utilizare.

## 4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă în seringă preumplută
1 seringă preumplută
Componentă a unui ambalaj multiplu care nu poate fi vândută separat

## 5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se agita
A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare subcutanată

## 6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

## 7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Capacul protector al acului conţine cauciuc din latex. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.
Lăsaţi seringa în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 30 de minute înainte de utilizare.

## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP
EXP, dacă este păstrat la temperatura camerei_____

## 9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se ţine seringa preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină
Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă de până la 30 zile, dar fără a depăși data de expirare originală

## 10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

## 11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/09/546/004

## 13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

## 15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

## 16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Simponi 50 mg

## 17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

## 18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**ÎN INTERIORUL CUTIEI**

**Înainte de a începe să utilizați Simponi:**

- Vă rugăm să citiţi prospectul inclus
- Nu agitaţi medicamentul
- Verificaţi data expirării şi sigiliul de siguranţă
- Aşteptaţi 30 de minute pentru a permite medicamentului să ajungă la temperatura camerei

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**AMBALAJ MULTIPLU, CARE CONŢINE 3 CUTII (INCLUSIV CHENAR ALBASTRU)**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Simponi 50 mg
soluţie injectabilă în seringă preumplută
golimumab

## 2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută a 0,5 ml conţine golimumab 50 mg.

## 3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: sorbitol (E420), histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbat 80 (E433), apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul înainte de utilizare.

## 4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă în seringă preumplută
Ambalaj multiplu: 3 (3 cutii a câte 1) seringi preumplute

## 5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se agita
A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare subcutanată

## 6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

## 7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Capacul protector al acului conţine cauciuc din latex. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.
Lăsaţi seringa preumplută în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 30 de minute înainte de utilizare.

## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se ţine seringa preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină

## 10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

## 11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/09/546/004 (3 cutii, fiecare conținând 1 seringă preumplută)

## 13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

## 15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

## 16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Simponi 50 mg

## 17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

## 18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Simponi 50 mg
injecţie
golimumab
s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

0,5 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Simponi 100 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
golimumab

## 2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut a1 ml conţine golimumab 100 mg.

## 3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: sorbitol (E420), histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbat 80 (E433), apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul înainte de utilizare.

## 4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă în stilour injector (pen) preumplut (SmartJect)
1 stilou injector (pen) preumplut

## 5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se agita
A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare subcutanată

## 6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

## 7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Capacul protector al acului conţine cauciuc din latex. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.
Lăsaţi stiloul injector (pen-ul) în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 30 de minute înainte de utilizare.

## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP
EXP, dacă este păstrat la temperatura camerei_____

## 9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se ţine stiloul injector (pen-ul) preumplut în cutie pentru a fi protejat de lumină
Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă de până la 30 zile, dar fără a depăși data de expirare originală

## 10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

## 11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/09/546/005

## 13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

## 15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

## 16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Simponi 100 mg

## 17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

## 18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**ÎN INTERIORUL CUTIEI**

**Înainte de a începe să utilizați Simponi:**

- Vă rugăm să citiţi prospectul inclus
- Nu agitaţi medicamentul
- Verificaţi data expirării şi sigiliul de siguranţă
- Aşteptaţi 30 de minute pentru a permite medicamentului să ajungă la temperatura camerei

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU UN STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT CA AMBALAJ INTERMEDIAR / COMPONENTĂ A UNUI AMBALAJ MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Simponi 100 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
golimumab

## 2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut a 1 ml conţine golimumab 100 mg.

## 3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: sorbitol (E420), histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbat 80 (E433), apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul înainte de utilizare.

## 4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (SmartJect)
1 stilou injector (pen) preumplut
Componentă a unui ambalaj multiplu care nu poate fi vândută separat

## 5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se agita
A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare subcutanată

## 6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

## 7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Capacul protector al acului conţine cauciuc din latex. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.
Lăsaţi stiloul injector (pen-ul) în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 30 de minute înainte de utilizare.

## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP
EXP, dacă este păstrat la temperatura camerei_____

## 9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se ţine stiloul injector (pen-ul) preumplut în cutie pentru a fi protejat de lumină
Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă de până la 30 zile, dar fără a depăși data de expirare originală

## 10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

## 11. NUMELE ŞI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/546/006

## 13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

## 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

## 15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

## 16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Simponi 100 mg

## 17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

## 18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**ÎN INTERIORUL CUTIEI**

**Înainte de a începe să utilizați Simponi:**

- Vă rugăm să citiţi prospectul inclus
- Nu agitaţi medicamentul
- Verificaţi data expirării şi sigiliul de siguranţă
- Aşteptaţi 30 de minute pentru a permite medicamentului să ajungă la temperatura camerei

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**AMBALAJ MULTIPLU, CARE CONŢINE 3 CUTII (INCLUSIV CHENAR ALBASTRU)**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Simponi 100 mg
soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
golimumab

## 2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut a1 ml conţine golimumab 100 mg.

## 3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: sorbitol (E420), histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbat 80 (E433), apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul înainte de utilizare.

## 4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (SmartJect)
Ambalaj multiplu: 3 (3 cutii a câte 1) stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

## 5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se agita
A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare subcutanată

## 6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

## 7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Capacul protector al acului conţine cauciuc din latex. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.
Lăsaţi stiloul injector (pen-ul) în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 30 de minute înainte de utilizare.

## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se ţine stiloul injector (pen-ul) preumplut în cutie pentru a fi protejat de lumină

## 10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

## 11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/09/546/006 (3 cutii, fiecare conținând 1 stilou injector (pen) preumplut)

## 13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

## 15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

## 16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Simponi 100 mg

## 17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

## 18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN-ULUI) PREUMPLUT**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Simponi 100 mg soluţie injectabilă
golimumab
s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU SERINGI PREUMPLUTE**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Simponi 100 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
golimumab

## 2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută a 1 ml conţine golimumab 100 mg.

## 3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: sorbitol (E420), histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbat 80 (E433), apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul înainte de utilizare.

## 4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă în seringă preumplută
1 seringă preumplută

## 5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se agita
A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare subcutanată

## 6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

## 7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Capacul protector al acului conţine cauciuc din latex. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.
Lăsaţi seringa în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 30 de minute înainte de utilizare.

## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP
EXP, dacă este păstrat la temperatura camerei_____

## 9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se ține seringa preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină
Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă de până la 30 zile, dar fără a depăși data de expirare originală

## 10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

## 11. NUMELE ŞI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/546/007

## 13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

## 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

## 15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

## 16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Simponi 100 mg

## 17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

## 18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**ÎN INTERIORUL CUTIEI**

**Înainte de a începe să utilizați Simponi:**

- Vă rugăm să citiţi prospectul inclus
- Nu agitaţi medicamentul
- Verificaţi data expirării şi sigiliul de siguranţă
- Aşteptaţi 30 de minute pentru a permite medicamentului să ajungă la temperatura camerei

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU O SERINGĂ PREUMPLUTĂ CA AMBALAJ INTERMEDIAR / COMPONENTĂ A UNUI AMBALAJ MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Simponi 100 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
golimumab

## 2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută a 1 ml conţine golimumab 100 mg.

## 3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: sorbitol (E420), histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbat 80 (E433), apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul înainte de utilizare.

## 4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă în seringă preumplută
1 seringă preumplută
Componentă a unui ambalaj multiplu care nu poate fi vândută separat

## 5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se agita
A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare subcutanată

## 6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

## 7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Capacul protector al acului conţine cauciuc din latex. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.
Lăsaţi seringa în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 30 de minute înainte de utilizare.

## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP
EXP, dacă este păstrat la temperatura camerei_____

## 9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se ține seringa preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină
Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă de până la 30 zile, dar fără a depăși data de expirare originală

## 10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

## 11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/546/008

## 13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

## 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

## 15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

## 16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Simponi 100 mg

## 17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

## 18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**ÎN INTERIORUL CUTIEI**

**Înainte de a începe să utilizați Simponi:**

- Vă rugăm să citiți prospectul inclus
- Nu agitaţi medicamentul
- Verificaţi data expirării şi sigiliul de siguranţă
- Aşteptaţi 30 de minute pentru a permite medicamentului să ajungă la temperatura camerei

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**AMBALAJ MULTIPLU, CARE CONŢINE 3 CUTII (INCLUSIV CHENAR ALBASTRU)**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Simponi 100 mg
soluţie injectabilă în seringă preumplută
golimumab

## 2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută a 1 ml conţine golimumab 100 mg.

## 3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: sorbitol (E420), histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbat 80 (E433), apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul înainte de utilizare.

## 4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă în seringă preumplută
Ambalaj multiplu: 3 (3 cutii a câte 1) seringi preumplute

## 5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se agita
A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare subcutanată

## 6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

## 7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Capacul protector al acului conţine cauciuc din latex. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.
Lăsaţi seringa în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 30 de minute înainte de utilizare.

## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se ţine seringa preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină

## 10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

## 11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/09/546/008 (3 cutii, fiecare conținând 1 seringă preumplută)

## 13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

## 15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

## 16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Simponi 100 mg

## 17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

## 18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Simponi 100 mg
injecţie
golimumab
s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

**Simponi Card al Pacientului**

Acest Card al Pacientului conţine informaţii importante privind siguranța despre care trebuie să fiţi avertizat înainte şi în timpul tratamentului cu Simponi.

Arătaţi acest card oricărui medic implicat în tratamentul dumneavoastră.

**1. Infecţii**

În timpul tratamentului cu Simponi, puteţi contacta infecţii cu mai mare uşurinţă. Acestea pot evolua mai rapid şi pot fi mai grave. În plus, pot să reapară unele infecţii anterioare.

*1.1 Înainte de tratamentul cu Simponi*:

- Anunţaţi-vă medicul dacă prezentaţi o infecţie. Nu trebuie să vi se administreze Simponi dacă aveţi tuberculoză (TBC) sau orice altă infecţie gravă.
- Trebuie să fiţi testat pentru depistarea TBC. Este foarte important să înştiinţaţi medicul dacă aţi avut vreodată TBC, sau dacă aţi avut contacte apropiate cu o persoană cunoscută cu TBC. Cereţi medicului dumneavoastră să înregistreze mai jos tipul şi data ultimului(elor) examen(e) pentru depistarea TBC:
  Test _____ Test _____
  Dată _____ Dată _____
  Rezultat _____ Rezultat _____
- Anunţaţi-vă medicul dacă ştiţi cu siguranţă sau bănuiţi că sunteţi purtător al virusului hepatitic B.

*1.2 În timpul şi după tratamentui cu Simponi:*

- Adresaţi-vă imediat medicului dacă prezentaţi simptomele unei infecţii, cum ar fi febră, oboseală, tuse (persistentă), respiraţie dificilă sau stare gripală, scădere în greutate, transpiraţii nocturne, diaree, răni, probleme dentare sau usturimi la urinare.

**2. Sarcină și vaccinări**

În cazul în care vi s-a administrat Simponi în timpul sarcinii, este important să îl informați pe medicul copilului dumneavoastră despre aceasta, înainte ca acestuia să îi fie administrat orice vaccin. Copilului dumneavoastră nu trebuie să-i fie administrat un „vaccin cu germeni vii”, cum este BCG (utilizat pentru a preveni tuberculoza), în decurs de 6 luni de la ultima injecție cu Simponi care v-a fost administrată în timpul sarcinii.

**3. Datele tratamentului cu Simponi**

Prima administrare: _____

Administrări ulterioare: _____
_____

Este important ca dumneavoastră și medicul dumneavoastră să înregistrați denumirea comercială și seria medicamentului dumneavoastră.

**4. Alte informaţii**

Numele pacientului: _____
Numele medicului: _____
Numărul de telefon al medicului: _____

- Vă rugăm să vă asiguraţi că aveţi cu dumneavoastră o listă cu toate celelalte medicamente pe care le folosiţi, în timpul fiecărei vizite la medic.

- Păstraţi acest card cu dumneavoastră încă 6 luni după ultima doză de Simponi, deoarece reacţiile adverse pot apărea la mult timp după ultima administrare a medicamentului.

- Citiţi cu atenție prospectul medicamentului Simponi înainte de a începe tratamentul.

**B. PROSPECTUL**

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Simponi 45 mg/0,45 ml soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut**
Pentru copii și adolescenți cu greutatea mai mică de 40 kg
golimumab

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, Cardul Pacientului, care conţine informaţii importante privind siguranţa utilizării medicamentului, despre care trebuie să fiţi avertizat înaintea şi în timpul tratamentului cu Simponi.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este Simponi şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Simponi
3. Cum să utilizaţi Simponi
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Simponi
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii


## 1. Ce este Simponi şi pentru ce se utilizează

Simponi conţine substanţa activă numită golimumab.

Simponi aparţine unui grup de medicamente numite „blocante ale TNF”. Acesta se utilizează **la copii** cu vârsta de 2 ani și peste pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice poliarticulare și **la copii** cu vârsta de 2 ani și peste și cu greutatea mai mare de 15 kg pentru tratamentul colitei ulcerative.

Simponi acţionează prin blocarea acţiunii unei proteine numite „factor de necroză tumorală alfa” (TNF-α). Această proteină este implicată în procesele inflamatorii din organism, iar blocarea ei poate reduce inflamaţia din corpul dumneavoastră.

**Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară**
Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară este o boală inflamatorie care determină durere articulară și inflamație la copii. Dacă aveți artrită juvenilă idiopatică poliarticulară, vi se vor administra în primul rând alte medicamente. În cazul în care nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Simponi în combinație cu metrotrexat pentru a trata boala.

**Colita ulcerativă la copii și adolescenți**
Colita ulcerativă este o boală inflamatorie a intestinului. Dacă aveți colită ulcerativă, vi se vor administra în primul rând alte medicamente. În cazul în care nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Simponi pentru a trata boala.

## 2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Simponi

**Nu utilizaţi Simponi**
- Dacă sunteţi alergic (hipersensibil) la golimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- Dacă aveţi tuberculoză (TBC) sau orice altă infecţie severă.
- Dacă suferiţi de insuficienţă cardiacă moderată sau severă.

Dacă nu sunteţi sigur că vreuna dintre situaţiile de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră, discutaţi cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza Simponi.

**Atenţionări şi precauţii**
Înainte să utilizaţi Simponi, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Infecţii
Informaţi-vă medicul imediat dacă aveţi deja sau dezvoltaţi simptome ale unei infecţii, în timpul sau după tratamentul cu Simponi. Simptomele infecţiilor includ febră, tuse, senzaţie de lipsă de aer, simptome gripale, diaree, răni, probleme dentare sau usturimi la urinare.
- În timp ce utilizaţi Simponi puteţi contacta infecţii cu mai mare uşurinţă.
- Infecţiile pot evolua mai rapid şi pot fi mai severe. În plus, unele infecţii anterioare pot reapărea.

*Tuberculoza (TBC)*
Anunţaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă apar simptome de TBC în timpul sau după tratament. Simptomele de TBC includ tuse persistentă, scădere în greutate, oboseală, febră sau transpiraţii nocturne.
- Au fost raportate cazuri de TBC în rândul pacienţilor trataţi cu Simponi, în cazuri rare chiar şi la pacienţi care au fost trataţi cu medicamente pentru tratamentul TBC. Medicul dumneavoastră vă va testa pentru a determina dacă aveţi TBC. Medicul dumneavoastră va înregistra aceste teste pe Cardul Pacientului.
- Este foarte important să-l anunţaţi pe medicul dumneavoastră dacă aţi avut vreodată TBC sau dacă aţi avut contacte apropiate cu o persoană care a avut sau are TBC.
- Dacă medicul dumneavoastră consideră că aveţi un risc crescut de TBC, aţi putea fi tratat cu medicamente împotriva TBC înainte de a începe tratamentul cu Simponi.

*Virusul hepatitic B (VHB)*
- Spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi purtător sau dacă aveţi sau aţi avut VHB înainte să vi se administreze Simponi
- Spuneţi medicului dumneavoastră dacă credeţi că aveţi un risc de a contacta VHB
- Medicul dumneavoastră trebuie să vă testeze pentru VHB
- Tratamentul cu blocante ale TNF cum ar fi Simponi poate duce la reactivarea infecţiei cu VHB la pacienţii purtători ai acestui virus, reactivare care poate pune în pericol viaţa în unele cazuri.

*Infecţii fungice invazive*
Dacă aţi locuit sau aţi călătorit într-o zonă în care infecţiile provocate de anumite tipuri de fungi care vă pot afecta plămânii sau alte părţi ale corpului (numite histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză) sunt frecvente, informaţi-vă medicul imediat. Dacă nu ştiţi dacă aceste infecţii sunt frecvente în zona în care aţi locuit sau călătorit, întrebaţi-l pe medicul dumneavoastră.

Cancer şi limfom
Informaţi-l pe medicul dumneavoastră dacă aţi fost diagnosticat vreodată cu limfom (un tip de cancer sanguin) sau cu orice alt fel de cancer înainte de a utiliza Simponi.
- Dacă folosiţi Simponi sau alte blocante ale TNF, riscul de a dezvolta un limfom sau un alt cancer poate creşte.

- Pacienţii cu poliartrită reumatoidă severă şi alte boli inflamatorii, care au suferit de aceste boli timp de mulţi ani, pot avea un risc peste medie de a dezvolta un limfom.
- Au fost cazuri de cancere, inclusiv forme neobişnuite, la copii şi adolescenţi care au fost trataţi cu medicamente blocante ale TNF, care uneori s-au soldat cu deces.
- Rareori, a fost observat un tip specific și sever de limfom numit limfom hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu alte blocante ale TNF. Cei mai mulți dintre acești pacienți erau adolescenți sau adulți tineri de sex masculin. Acest tip de cancer are ca rezultat, de obicei, decesul. Aproape toți acești pacienți au primit de asemenea medicamente cunoscute sub numele azatioprină sau 6-mercaptopurină. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă luați azatioprină sau 6-mercaptopurină cu Simponi.
- Pacienţii cu astm bronşic sever persistent, pneumopatie obstructivă cronică (BPOC) sau care sunt mari fumători, pot avea un risc crescut de cancer în cazul în care sunt trataţi cu Simponi. Dacă aveţi astm bronşic persistent, BPOC sau fumaţi mult, ar trebui să discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu un blocant al TNF este potrivit pentru dumneavoastră.
- La unii pacienţi trataţi cu golimumab au apărut anumite tipuri de cancer de piele. În cazul în care apar orice modificări ale aspectului pielii sau excrescenţe pe piele în timpul tratamentului sau după acesta, spuneţi medicului dumneavoastră.

Insuficienţă cardiacă
Informaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă observaţi apariţia sau agravarea simptomelor de insuficienţă cardiacă. Simptomele insuficienţei cardiace includ respiraţie dificilă sau umflarea picioarelor.
- În timpul tratamentului cu blocante ale TNF, inclusiv Simponi, au fost raportate apariţia sau agravarea insuficienţei cardiace congestive. Unii dintre acești pacienți au decedat.
- Dacă suferiţi de insuficienţă cardiacă uşoară şi sunteţi tratat cu Simponi, trebuie să fiţi monitorizat îndeaproape de către medicul dumneavoastră.

Boli ale sistemului nervos
Informaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă aţi fost diagnosticat vreodată cu o boală demielinizantă sau la apariţia unor simptome sugestive pentru o boală demielinizantă, cum ar fi scleroza multiplă. Simptomele pot include modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune în mâini sau picioare sau amorţeli şi furnicături în orice parte a corpului. Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se va administra Simponi.

Operaţii sau intervenţii stomatologice
- Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă urmează să fiţi supus unei operaţii sau intervenţii stomatologice.
- Anunţaţi chirurgul sau stomatologul care efectuează intervenţia că urmaţi un tratament cu Simponi şi arătaţi-le Cardul Pacientului.

Boală autoimună
Informaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră la apariţia simptomelor unei boli numită lupus. Simptomele includ erupţie persistentă pe piele, febră, dureri articulare şi oboseală.
- În cazuri rare, persoane tratate cu blocante ale TNF au dezvoltat lupus.

Boli ale sângelui
La anumiţi pacienţi, corpul poate avea dificultăţi în producerea celulelor sanguine în număr suficient pentru a ajuta în lupta cu infecţiile sau pentru oprirea sângerărilor. Dacă aveţi febră care nu dispare, vânătăi sau sângeraţi foarte uşor sau sunteţi foarte palid, adresaţi-vă imediat medicului. Medicul poate decide întreruperea tratamentului.

Dacă nu sunteţi sigur că vreuna dintre situaţiile de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Simponi.

Vaccinări
Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă aţi fost vaccinat sau urmează să fiţi vaccinat.

- Nu trebuie să vi se administreze anumite vaccinuri (vii atenuate) în timp ce utilizaţi Simponi.
- Anumite vaccinări pot determina infecţii. Dacă vi s-a administrat Simponi pe perioada sarcinii, timp de aproximativ 6 luni de la data ultimei doze care vi s-a administrat cât aţi fost gravidă, copilul dumneavoastră ar putea avea un risc mai mare pentru a face astfel de infecţii. Este important să le spuneţi medicilor copilului dumneavoastră şi altor profesionişti din domeniul sănătăţii despre faptul că vi se administrează Simponi, astfel încât ei să poată decidă asupra momentelor când anumite vaccinuri i se pot administra copilului dumneavoastră.

Discutați cu medicul copilului dumneavoastră cu privire la vaccinările acestuia. Dacă este posibil, copilul dumneavoastră trebuie să prezinte toate vaccinările la zi înaintea utilizării Simponi.

Agenţi infecţioşi terapeutici
Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă vi s-a administrat recent sau sunteţi programat să vi se administreze tratament cu agenţi infecţioşi terapeutici (de exemplu instilaţii BCG pentru tratamentul cancerului).

Reacţii alergice
Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă prezentaţi simptomele unei reacţii alergice după tratamentul cu Simponi. Simptomele reacţiei alergice pot include umflarea feţei, buzelor, gurii sau a gâtului care poate determina dificultăţi la înghiţire sau în respiraţie, erupţie trecătoare pe piele, urticarie, umflarea mâinilor, picioarelor sau gleznelor.
- Unele dintre aceste reacţii pot fi grave sau, rareori, ameninţătoare de viaţă.
- Unele dintre aceste reacţii apar după prima administrare de Simponi.

**Copii**
Simponi nu este recomandat la copii cu vârsta mai mică de 2 ani cu artrită juvenilă idiopatică poliarticulară sau cu colită ulcerativă la copii și adolescenți deoarece nu a fost studiat în aceste grupuri.

**Simponi împreună cu alte medicamente**
- Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizaţi, aţi utilizat recent sau s-ar putea să utilizaţi orice alte medicamente, inclusiv orice alte medicamente folosite pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice poliarticulare.
- Nu ar trebui să utilizaţi Simponi împreună cu medicamente care conţin substanţa activă anakinra sau abatacept. Aceste medicamente sunt folosite pentru tratamentul bolilor reumatice.
- Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi orice alt medicament care vă afectează sistemul imunitar.
- Nu ar trebui să vi se administreze anumite vaccinuri (vii) în timp ce utilizaţi Simponi.

Dacă nu sunteţi sigur că vreuna dintre situaţiile de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Simponi.

**Sarcina şi alăptarea**
Discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Simponi dacă:
- Sunteţi gravidă sau plănuiţi să rămâneţi gravidă în timp ce utilizaţi Simponi. Există informații limitate despre efectele acestui medicament la femeile gravide. Dacă sunteți tratată cu Simponi, trebuie să evitaţi să rămâneţi gravidă, folosind mijloace adecvate de contracepţie în timpul tratamentului şi încă cel puţin 6 luni după ultima injecţie cu Simponi. Simponi trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar pentru dumneavoastră.
- Înainte de a începe alăptarea, trebuie să fi trecut cel puţin 6 luni de la ultima administrare a Simponi. Dacă vi se administrează Simponi, trebuie să întrerupeţi alăptarea.
- Dacă vi s-a administrat Simponi pe timpul cât aţi fost gravidă, copilul dumneavoastră poate avea un risc mai mare pentru a face infecţii. Înainte de administrarea oricărui vaccin copilului dumneavoastră, este important să le spuneţi medicilor copilului dumneavoastră şi altor profesionişti din domeniul sănătăţii despre faptul că vi se administrează Simponi (pentru mai multe informaţii vezi paragraful cu vaccinuri).

Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**
Simponi are influenţă minoră asupra capacităţii dumneavoastră de a merge cu bicicleta, de a conduce vehicule şi de a folosi unelte şi utilaje. Cu toate acestea, după ce utilizaţi Simponi, pot apărea ameţeli. Dacă se întâmplă acest lucru, nu mergeți cu bicicleta, nu conduceţi vehicule şi nu folosiţi unelte şi utilaje.

**Simponi conţine latex, sorbitol și polisorbat**
Sensibilitatea la latex
O parte a stiloului injector (pen-ului) preumplut, capacul protector al acului, conţine latex. Deoarece latexul poate determina reacţii alergice severe, discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Simponi, dacă dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește sunteţi alergici la latex.

Intoleranţa la sorbitol
Acest medicament conţine 18,45 mg sorbitol (E420) în fiecare stilou injector (pen) preumplut. Fiecare 0,05 ml de medicament conține 2,05 mg sorbitol (E420).

Polisorbat 80
Acest medicament conține 0,068 mg polisorbat 80 (E433) în fiecare stilou injector (pen) preumplut. Polisorbații pot determina reacții alergice. Spuneti medicului dumneavoastra daca aveti alergii cunoscute.

## 3. Cum să utilizaţi Simponi

Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Trebuie să discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

**Cât Simponi se administrează**
Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară la copii cu vârsta de 2 ani și peste:
- Copii cu greutatea *mai mică de 40 kg*:
  Doza recomandată de Simponi pentru copii cu greutatea mai mică de 40 kg este în funcție de greutatea și înălțimea lor. Medicul dumneavoastră vă va spune doza corectă pentru a fi administrată. Doza va fi administrată o dată pe lună, la aceeași dată în fiecare lună.

- Copii cu greutatea corporală *de cel puțin 40 kg*:
  Pentru copii cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg este disponibilă o doză fixă de 50 mg în stilou injector (pen) preumplut sau în seringă preumplută. Pentru administrarea dozei de 50 mg vezi pct. 3 ”Cum să utilizați Simponi” din prospectul Simponi 50 mg stilou injector preumplut sau seringă preumplută.
- Discutați cu medicul dumneavoastră înainte să administrați a patra doză. Medicul dumneavoastră va stabili dacă trebuie să continuați tratamentul cu Simponi.

Colita ulcerativă la copii cu vârsta de 2 ani și peste, cu greutate corporală de cel puțin 15 kg:
- Copii cu greutate corporală de *cel puțin* 15 kg:
- Doza recomandată de Simponi pentru copii cu vârsta de 2 ani și peste, cu greutate corporală de cel puțin 15 kg, este în funcție de greutatea corporală. Medicul dumneavoastră vă va spune care este doza corectă.
- Pentru copii cu colită ulcerativă și greutate corporală de cel puțin 15 kg, este disponibilă o seringă preumplută de 50 mg sau o seringă preumplută de 100 mg. Pentru doza de 50 mg, consultați pct. 3 „Cum să utilizați Simponi” din prospectul Simponi 50 mg seringă preumplută. Pentru doza de 100 mg, consultați pct. 3 „Cum să utilizați Simponi” din prospectul Simponi 100 mg seringă preumplută.

**Cum se administrează Simponi**
- Simponi se administrează prin injecţie sub piele (subcutanat).
- La început, medicul dumneavoastră sau asistenta dumneavoastră vă pot injecta Simponi. Totuşi, puteţi decide împreună cu medicul dumneavoastră dacă puteţi injecta singur Simponi dumneavoastră sau copilului dumneavoastră. În acest caz, veți fi instruit cum să injectaţi singur Simponi.

Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă aveţi orice întrebare despre autoadministrarea injecţiei. Veţi găsi „Instrucţiuni pentru utilizare” detaliate incluse cu acest prospect.

**Dacă utilizaţi mai mult Simponi decât trebuie**
Dacă aţi utilizat mai mult Simponi decât trebuie (fie injectându-vă prea mult o singură dată, fie utilizându-l prea frecvent), spuneți imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. Luaţi întotdeauna cu dumneavoastră cutia medicamentului, chiar dacă este goală și acest prospect.

**Dacă uitaţi să vă injectaţi Simponi**
Dacă uitaţi să administraţi o doză de Simponi, trebuie să o injectaţi de îndată ce vă aduceţi aminte.

Nu utilizaţi o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Când să vă injectaţi doza următoare:
- Dacă aţi întârziat mai puţin de 2 săptămâni, injectaţi doza uitată imediat ce vă aduceţi aminte şi rămâneţi la programul iniţial.
- Dacă aţi întârziat mai mult de 2 săptămâni, injectaţi doza uitată imediat ce vă aduceţi aminte şi discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul pentru a afla când trebuie să vă administraţi doza următoare.

Dacă nu ştiţi ce ar trebui să faceţi, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

**Dacă încetaţi să utilizaţi Simponi**
Dacă vă gândiţi să întrerupeţi utilizarea Simponi, discutaţi înainte cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## 4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unii pacienţi pot prezenta reacţii adverse grave şi pot necesita tratament. Reacţiile adverse pot apărea la mai multe luni după ultima injecţie.

Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse care includ:
- **reacţii alergice care pot fi grave sau rareori, pot pune viaţa în pericol (rare).** Simptome ale unei reacţii alergice pot include umflarea feţei, a buzelor, a gurii sau gâtului, care poate provoca dificultăţi la înghiţire sau respiraţie, erupţii pe piele, urticarie, umflarea mâinilor, picioarelor sau gleznelor. Unele dintre aceste reacţii apar după prima administrare de Simponi.
- **infecţii grave (incluzând TBC, infecţii bacteriene incluzând infecţii sanguine grave şi pneumonia, infecţii fungice severe şi alte infecţii oportuniste) (frecvente).** Simptome ale unei infecţii pot include febră, oboseală, tuse (persistentă), respiraţie dificilă, simptome asemănătoare gripei, scădere în greutate, transpiraţii nocturne, diaree, răni, probleme dentare şi usturimi la urinare.
- **reactivarea hepatitei cu virus hepatitic B dacă sunteţi purtător sau aţi avut înainte hepatită virală B (rare).** Simptomele pot include îngălbenirea pielii şi a ochilor, urină de culoare maro închis, durere abdominală în partea dreaptă, febră, greaţă, vărsături şi oboseală marcată.

- **boală a sistemului nervos cum este scleroza multiplă (rare).** Simptomele bolii sistemului nervos pot include modificări ale vederii, slăbiciune la nivelul braţelor şi a picioarelor, amorţeală şi furnicături în orice parte a corpului dumneavoastră.
- **cancer la nivelul ganglionilor limfatici (limfom) (rare).** Simptomele limfomului pot include umflarea ganglionilor limfatici, scădere în greutate sau febră.
- **insuficienţă cardiacă (rare).** Simptomele insuficienţei cardiace pot include senzaţia de lipsă de aer sau umflarea picioarelor.
- **semne ale bolilor sistemului imunitar denumite:**
  - **lupus (rare).** Simptomele pot include durere articulară sau o erupţie trecătoare pe piele la nivelul obrajilor sau al braţelor care este sensibilă la soare.
  - **sarcoidoză (rare).** Simptomele pot include o tuse persistentă, cu instalarea unei dificultăți în respirație, durere în piept, febră, umflare a ganglionilor limfatici, scădere în greutate, erupție trecătoare pe piele și vedere încețoșată.
- **umflare a vaselor de sânge mici (vasculită) (rare).** Simptomele pot include febră, dureri de cap, scădere în greutate, transpirații nocturne, erupție trecătoare pe piele și probleme ale nervilor, cum sunt amorțeală și furnicături.
- **cancer de piele (mai puțin frecvente).** Simptomele cancerului de piele pot include modificări ale aspectului pielii sau excrescențe pe piele.
- **boală de sânge (frecvente).** Simptomele unei boli de sânge pot include febră care nu dispare, vânătăi sau sângerări care apar foarte uşor sau aspect foarte palid.
- **cancer al sângelui (leucemie) (rare)**. Simptomele de leucemie pot include febră, senzație de oboseală, infecții frecvente, învinețire ușoară și transpirații nocturne.

Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre simptomele de mai sus.

**Următoarele reacţii adverse suplimentare au fost observate în timpul tratamentului cu Simponi:**
Reacţii adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):
- Infecţii ale căilor respiratorii superioare, răguşeală şi dureri în gât, secreţii nazale

Reacţii adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):
- Valori anormale ale testelor hepatice (enzime hepatice crescute) descoperite în timpul analizelor de sânge efectuate de medicul dumneavoastră
- Ameţeală
- Durere de cap
- Amorţeli sau furnicături
- Infecţii superficiale cu ciuperci
- Abcese
- Infecţii bacteriene (de exemplu celulită)
- Număr redus al celulelor roşii sanguine
- Număr redus de celule albe sanguine
- Test sanguin pozitiv pentru lupus
- Reacţii alergice
- Indigestie
- Durere de stomac
- Stare de rău (greaţă)
- Gripă
- Bronşită
- Infecţia sinusurilor
- Afte
- Tensiune arterială crescută
- Febră
- Astm bronşic, respiraţie dificilă, respiraţie şuierătoare
- Tulburări la nivelul stomacului şi intestinului care includ inflamaţia mucoasei stomacului şi a colonului, care poate determina febră
- Durere şi ulceraţii la nivelul gurii

- Reacţii la locul de injectare (inclusiv roşeaţă, induraţie, durere, echimoze, mâncărimi, furnicături, iritaţii)
- Căderea părului
- Erupţii şi mâncărime la nivelul pielii
- Dificultăţi de somn
- Depresie
- Senzaţie de slăbiciune
- Fracturi osoase
- Senzaţie de disconfort în piept

Reacţii adverse mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):
- Infecții ale rinichilor
- Cancere, inclusiv cancer de piele şi tumori necanceroase sau excrescenţe, inclusiv negi
- Vezicule la nivelul pielii
- Infecție severă în tot corpul (sepsis), incluzând uneori scăderea tensiunii arteriale (șoc septic)
- Psoriazis (inclusiv la nivelul palmei mâinii şi/sau pe talpa piciorului şi/sau sub forma unor vezicule cutanate)
- Număr redus de plachete sanguine
- Număr total redus de celule albe, roşii şi plachete sanguine
- Tulburări tiroidiene
- Creşterea nivelului sanguin al zahărului
- Creşterea nivelului sanguin al colesterolului
- Tulburări de echilibru
- Tulburări de vedere
- Ochi inflamat (conjunctivită)
- Alergie la nivelul ochiului
- Senzaţie de bătăi neregulate ale inimii
- Îngustarea vaselor de sânge din inimă
- Cheaguri sanguine
- Înroşirea feţei
- Constipaţie
- Boli inflamatorii cronice ale plămânilor
- Reflux de acid
- Pietre la vezica biliară
- Tulburări ale ficatului
- Afecţiuni ale sânului
- Tulburări menstruale

Reacţii adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):
- Incapacitatea măduvei osoase de a produce celule sanguine
- Scădere severă a numărului de celule albe din sânge
- Infecţii ale articulaţiilor şi ale ţesuturilor înconjurătoare
- Îngreunarea procesului de vindecare
- Inflamarea vaselor de sânge de la nivelul organelor interne
- Leucemie
- Melanom (un tip de cancer de piele)
- Carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)
- Reacții lichenoide (erupție pe piele de culoare roșie-purpurie, însoțită de mâncărimi și/sau linii întretăiate de culoare albă-gri pe mucoase)
- Piele descuamată, cu aspect de solzi
- Boli ale sistemului imunitar care pot afecta plămânii, pielea şi ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă sub formă de sarcoidoză)
- Durere şi modificarea culorii degetelor de la mâini sau de la picioare
- Tulburări ale gustului

- Tulburări la nivelul vezicii biliare
- Infecţii la nivelul rinichilor
- Inflamația vaselor de sânge de la nivelul pielii dumneavoastră, rezultând o erupţie trecătoare pe piele

Reacţii adverse cu frecvenţă necunoscută:
- Un tip rar de cancer de sânge care afectează mai ales tinerii (limfom hepatosplenic cu celule T)
- Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele.
- Agravarea unei afecțiuni numite dermatomiozită (care se manifestă ca o erupţie pe piele, însoţită de slăbiciune musculară)

**Raportarea reacţiilor adverse**
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Simponi

- Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.
- Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă şi pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.
- A se ţine stiloul injector (pen-ul) preumplut în cutie pentru a fi protejat de lumină.
- Acest medicament poate fi păstrat, de asemenea, în afara frigiderului, la temperaturi de până la maxim 25 °C pentru o singură perioadă de până la 30 zile, dar nu după data de expirare originală inscripționată pe cutie. Scrieți noua dată de expirare pe cutie, incluzând ziua/luna/anul (nu mai mult de 30 zile după ce medicamentul este scos din frigider). Nu reintroduceți acest medicament în frigider dacă acesta a ajuns la temperatura camerei. Aruncați acest medicament dacă nu a fost utilizat până la noua dată de expirare sau până la data de expirare inscripționată pe cutie, oricare dintre acestea este prima.
- Nu utilizaţi acest medicament dacă observaţi că lichidul nu este clar până la culoare galben deschis, dacă este tulbure sau conţine particule străine.
- Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**Ce conţine Simponi**
Substanţa activă este golimumab. Un stilou injector (pen) preumplut de 0,45 ml conţine golimumab 45 mg. 1 ml conține golimumab 100 mg.

Celelalte componente sunt sorbitol (E420), histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbat 80 (E433) şi apă pentru preparate injectabile. Pentru mai multe informații referitoare la sorbitol (E420) și polisorbat 80 (E433), vezi pct. 2.

**Cum arată Simponi şi conţinutul ambalajului**
Simponi este furnizat sub formă de soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut de unică folosinţă, VarioJect. Simponi este disponibil în ambalaje care conţin 1 stilou injector (pen) preumplut.

Soluţia este limpede sau uşor opalescentă (având o strălucire perlată), incoloră până la gălbui deschis şi poate conţine câteva particule proteice mici translucide sau albe. Nu folosiţi Simponi dacă soluţia prezintă modificări de culoare, este tulbure sau puteţi vedea particule străine în ea.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

**Fabricantul**
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Ţările de Jos

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţii locali ai deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

**België/Belgique/Belgien**
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

**България**
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

**Česká republika**
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

**Eesti**
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

**Lietuva**
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

**Luxembourg/Luxemburg**
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

**Magyarország**
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

**Malta**
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**
Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

**Norge**
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

**Österreich**
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

**España**
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

**France**
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

**Italia**
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

**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

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

**Instrucțiuni pentru utilizare**
**Simponi 45 mg/0,45 ml**
soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, VarioJect
Pentru utilizare la copii și adolescenți

**DE UNICĂ FOLOSINȚĂ**

**Doza dumneavoastră**
Utilizați spațiul de deasupra pentru a nota doza prescrisă pentru dumneavoastră.
Confirmați doza cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

**Important**
Dacă medicul dumneavoastră decide că dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește puteți să administrați injecțiile de Simponi acasă, trebuie să fiți instruiți cu privire la modalitatea corectă de pregătire şi injectare a Simponi.

Vă rugăm să citiți aceste Instrucțiuni pentru utilizare înainte de utilizarea stiloului injector (pen-ului) preumplut și de fiecare dată când primiți un nou stilou injector (pen) preumplut. Este posibil să existe informații noi.

De asemenea, vă rugăm să citiți atent ”Prospectul: Informații pentru utilizator” înainte de a începe injectarea. Acest ghid de instrucțiuni nu înlocuiește discuția cu medicul dumneavoastră despre starea dumneavoastră medicală sau tratamentul dumneavoastră.

Dacă nu ați fost instruit sau aveți orice întrebare, vă rugăm să vă contactați medicul, asistenta medicală sau farmacistul.

**Informații privind păstrarea**
A se păstra la frigider la 2 °C – 8 °C.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (de până la 25°C) pentru o singură perioadă de până la 30 zile, dar care nu depășește data de expirare inițială. Scrieți noua dată de expirare pe spatele cutiei, incluzând ziua/luna/anul (nu mai mult de 30 zile după ce medicamentul este scos din frigider). Nu reintroduceți acest medicament în frigider dacă acesta a ajuns la temperatura camerei.

**Nu lăsați stiloul injector (pen-ul) preumplut Simponi și toate medicamentele la vederea și îndemâna copiilor.**

**Prezentare generală**
Stiloul injector (pen-ul) preumplut este un pen pentru injectare **manuală** care vă permite să fixați o doză specifică prescrisă. Fiecare stilou injector (pen) preumplut poate elibera de la 0,1 ml până la 0,45 ml (corespunzător cu golimumab 10 mg până la 45 mg) în trepte de 0,05 ml.

Înainte de a începe să utilizați acest stilou injector (pen) preumplut, trebuie să știți cum să:
- Eliminați bulele de aer

- Fixați doza prescrisă
- **Apăsați manual pistonul** pentru a injecta, la fel ca în cazul unei seringi

Stiloul injector (pen-ul) preumplut este pentru utilizare unică. Aruncați stiloul injector (pen-ul) preumplut după utilizare.

**Nu** încercați să utilizați medicamentul neutilizat rămas în stiloul injector (pen-ul) preumplut.

**Nu** utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut în comun cu alte persoane.

**Nu** agitați.

**Aveți nevoie de ajutor?**
Adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului pentru a discuta orice întrebări pe care le puteți avea. Pentru asistență suplimentară, consultați prospectul pentru informații privind datele de contact ale reprezentanței locale.

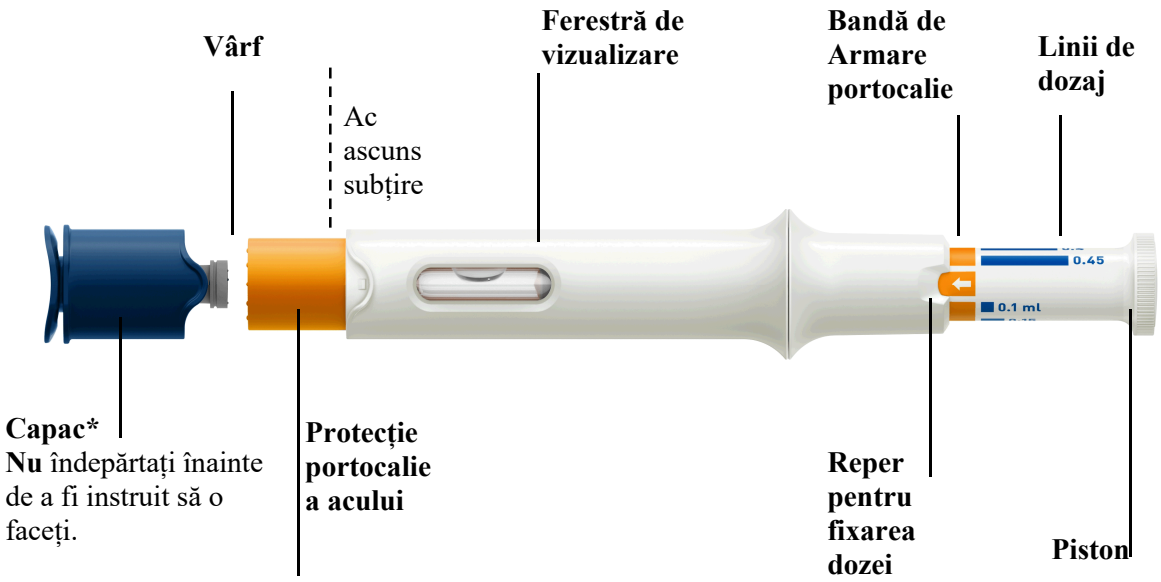
**Planificare**

**Verificați cutia**
**Verificați data de expirare („EXP”)** inscripționată sau scrisă pe spatele cutiei.
**Nu** utilizați dacă data de expirare a trecut.
**Nu** injectați dacă perforațiile de pe cutie sunt rupte. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru a obține un nou stilou injector (pen) preumplut.

**Scoateți stiloul injector (pen-ul) preumplut din cutie**
Lăsați stiloul injector (pen-ul) preumplut **la temperatura camerei pentru cel puțin 30 minute**, dar nu la îndemâna copiilor.
**Nu** încălziți în niciun alt mod.

**Veți avea nevoie de următoarele:**
- **1 tampon cu alcool**
- **1 tampon de bumbac** sau **tifon**
- **1 plasture**
- **1 container pentru obiecte ascuțite** (Vezi Pasul 3)

**Prezentare a stiloului injector (pen-ului) preumplut**



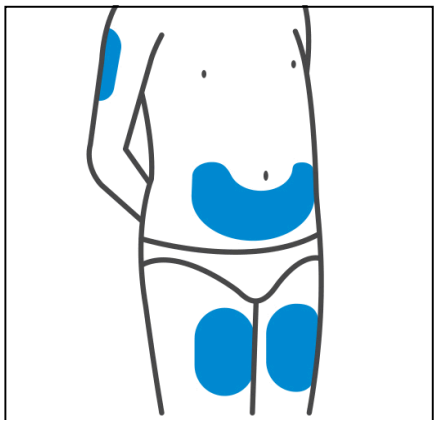

**IMPORTANT:**

**Nu** apăsați protecția portocalie a acului înainte de injectare. Aceasta se va bloca și nu veți putea administra doza.

**Nu** ridicați stiloul injector (pen-ul) preumplut de pe piele în timpul injecției. Protecția portocalie a acului se va bloca și nu veți administra doza completă.

* PERICOL DE SUFOCARE! A nu se lăsa la îndemâna copiilor.

**1. Pregătiți-vă pentru injectare**



**Alegeți locul de injectare**

Alegeți una dintre următoarele zone de injectare:

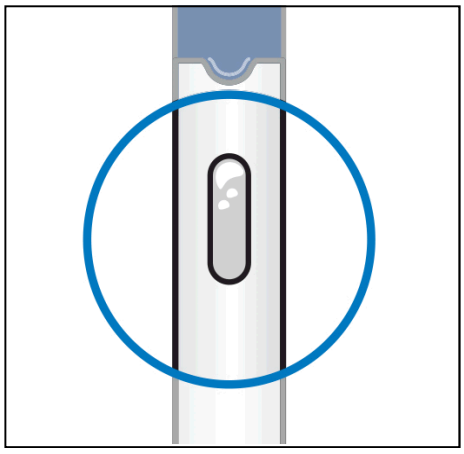
- **Fața anterioară a coapselor** (recomandat)
- Abdomenul inferior

  **Nu** utilizați zona celor 5 centimetri din jurul buricului.

- Regiunea exterioară a braţului (în cazul în care o altă persoană vă administrează injecţia)

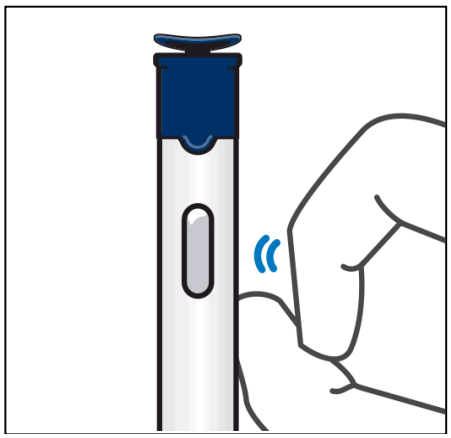
Alegeţi un loc diferit de injectare din cadrul zonei preferate pentru fiecare injecţie.
**Nu** injectaţi în zone în care pielea este sensibilă, învinețită, roşie, indurată, prezintă cruste sau are cicatrici.

**Curățați locul de injectare**
Spălaţi-vă atent pe mâini cu apă caldă şi săpun.
Ştergeţi locul de injectare ales cu un tampon cu alcool și lăsați pielea să se usuce.
**Nu** atingeți, nu faceți vânt, sau nu suflați deasupra locului de injectare după ce l-ați curățat.

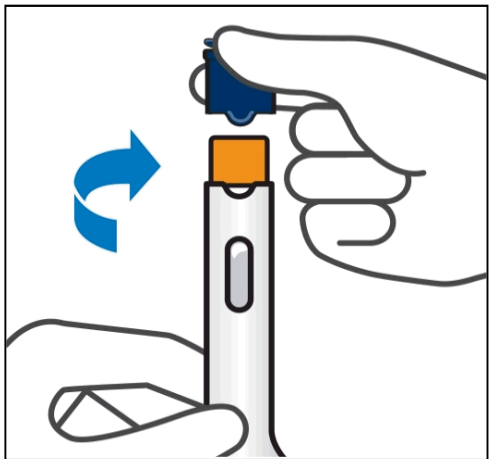


**Verificați lichidul**
Scoateți stiloul injector (pen-ul) preumplut din cutie.
Verificați lichidul prin fereastra de vizualizare. Acesta trebuie să fie limpede până la uşor opalescent (având o strălucire perlată) și incolor până la gălbui deschis și poate conține câteva particule proteice mici, translucide sau albe. De asemenea, puteți observa una sau mai multe bule de aer. Acest lucru este normal.

**Nu** injectați dacă lichidul are o altă culoare, este tulbure sau conţine particule mari. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru a obține un nou stilou injector (pen) preumplut.



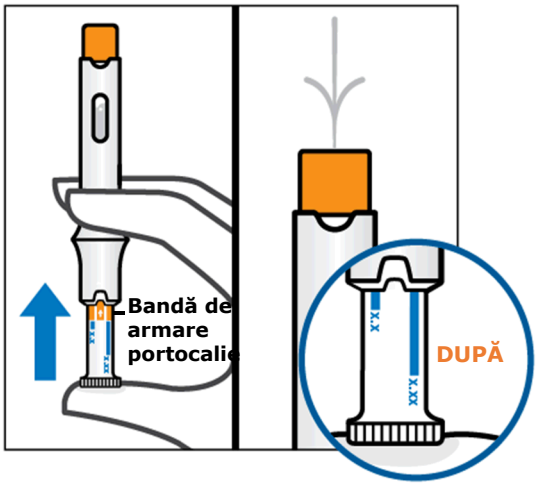
**Loviţi uşor pentru a aduce bulele către vârf**
Țineți stiloul injector (pen-ul) preumplut în poziție verticală, cu capacul albastru în sus.
Loviți stiloul injector (pen-ul) preumplut ușor cu degetul lângă fereastra de vizualizare. Aceasta va duce la ridicarea bulelor de aer către vârf.



**Scoateți capacul**
Țineți în continuare stiloul injector (pen-ul) preumplut în poziție verticală, apoi răsuciți și trageți capacul pentru a-l îndepărta.

**IMPORTANT: Nu** apăsați protecția portocalie a acului înainte de injectare. Aceasta se va bloca și nu veți putea administra doza.

**Injectați într-un interval de 5 minute după îndepărtarea capacului.**
**Nu** aşezaţi înapoi capacul, aceasta ar putea deteriora acul ascuns.
**Nu** utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut dacă l-aţi scăpat fără să aibă capacul pus.
Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru a obține un nou stilou injector (pen) preumplut.

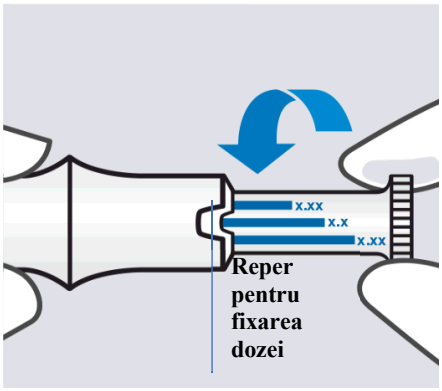



**Eliminați bulele de aer***
Țineți în continuare stiloul injector (pen-ul) preumplut în poziție verticală.
Apăsați ușor pistonul cu degetul mare până când acesta se oprește. Lichidul va țâșni. Acest lucru este normal.

**Banda de armare portocalie va dispărea.**

** Eliminarea bulelor de aer ajută la administrarea dozei corecte.*
*După ce eliminați bulele de aer, este posibil să vedeți o linie în interiorul ferestrei de vizualizare. Acest lucru este normal.*

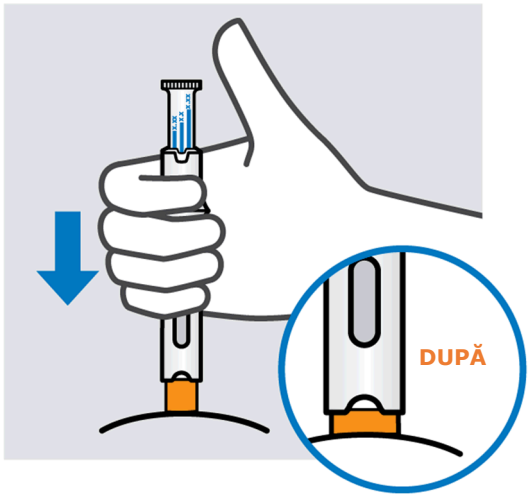
**2. Injectați Simponi utilizând stiloul injector (pen-ul) preumplut**




**Fixați doza prescrisă**
Rotiți pistonul până când linia de dozare pentru doza prescrisă pentru dumneavoastră se aliniază cu reperul pentru fixarea dozei. Stiloul injector (pen-ul) preumplut este gata pentru utilizare acum.

**Variante de doze:**

| |
|---|
| 0,1 ml |
| 0,15 ml |
| 0,2 ml |
| 0,25 m |
| 0,3 ml |
| 0,35 ml |
| 0,4 ml |
| 0,45 ml |

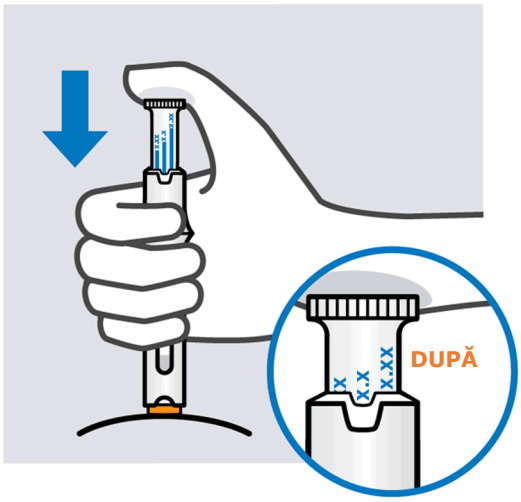



**Introduceți acul și țineți-l nemișcat**

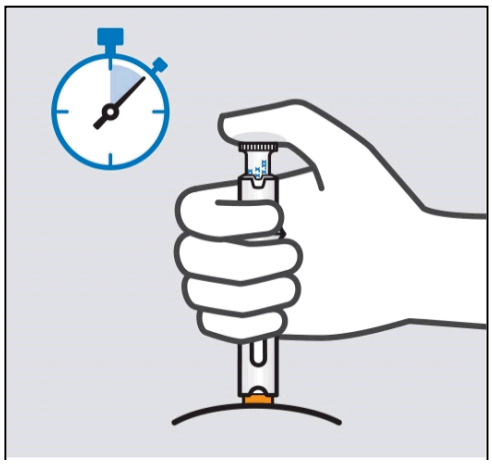
**IMPORTANT:** **Nu** ridicați stiloul injector (pen-ul) preumplut de pe piele în timpul injecției. Protecția portocalie a acului se va bloca și nu veți administra doza completă.

**Nu** apăsați pistonul în timp ce introduceți acul.

Împingeți și apăsați vârful stiloului injector (pen-ului) preumplut pe piele astfel încât protecția portocalie a acului să gliseze până când se oprește. O porțiune portocalie va fi încă vizibilă.



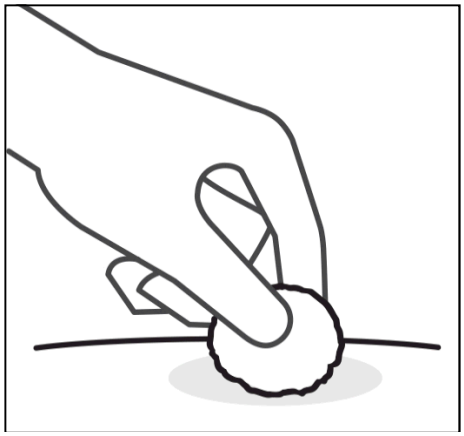

**Injectați Simponi**
Continuați să apăsați stiloul injector (pen-ul) preumplut pe piele.
Apăsați ușor pistonul până când se oprește.
**Dacă este aleasă o doză mică, pistonul se va mișca doar puțin.**
Doza pe care ați administrat-o poate fi confirmată uitându-vă la reperul pentru fixarea dozei.
**Nu** ridicați stiloul injector (pen-ul) preumplut încă.



**Țineți apăsat, apoi ridicați**
Continuați să apăsați stiloul injector (pen-ul) preumplut pe piele timp de aproximativ 5 secunde.
Este normal să mai vedeți o cantitate de medicament prin fereastra de vizualizare.
Ridicați stiloul injector (pen-ul) preumplut de pe piele.
Protecția portocalie a acului se va declanșa și se va bloca.

**3. După injectare**

**Aruncați stiloul injector (pen-ul) preumplut utilizat**
Puneți stiloul injector (pen-ul ) preumplut utilizat într-un container special pentru obiecte ascuțite imediat după utilizare.
Asigurați-vă că îndepărtați containerul conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră sau asistentei atunci când acesta este plin.



**Verificați locul injectării**
Este posibil să existe o cantitate mică de sânge sau lichid la locul injectării.

Apăsați pe piele cu un tampon de bumbac sau tifon până se oprește sângerarea.
**Nu** frecați locul de injectare.
Dacă este necesar acoperiți locul de injectare cu un plasture. Acum injectarea dumneavoastră este completă!

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Simponi 50 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut**
golimumab

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, Cardul Pacientului, care conţine informaţii importante privind siguranţa utilizării medicamentului, despre care trebuie să fiţi avertizat înaintea şi în timpul tratamentului cu Simponi.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este Simponi şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Simponi
3. Cum să utilizaţi Simponi
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Simponi
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii


## 1. Ce este Simponi şi pentru ce se utilizează

Simponi conţine substanţa activă numită golimumab.

Simponi aparţine unui grup de medicamente numite „blocante ale TNF”. Acesta se utilizează **la adulţi** pentru tratamentul următoarelor boli inflamatorii:
- Poliartrita reumatoidă
- Artrita psoriazică
- Spondilartrita axială, inclusiv spondilita anchilozantă și spondilartrita axială non-radiografică
- Colita ulcerativă

**La copii** cu vârsta de 2 ani și peste, Simponi este utilizat pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice poliarticulare.

Simponi acţionează prin blocarea acţiunii unei proteine numite „factor de necroză tumorală alfa” (TNF-α). Această proteină este implicată în procesele inflamatorii din organism, iar blocarea ei poate reduce inflamaţia din corpul dumneavoastră.

**Poliartrita reumatoidă**
Poliartrita reumatoidă este o afecţiune inflamatorie a articulaţiilor. Dacă suferiţi de poliartrită reumatoidă activă, veţi fi tratat mai întâi cu alte medicamente. Dacă nu răspundeţi satisfăcător la aceste medicamente, veţi putea fi tratat cu Simponi, pe care îl veţi lua în asociere cu un alt medicament, numit metotrexat pentru:
- A reduce semnele şi simptomele bolii dumneavoastră.
- A încetini distrugerile de la nivelul oaselor şi articulaţiilor dumneavoastră.
- A vă îmbunătăţi condiţia fizică.

**Artrita psoriazică**
Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulaţiilor, însoţită de obicei de psoriazis, o boală inflamatorie a pielii. Dacă suferiţi de artrită psoriazică activă, veţi fi tratat mai întâi cu alte medicamente. Dacă nu răspundeţi satisfăcător la aceste medicamente, veţi putea fi tratat cu Simponi pentru:
- A reduce semnele şi simptomele bolii dumneavoastră.
- A încetini distrugerile de la nivelul oaselor şi articulaţiilor dumneavoastră.
- A vă îmbunătăţi funcţia fizică.

**Spondilita anchilozantă și spondilartrita axială non-radiografică**
Spondilita anchilozantă și spondilartrita axială non-radiografică sunt boli inflamatorii ale coloanei vertebrale. Dacă suferiţi de spondilită anchilozantă sau spondilartrită axială non-radiografică, veţi fi tratat mai întâi cu alte medicamente. Dacă nu răspundeţi satisfăcător la aceste medicamente, veţi putea fi tratat cu Simponi pentru:
- A reduce semnele şi simptomele bolii dumneavoastră.
- A vă îmbunătăţi funcţia fizică.

**Colita ulcerativă**
Colita ulcerativă este o boală inflamatorie a intestinului. Dacă suferiţi de colită ulcerativă veţi fi tratat mai întâi cu alte medicamente. Dacă nu răspundeţi satisfăcător la aceste medicamente, vi se va administra Simponi pentru tratatamentul bolii dumneavoastră.

**Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară**
Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară este o boală inflamatorie care determină durere articulară și inflamație la copii și adolescenți. Dacă aveți artrită juvenilă idiopatică poliarticulară, vi se vor administra în primul rând alte medicamente. În cazul în care nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Simponi în combinație cu metrotrexat pentru a trata boala.

## 2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Simponi

**Nu utilizaţi Simponi**
- Dacă sunteţi alergic (hipersensibil) la golimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- Dacă aveţi tuberculoză (TBC) sau orice altă infecţie severă.
- Dacă suferiţi de insuficienţă cardiacă moderată sau severă.

Dacă nu sunteţi sigur că vreuna dintre situaţiile de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră, discutaţi cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza Simponi.

**Atenţionări şi precauţii**
Înainte să utilizaţi Simponi, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

<u>Infecţii</u>
Informaţi-vă medicul imediat dacă aveţi deja sau dezvoltaţi simptome ale unei infecţii, în timpul sau după tratamentul cu Simponi. Simptomele infecţiilor includ febră, tuse, senzaţie de lipsă de aer, simptome gripale, diaree, răni, probleme dentare sau usturimi la urinare.
- În timp ce utilizaţi Simponi puteţi contacta infecţii cu mai mare uşurinţă.
- Infecţiile pot evolua mai rapid şi pot fi mai severe. În plus, unele infecţii anterioare pot reapărea.

*Tuberculoza (TBC)*
Anunţaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă apar simptome de TBC în timpul sau după tratament. Simptomele de TBC includ tuse persistentă, scădere în greutate, oboseală, febră sau transpiraţii nocturne.

- Au fost raportate cazuri de TBC în rândul pacienţilor trataţi cu Simponi, în cazuri rare chiar şi la pacienţi care au fost trataţi cu medicamente pentru tratamentul TBC. Medicul dumneavoastră vă va testa pentru a determina dacă aveţi TBC. Medicul dumneavoastră va înregistra aceste teste pe Cardul Pacientului.
- Este foarte important să-l anunţaţi pe medicul dumneavoastră dacă aţi avut vreodată TBC sau dacă aţi avut contacte apropiate cu o persoană care a avut sau are TBC.
- Dacă medicul dumneavoastră consideră că aveţi un risc crescut de TBC, aţi putea fi tratat cu medicamente împotriva TBC înainte de a începe tratamentul cu Simponi.

*Virusul hepatitic B (VHB)*
- Spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi purtător sau dacă aveţi sau aţi avut VHB înainte să vi se administreze Simponi
- Spuneţi medicului dumneavoastră dacă credeţi că aveţi un risc de a contacta VHB
- Medicul dumneavoastră trebuie să vă testeze pentru VHB
- Tratamentul cu blocante ale TNF cum ar fi Simponi poate duce la reactivarea infecţiei cu VHB la pacienţii purtători ai acestui virus, reactivare care poate pune în pericol viaţa în unele cazuri.

*Infecţii fungice invazive*
Dacă aţi locuit sau aţi călătorit într-o zonă în care infecţiile provocate de anumite tipuri de fungi care vă pot afecta plămânii sau alte părţi ale corpului (numite histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză) sunt frecvente, informaţi-vă medicul imediat. Dacă nu ştiţi dacă aceste infecţii sunt frecvente în zona în care aţi locuit sau călătorit, întrebaţi-l pe medicul dumneavoastră.

<u>Cancer şi limfom</u>
Informaţi-l pe medicul dumneavoastră dacă aţi fost diagnosticat vreodată cu limfom (un tip de cancer sanguin) sau cu orice alt fel de cancer înainte de a utiliza Simponi.
- Dacă folosiţi Simponi sau alte blocante ale TNF, riscul de a dezvolta un limfom sau un alt cancer poate creşte.
- Pacienţii cu poliartrită reumatoidă severă şi alte boli inflamatorii, care au suferit de aceste boli timp de mulţi ani, pot avea un risc peste medie de a dezvolta un limfom.
- Au fost cazuri de cancere, inclusiv forme neobişnuite, la copii şi adolescenţi care au fost trataţi cu medicamente blocante ale TNF, care uneori s-au soldat cu deces.
- Rareori, a fost observat un tip specific și sever de limfom numit limfom hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu alte blocante ale TNF. Cei mai mulți dintre acești pacienți erau adolescenți sau adulți tineri de sex masculin. Acest tip de cancer are ca rezultat, de obicei, decesul. Aproape toți acești pacienți au primit de asemenea medicamente cunoscute sub numele azatioprină sau 6-mercaptopurină. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă luați azatioprină sau 6-mercaptopurină cu Simponi.
- Pacienţii cu astm bronşic sever persistent, pneumopatie obstructivă cronică (BPOC) sau care sunt mari fumători, pot avea un risc crescut de cancer în cazul în care sunt trataţi cu Simponi. Dacă aveţi astm bronşic persistent, BPOC sau fumaţi mult, ar trebui să discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu un blocant al TNF este potrivit pentru dumneavoastră.
- La unii pacienţi trataţi cu golimumab au apărut anumite tipuri de cancer de piele. În cazul în care apar orice modificări ale aspectului pielii sau excrescenţe pe piele în timpul tratamentului sau după acesta, spuneţi medicului dumneavoastră.

<u>Insuficienţă cardiacă</u>
Informaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă observaţi apariţia sau agravarea simptomelor de insuficienţă cardiacă. Simptomele insuficienţei cardiace includ respiraţie dificilă sau umflarea picioarelor.
- În timpul tratamentului cu blocante ale TNF, inclusiv Simponi, au fost raportate apariţia sau agravarea insuficienţei cardiace congestive. Unii dintre acești pacienți au decedat.
- Dacă suferiţi de insuficienţă cardiacă uşoară şi sunteţi tratat cu Simponi, trebuie să fiţi monitorizat îndeaproape de către medicul dumneavoastră.

Boli ale sistemului nervos
Informaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă aţi fost diagnosticat vreodată cu o boală demielinizantă sau la apariţia unor simptome sugestive pentru o boală demielinizantă, cum ar fi scleroza multiplă. Simptomele pot include modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune în mâini sau picioare sau amorţeli şi furnicături în orice parte a corpului. Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se va administra Simponi.

Operaţii sau intervenţii stomatologice
- Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă urmează să fiţi supus unei operaţii sau intervenţii stomatologice.
- Anunţaţi chirurgul sau stomatologul care efectuează intervenţia că urmaţi un tratament cu Simponi şi arătaţi-le Cardul Pacientului.

Boală autoimună
Informaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră la apariţia simptomelor unei boli numită lupus. Simptomele includ erupţie persistentă pe piele, febră, dureri articulare şi oboseală.
- În cazuri rare, persoane tratate cu blocante ale TNF au dezvoltat lupus.

Boli ale sângelui
La anumiţi pacienţi, corpul poate avea dificultăţi în producerea celulelor sanguine în număr suficient pentru a ajuta în lupta cu infecţiile sau pentru oprirea sângerărilor. Dacă aveţi febră care nu dispare, vânătăi sau sângeraţi foarte uşor sau sunteţi foarte palid, adresaţi-vă imediat medicului. Medicul poate decide întreruperea tratamentului.

Dacă nu sunteţi sigur că vreuna dintre situaţiile de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Simponi.

Vaccinări
Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă aţi fost vaccinat sau urmează să fiţi vaccinat.
- Nu trebuie să vi se administreze anumite vaccinuri (vii atenuate) în timp ce utilizaţi Simponi.
- Anumite vaccinări pot determina infecţii. Dacă vi s-a administrat Simponi pe perioada sarcinii, timp de aproximativ 6 luni de la data ultimei doze care vi s-a administrat cât aţi fost gravidă, copilul dumneavoastră ar putea avea un risc mai mare pentru a face astfel de infecţii. Este important să le spuneţi medicilor copilului dumneavoastră şi altor profesionişti din domeniul sănătăţii despre faptul că vi se administrează Simponi, astfel încât ei să poată decidă asupra momentelor când anumite vaccinuri i se pot administra copilului dumneavoastră.

Discutaţi cu medicul copilului dumneavoastră cu privire la vaccinările acestuia, Dacă este posibil, copilul dumneavoastră trebuie să prezinte toate vaccinările la zi înaintea utilizării Simponi.

Agenţi infecţioşi terapeutici
Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă vi s-a administrat recent sau sunteţi programat să vi se administreze tratament cu agenţi infecţioşi terapeutici (de exemplu instilaţii BCG pentru tratamentul cancerului).

Reacţii alergice
Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă prezentaţi simptomele unei reacţii alergice după tratamentul cu Simponi. Simptomele reacţiei alergice pot include umflarea feţei, buzelor, gurii sau a gâtului care poate determina dificultăţi la înghiţire sau în respiraţie, erupţie trecătoare pe piele, urticarie, umflarea mâinilor, picioarelor sau gleznelor.
- Unele dintre aceste reacţii pot fi grave sau, rareori, ameninţătoare de viaţă.
- Unele dintre aceste reacţii apar după prima administrare de Simponi.

**Copii**
Simponi nu este recomandat la copii cu vârsta mai mică de 2 ani cu artrită juvenilă idiopatică poliarticulară deoarece nu a fost studiat în acest grup.

**Simponi împreună cu alte medicamente**
- Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizaţi, aţi utilizat recent sau s-ar putea să utilizaţi orice alte medicamente, inclusiv orice alte medicamente folosite pentru tratamentul poliartritei reumatoide, artritei juvenile idiopatice poliarticulare, artritei psoriazice, spondilitei anchilozante, spondilartritei axiale non-radiografice sau colitei ulcerative.
- Nu ar trebui să utilizaţi Simponi împreună cu medicamente care conţin substanţa activă anakinra sau abatacept. Aceste medicamente sunt folosite pentru tratamentul bolilor reumatice.
- Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi orice alt medicament care vă afectează sistemul imunitar.
- Nu ar trebui să vi se administreze anumite vaccinuri (vii) în timp ce utilizaţi Simponi.

Dacă nu sunteţi sigur că vreuna dintre situaţiile de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Simponi.

**Sarcina şi alăptarea**
Discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Simponi dacă:
- Sunteţi gravidă sau plănuiţi să rămâneţi gravidă în timp ce utilizaţi Simponi. Există informaţii limitate despre efectele acestui medicament la femeile gravide. Dacă sunteţi tratată cu Simponi, trebuie să evitaţi să rămâneţi gravidă, folosind mijloace adecvate de contracepţie în timpul tratamentului şi încă cel puţin 6 luni după ultima injecţie cu Simponi. Simponi trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar pentru dumneavoastră.
- Înainte de a începe alăptarea, trebuie să fi trecut cel puţin 6 luni de la ultima administrare a Simponi. Dacă vi se administrează Simponi, trebuie să întrerupeţi alăptarea.
- Dacă vi s-a administrat Simponi pe timpul cât aţi fost gravidă, copilul dumneavoastră poate avea un risc mai mare pentru a face infecţii. Înainte de administrarea oricărui vaccin copilului dumneavoastră, este important să le spuneţi medicilor copilului dumneavoastră şi altor profesionişti din domeniul sănătăţii despre faptul că vi se administrează Simponi (pentru mai multe informaţii vezi paragraful cu vaccinuri).

Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**
Simponi are influenţă minoră asupra capacităţii dumneavoastră de a conduce vehicule şi de a folosi unelte şi utilaje. Cu toate acestea, după ce utilizaţi Simponi, pot apărea ameţeli. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceţi vehicule şi nu folosiţi unelte şi utilaje.

**Simponi conţine latex, sorbitol şi polisorbat**
Sensibilitatea la latex
O parte a stiloului injector (pen-ului) preumplut, capacul protector al acului, conţine latex. Deoarece latexul poate determina reacţii alergice severe, discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Simponi, dacă dumneavoastră sau persoana care vă îngrijeşte sunteţi alergici la latex.

Intoleranţa la sorbitol
Acest medicament conţine 20,5 mg sorbitol (E420) în fiecare stilou injector (pen) preumplut.

Polisorbat 80
Acest medicament conține 0,075 mg polisorbat 80 (E433) în fiecare stilou injector (pen) preumplut. Polisorbații pot determina reacții alergice. Spuneti medicului dumneavoastra daca aveti alergii cunoscute.

## 3. Cum să utilizaţi Simponi

Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Trebuie să discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

**Cât Simponi se administrează**
Poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilartrita axială, inclusiv spondilita anchilozantă și spondilartrita axială non-radiografică:
- Doza recomandată este de 50 mg (conţinutul unui stilou injector preumplut) administrată o dată pe lună, pe aceeaşi dată, lunar.
- Discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a lua a patra doză. Medicul va stabili dacă trebuie să continuaţi tratamentul cu Simponi.
    - Dacă aveţi peste 100 kg, doza ar putea fi crescută la 100 mg (conţinutul a două stilouri injectoare preumplute) administrată o dată pe lună, pe aceeaşi dată, lunar.

Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară la copii cu vârsta de 2 ani și peste:
- Pentru pacienți cu greutatea de cel puțin 40 kg, doza recomandată este de 50 mg administrată o dată pe lună, la aceeași dată a fiecărei luni. Pentru pacienți cu greutatea corporală mai mică de 40 kg, este disponibil stilou injector (pen) preumplut a 45 mg/0,45 ml. Medicul dumneavoastră vă va spune doza corectă care trebuie utilizată.
- Discutați cu medicul dumneavoastră înainte să administrați a patra doză. Medicul dumneavoastră va stabili dacă trebuie să continuați tratamentul cu Simponi.

Colita ulcerativă
- Tabelul de mai jos prezintă modul în care veți folosi, de obicei, acest medicament.

| | |
|---|---|
| Tratament inițial | O doză inițială de 200 mg (conținutul a 4 stilouri injectoare preumplute) urmată de 100 mg (conținutul a 2 stilouri injectoare preumplute) 2 săptămâni mai târziu. |
| Tratament de întreținere | • La pacienții cu greutate corporală mai mică de 80 kg, 50 mg (conținutul a 1 stilou injector preumplut) la 4 săptămâni după ultimul dumneavoastră tratament, apoi după fiecare 4 săptămâni. Medicul dumneavoastră poate decide să prescrie 100 mg (conținutul a 2 stilouri injectoare preumplute), în funcție de cât de bun este efectul Simponi pentru dumneavoastră.<br>• La pacienții cu greutate corporală de 80 kg sau mai mare, 100 mg (conținutul a 2 stilouri injectoare preumplute) la 4 săptămâni după ultimul dumneavoastră tratament, apoi după fiecare 4 săptămâni. |

**Cum se administrează Simponi**
- Simponi se administrează prin injecţie sub piele (subcutanat).
- La început, medicul dumneavoastră sau asistenta dumneavoastră vă pot injecta Simponi. Totuşi, puteţi decide împreună cu medicul dumneavoastră dacă vă puteţi injecta singur Simponi. În acest caz, vi se va arăta cum să vă injectaţi singur Simponi.

Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă aveţi orice întrebare despre autoadministrarea injecţiei. Veţi găsi „Instrucţiuni pentru utilizare” detaliate la sfârşitul acestui prospect.

**Dacă utilizaţi mai mult Simponi decât trebuie**
Dacă aţi utilizat mai mult Simponi decât trebuie (fie injectându-vă prea mult o singură dată, fie utilizându-l prea frecvent), spuneţi imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. Luaţi întotdeauna cu dumneavoastră cutia medicamentului, chiar dacă este goală și acest prospect.

**Dacă uitaţi să vă injectaţi Simponi**
Dacă uitaţi să administraţi o doză de Simponi, trebuie să o injectaţi de îndată ce vă aduceţi aminte.

Nu utilizaţi o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Când să vă injectaţi doza următoare:
- Dacă aţi întârziat mai puţin de 2 săptămâni, injectaţi doza uitată imediat ce vă aduceţi aminte şi rămâneţi la programul iniţial.

- Dacă aţi întârziat mai mult de 2 săptămâni, injectaţi doza uitată imediat ce vă aduceţi aminte şi discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul pentru a afla când trebuie să vă administraţi doza următoare.

Dacă nu ştiţi ce ar trebui să faceţi, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

**Dacă încetaţi să utilizaţi Simponi**
Dacă vă gândiţi să întrerupeţi utilizarea Simponi, discutaţi înainte cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## 4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unii pacienţi pot prezenta reacţii adverse grave şi pot necesita tratament. Riscul pentru anumite reacţii adverse este mai mare la doza de 100 mg comparativ cu cea de 50 mg. Reacţiile adverse pot apărea la mai multe luni după ultima injecţie.

Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse care includ:
- **reacţii alergice care pot fi grave sau rareori, pot pune viaţa în pericol (rare).** Simptome ale unei reacţii alergice pot include umflarea feţei, a buzelor, a gurii sau gâtului, care poate provoca dificultăţi la înghiţire sau respiraţie, erupţii pe piele, urticarie, umflarea mâinilor, picioarelor sau gleznelor. Unele dintre aceste reacţii apar după prima administrare de Simponi.
- **infecţii grave (incluzând TBC, infecţii bacteriene incluzând infecţii sanguine grave şi pneumonia, infecţii fungice severe şi alte infecţii oportuniste) (frecvente).** Simptome ale unei infecţii pot include febră, oboseală, tuse (persistentă), respiraţie dificilă, simptome asemănătoare gripei, scădere în greutate, transpiraţii nocturne, diaree, răni, probleme dentare şi usturimi la urinare.
- **reactivarea hepatitei cu virus hepatitic B dacă sunteţi purtător sau aţi avut înainte hepatită virală B (rare).** Simptomele pot include îngălbenirea pielii şi a ochilor, urină de culoare maro închis, durere abdominală în partea dreaptă, febră, greaţă, vărsături şi oboseală marcată.
- **boală a sistemului nervos cum este scleroza multiplă (rare).** Simptomele bolii sistemului nervos pot include modificări ale vederii, slăbiciune la nivelul braţelor şi a picioarelor, amorţeală şi furnicături în orice parte a corpului dumneavoastră.
- **cancer la nivelul ganglionilor limfatici (limfom) (rare).** Simptomele limfomului pot include umflarea ganglionilor limfatici, scădere în greutate sau febră.
- **insuficienţă cardiacă (rare).** Simptomele insuficienţei cardiace pot include senzaţia de lipsă de aer sau umflarea picioarelor.
- **semne ale bolilor sistemului imunitar denumite:**
  - **lupus (rare).** Simptomele pot include durere articulară sau o erupţie trecătoare pe piele la nivelul obrajilor sau al braţelor care este sensibilă la soare.
  - **sarcoidoză (rare).** Simptomele pot include o tuse persistentă, cu instalarea unei dificultăți în respirație, durere în piept, febră, umflare a ganglionilor limfatici, scădere în greutate, erupție trecătoare pe piele și vedere încețoșată.
- **umflare a vaselor de sânge mici (vasculită) (rare).** Simptomele pot include febră, dureri de cap, scădere în greutate, transpiraţii nocturne, erupție trecătoare pe piele și probleme ale nervilor, cum sunt amorțeală și furnicături.
- **cancer de piele (mai puțin frecvente).** Simptomele cancerului de piele pot include modificări ale aspectului pielii sau excrescențe pe piele.
- **boală de sânge (frecvente).** Simptomele unei boli de sânge pot include febră care nu dispare, vânătăi sau sângerări care apar foarte uşor sau aspect foarte palid.

- **cancer al sângelui (leucemie) (rare)**. Simptomele de leucemie pot include febră, senzație de oboseală, infecții frecvente, învinețire ușoară și transpirații nocturne.

Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre simptomele de mai sus.

**Următoarele reacţii adverse suplimentare au fost observate în timpul tratamentului cu Simponi:**
Reacţii adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):
- Infecţii ale căilor respiratorii superioare, răguşeală şi dureri în gât, secreţii nazale

Reacţii adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):
- Valori anormale ale testelor hepatice (enzime hepatice crescute) descoperite în timpul analizelor de sânge efectuate de medicul dumneavoastră
- Ameţeală
- Durere de cap
- Amorţeli sau furnicături
- Infecţii superficiale cu ciuperci
- Abcese
- Infecţii bacteriene (de exemplu celulită)
- Număr redus al celulelor roşii sanguine
- Număr redus de celule albe sanguine
- Test sanguin pozitiv pentru lupus
- Reacţii alergice
- Indigestie
- Durere de stomac
- Stare de rău (greaţă)
- Gripă
- Bronşită
- Infecţia sinusurilor
- Afte
- Tensiune arterială crescută
- Febră
- Astm bronşic, respiraţie dificilă, respiraţie şuierătoare
- Tulburări la nivelul stomacului şi intestinului care includ inflamaţia mucoasei stomacului şi a colonului, care poate determina febră
- Durere şi ulceraţii la nivelul gurii
- Reacţii la locul de injectare (inclusiv roşeaţă, induraţie, durere, echimoze, mâncărimi, furnicături, iritaţii)
- Căderea părului
- Erupţii şi mâncărime la nivelul pielii
- Dificultăţi de somn
- Depresie
- Senzaţie de slăbiciune
- Fracturi osoase
- Senzaţie de disconfort în piept

Reacţii adverse mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):
- Infecții ale rinichilor
- Cancere, inclusiv cancer de piele şi tumori necanceroase sau excrescenţe, inclusiv negi
- Vezicule la nivelul pielii
- Infecție severă în tot corpul (sepsis), incluzând uneori scăderea tensiunii arteriale (șoc septic)
- Psoriazis (inclusiv la nivelul palmei mâinii şi/sau pe talpa piciorului şi/sau sub forma unor vezicule cutanate)
- Număr redus de plachete sanguine
- Număr total redus de celule albe, roşii şi plachete sanguine
- Tulburări tiroidiene

- Creşterea nivelului sanguin al zahărului
- Creşterea nivelului sanguin al colesterolului
- Tulburări de echilibru
- Tulburări de vedere
- Ochi inflamat (conjunctivită)
- Alergie la nivelul ochiului
- Senzaţie de bătăi neregulate ale inimii
- Îngustarea vaselor de sânge din inimă
- Cheaguri sanguine
- Înroşirea feţei
- Constipaţie
- Boli inflamatorii cronice ale plămânilor
- Reflux de acid
- Pietre la vezica biliară
- Tulburări ale ficatului
- Afecţiuni ale sânului
- Tulburări menstruale

Reacţii adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):
- Incapacitatea măduvei osoase de a produce celule sanguine
- Scădere severă a numărului de celule albe din sânge
- Infecţii ale articulaţiilor şi ale ţesuturilor înconjurătoare
- Îngreunarea procesului de vindecare
- Inflamarea vaselor de sânge de la nivelul organelor interne
- Leucemie
- Melanom (un tip de cancer de piele)
- Carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)
- Reacţii lichenoide (erupţie pe piele de culoare roşie-purpurie, însoţită de mâncărimi şi/sau linii întretăiate de culoare albă-gri pe mucoase)
- Piele descuamată, cu aspect de solzi
- Boli ale sistemului imunitar care pot afecta plămânii, pielea şi ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă sub formă de sarcoidoză)
- Durere şi modificarea culorii degetelor de la mâini sau de la picioare
- Tulburări ale gustului
- Tulburări la nivelul vezicii biliare
- Infecţii la nivelul rinichilor
- Inflamația vaselor de sânge de la nivelul pielii dumneavoastră, rezultând o erupţie trecătoare pe piele

Reacţii adverse cu frecvenţă necunoscută:
- Un tip rar de cancer de sânge care afectează mai ales tinerii (limfom hepatosplenic cu celule T)
- Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecţiei cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele.
- Agravarea unei afecţiuni numite dermatomiozită (care se manifestă ca o erupţie pe piele, însoţită de slăbiciune musculară)

**Raportarea reacţiilor adverse**
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Simponi

- Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.
- Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă şi pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.
- A se ţine stiloul injector (pen-ul) preumplut în cutie pentru a fi protejat de lumină.
- Acest medicament poate fi păstrat, de asemenea, în afara frigiderului, la temperaturi de până la maxim 25 °C pentru o singură perioadă de până la 30 zile, dar nu după data de expirare originală inscripționată pe cutie. Scrieți noua dată de expirare pe cutie, incluzând ziua/luna/anul (nu mai mult de 30 zile după ce medicamentul este scos din frigider). Nu reintroduceți acest medicament în frigider dacă acesta a ajuns la temperatura camerei. Aruncați acest medicament dacă nu a fost utilizat până la noua dată de expirare sau până la data de expirare inscripționată pe cutie, oricare dintre acestea este prima.
- Nu utilizaţi acest medicament dacă observaţi că lichidul nu este clar până la culoare galben deschis, dacă este tulbure sau conţine particule străine.
- Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**Ce conţine Simponi**
Substanţa activă este golimumab. Un stilou injector (pen) preumplut de 0,5 ml conţine golimumab 50 mg.
Celelalte componente sunt sorbitol (E420), histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbat 80 (E433) şi apă pentru preparate injectabile. Pentru mai multe informații referitoare la sorbitol (E420) și polisorbat 80 (E433), vezi pct. 2.

**Cum arată Simponi şi conţinutul ambalajului**
Simponi este furnizat sub formă de soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut de unică folosinţă. Simponi este disponibil în ambalaje care conţin 1 stilou injector (pen) preumplut şi în ambalaje multiple care conţin 3 (3 cutii a câte 1) stilouri injectoare (pen-uri) preumplute Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Soluţia este limpede sau uşor opalescentă (având o strălucire perlată), incoloră până la gălbui deschis şi poate conţine câteva particule proteice mici translucide sau albe. Nu folosiţi Simponi dacă soluţia prezintă modificări de culoare, este tulbure sau puteţi vedea particule străine în ea.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

**Fabricantul**
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Țările de Jos

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţii locali ai deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

**België/Belgique/Belgien**
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

**България**
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

**Česká republika**
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

**Eesti**
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

**France**
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

**Lietuva**
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

**Luxembourg/Luxemburg**
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

**Magyarország**
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

**Malta**
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**
Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

**Norge**
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

**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

**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

**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

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

**INSTRUCŢIUNI PENTRU UTILIZARE**

**Dacă doriţi să vă auto-administraţi Simponi, trebuie să fiţi instruit de către un personal medical cum să pregătiţi injecţia şi cum să v-o administraţi. Dacă nu aţi fost instruit, vă rugăm să vă contactaţi medicul, asistenta medicală sau farmacistul pentru a programa o şedinţă de instruire.**

În aceste instrucţiuni:
1. Pregătirea pentru utilizarea stiloului injector (pen-ului) preumplut
2. Alegerea şi pregătirea locului de injectare
3. Injectarea medicamentului
4. După injectare

Diagrama de mai jos (vezi Figura 1) vă prezintă cum arată stiloul injector (pen-ul) preumplut „SmartJect”.

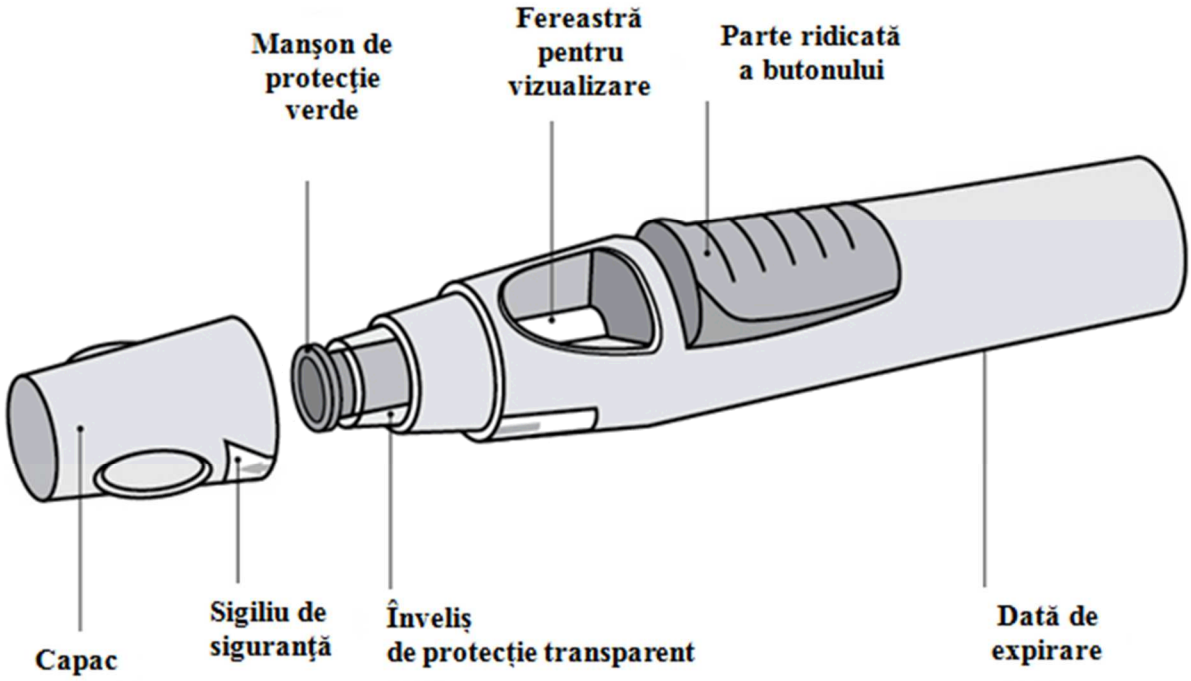



Figura 1

## 1. Pregătirea pentru utilizarea pen-ului preumplut

- Nu agitaţi pen-ul preumplut în niciun moment.
- Nu îndepărtaţi capacul de pe pen-ul preumplut până imediat înainte de administrarea injecţiei.
- Nu aşezaţi înapoi capacul pen-ului preumplut dacă a fost îndepărtat, pentru a evita îndoirea acului.

**Verificaţi numărul pen-urilor preumplute**
Verificaţi pen-urile preumplute pentru a vă asigura că
- numărul pen-urilor preumplute şi concetraţia acestora sunt corecte
  - Dacă doza dumneavoastră este 50 mg, veți primi un pen preumplut de 50 mg.
  - Dacă doza dumneavoastră este 100 mg, veți primi două pen-uri preumplute de 50 mg și va fi necesar să vă administrați două injecții. Alegeți două regiuni diferite pentru aceste injecții (de exemplu o injecție în coapsa dreaptă și cealaltă injecție în coapsa stângă), și administrați-vă injecțiile una imediat după cealaltă.
  - Dacă doza dumneavoastră este 200 mg, veți primi patru pen-uri preumplute de 50 mg și va fi necesar să vă administrați patru injecții. Alegeți regiuni diferite pentru aceste injecții și administrați-vă injecțiile una imediat după cealaltă.

**Verificaţi data de expirare**
- Verificați data de expirare inscripționată sau scrisă pe cutie.
- Verificaţi data de expirare (indicată drept “EXP”) de pe pen-ul preumplut.
- Nu folosiţi pen-ul preumplut dacă data de expirare a fost depăşită. Data de expirare inscripționată se referă la ultima zi a lunii respective. Vă rugăm vă contactaţi medicul sau farmacistul pentru asistenţă.

**Verificaţi sigiliul de siguranţă**
- Verificaţi sigiliul de siguranţă care înconjoară capacul pen-ului preumplut.
- Nu utilizaţi pen-ul preumplut dacă sigiliul este rupt. Vă rugăm să vă contactaţi medicul sau farmacistul.

**Aşteptaţi 30 de minute pentru a permite pen-ului preumplut să ajungă la temperatura camerei**
- Pentru a asigura o injectare corectă, lăsaţi pen-ul preumplut să stea la temperatura camerei, scos din cutie, timp de 30 de minute, dar nu la îndemâna copiilor.
- Nu încălziţi pen-ul preumplut în niciun alt mod (de exemplu, nu-l încălziţi în cuptorul cu microunde sau în apă fierbinte).
- Nu îndepărtaţi capacul pen-ului preumplut în timp ce-l lăsaţi să ajungă la temperatura camerei.

**Pregătiţi restul echipamentului**
- În timp ce aşteptaţi, puteţi să pregătiţi restul echipamentului, inclusiv un tampon cu alcool, vată sau pansament şi un container pentru ace.

**Verificaţi lichidul din pen-ul preumplut**
- Priviţi prin fereastra pentru vizualizare pentru a vă asigura că lichidul din pen-ul preumplut este limpede sau uşor opalescent (având o strălucire perlată) şi incolor până la gălbui deschis. Soluţia poate fi folosită în cazul în care conţine câteva particule proteice mici, translucide sau albe.
- De asemenea, veţi observa o bulă de aer, ceea ce este normal.
- Nu folosiţi pen-ul preumplut dacă lichidul are o altă culoare, este tulbure sau conţine particule mai mari. Dacă acest lucru se întâmplă, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

**2. Alegerea şi pregătirea locului de injectare (vezi figura 2)**

- Puteţi injecta medicamentul pe faţa anterioară a coapsei, în treimea mijlocie.
- Puteţi folosi burta (abdomenul) sub buric, cu excepţia celor aproximativ 5 cm aflaţi chiar dedesubtul acestuia.
- Nu injectaţi medicamentul în zone în care pielea este sensibilă, rănită, roşie, indurată, prezintă cruste sau are cicatrici sau vergeturi.
- Dacă sunt necesare mai multe injectări, acestea trebuie administrate în regiuni diferite de injectare.

Figura 2

⚠ **NU** injectați în braț pentru a evita defectarea pen-ului preumplut și/sau rănirea accidentală.

**Spălați-vă mâinile și curățați locul de injectare**
- Spălaţi-vă atent pe mâini cu apă caldă şi săpun.
- Ştergeţi locul de injectare cu un tampon cu alcool.
- Înainte de injectare, lăsaţi pielea să se usuce. Nu suflaţi şi nu faceţi vânt deasupra zonei curate.
- Nu mai atingeţi această zonă înainte de administrarea injecţiei.

**3. Injectarea medicamentului**

- Capacul nu trebuie îndepărtat decât în momentul în care sunteţi pregătit să injectaţi medicamentul.
- Medicamentul trebuie injectat într-un interval de 5 minute după îndepărtarea capacului.

**Îndepărtaţi capacul (Figura 3)**
- Când sunteţi gata să administraţi injecţia, răsuciţi capacul uşor pentru a rupe sigiliul de siguranţă.
- Scoateţi capacul şi aruncaţi-l după injectare.
- Nu aşezaţi înapoi capacul pentru că ar putea deteriora acul din interiorul pen-ului preumplut.
- Nu folosiţi pen-ul preumplut dacă l-aţi scăpat fără să aibă capacul pus. Dacă se întâmplă acest lucru, contactaţi-vă medicul sau farmacistul.

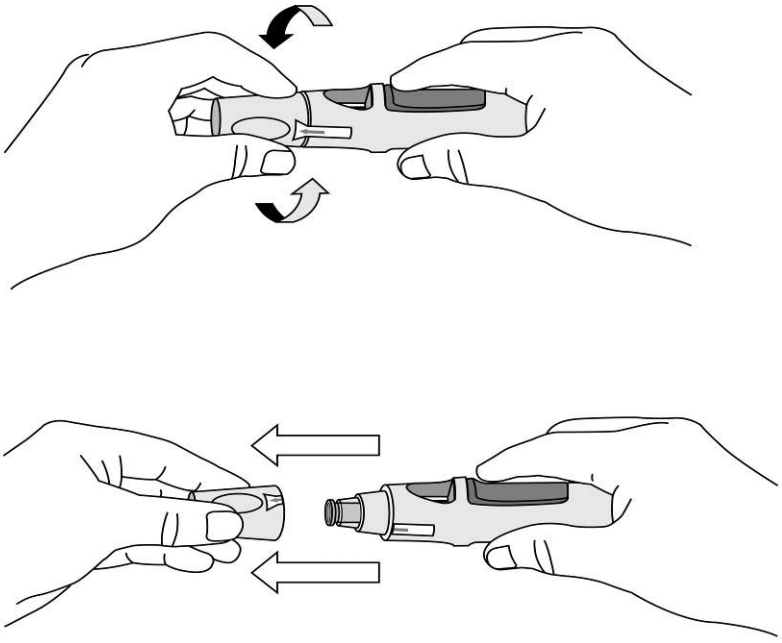


Figura 3

**Apăsaţi pen-ul preumplut pe suprafaţa pielii (vezi figurile 4 şi 5) fără a prinde între degete porţiunea de piele.**

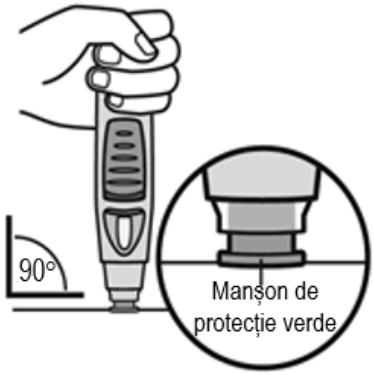



Figura 4

- Ţineţi confortabil pen-ul preumplut cu o mână **deasupra butonului albastru**.
- Asigurați-vă că manșonul de protecție verde este stabil și este cât mai plat posibil pe pielea dumneavoastră. Dacă pen-ul preumplut nu este stabil în timpul injectării, riscați să îndoiți acul.
- NU prindeți între degete porţiunea de piele pentru a evita rănirea accidentală cu acul.
- NU atingeți și NU apăsaţi butonul albastru în timp ce poziționați pen-ul preumplut pe piele.

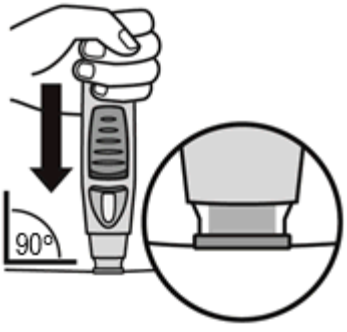



Figura 5

- Apăsați pe piele capătul deschis al pen-ului preumplut la un unghi de 90 grade. Aplicați suficientă presiune pentru a glisa în sus manșonul de protecție verde și pentru a-l menține în interiorul învelișului transparent. Doar porțiunea mai largă a manșonului de protecție verde rămâne în afara învelișului transparent.
- NU apăsați butonul albastru decât după ce manșonul de protecție glisează în interiorul învelișului transparent. Apăsarea butonului albastru înainte ca manșonul de protecție să fie apăsat poate duce la defectarea pen-ului.
- Injectați fără a prinde între degete porţiunea de piele.

**Apăsaţi butonul pentru injectare (vezi Figurile 6 și 7)**

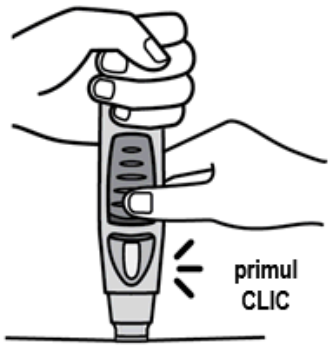



Figura 6

Figura 7

- Continuaţi să apăsaţi pen-ul preumplut pe suprafaţa pielii. **Folosiți-vă cealaltă mână** pentru a apăsa **partea proeminentă a butonului albastru** pentru a începe injectarea. Nu apăsați butonul decât dacă pen-ul preumplut este **apăsat pe suprafaţa pielii,** iar manșonul de protecție este glisat în interiorul învelișului transparent.
- După ce butonul este apăsat, acesta va rămâne apăsat şi dumneavoastră nu va trebui să mai aplicaţi presiune asupra lui.
- Dacă butonul pare greu de apăsat, nu apăsați butonul mai tare. Eliberați butonul, ridicați pen-ul preumplut și începeți din nou. Asigurați-vă că nu există presiune pe buton până când manșonul de protecție verde nu este apăsat complet pe piele, apoi apăsați partea proeminentă a butonului.
- **Veți auzi un „clic” puternic – nu vă alarmați.** Primul „clic” înseamnă că acul a fost introdus şi că injectarea a pornit. În acest moment puteți simți sau nu înţepătura acului.

**Nu ridicaţi şi nu îndepărtaţi încă pen-ul preumplut de pe piele. Dacă îndepărtaţi pen-ul preumplut de pe piele, este posibil să nu fi primit întrega doză de medicament.**

**Continuaţi să ţineţi până la al doilea „clic” (vezi Figura 8), acesta se produce de obicei după aproximativ 3 până la 6 secunde, dar poate dura până la 15 secunde până când auziți al doilea sunet de „clic”.**

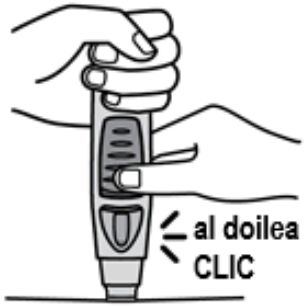



Figura 8

- **Continuaţi să ţineţi pen-ul preumplut apăsat pe piele până când auziţi al doilea „clic” (indicând faptul că injectarea s-a terminat și acul a intrat înapoi în pen-ul preumplut)**.
- Ridicaţi pen-ul preumplut de la locul injectării.
- Notă: Dacă nu auziți al doilea „clic”, așteptați 15 secunde de la prima apăsare a butonului și apoi ridicați autoinjectorul de la locul injectării.

**4. După injectare**

**Folosiţi un tampon de vată sau tifon**
- La locul injectării poate apărea o cantitate mică de sânge sau lichid. Acest lucru este normal.
- Puteţi ţine apăsat un tampon de vată sau pansament pe locul injectării timp de 10 secunde.
- Dacă este nevoie, puteți acoperi locul injectării cu un mic bandaj adeziv.
- Nu vă frecaţi pielea.

**Verificaţi fereastra pentru vizualizare – un indicator galben confirmă administrarea corectă (vezi Figura 9)**
- Indicatorul galben este conectat la pistonul pen-ului preumplut. Dacă indicatorul galben nu apare în fereastră, pistonul nu a avansat adecvat și injectarea nu a avut loc.
- Indicatorul galben va acoperi aproape jumătate din fereastra de vizualizare. Acest lucru este normal.
- Dacă indicatorul galben nu este vizibil prin fereastră sau în cazul în care consideraţi că nu aţi primit doza completă, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul. Nu administraţi o a doua doză fără să fi discutat cu medicul dumneavoastră.

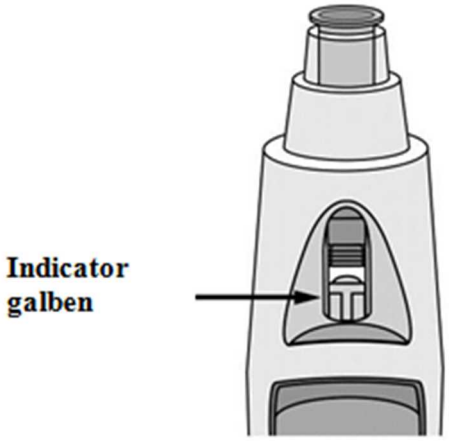



Figura 9

**Aruncaţi pen-ul preumplut (vezi Figura 10)**
- Puneţi imediat pen-ul într-un container special pentru ace. Asiguraţi-vă că îndepărtaţi containerul atunci când este plin conform instrucţiunilor primite de la medicul dumneavoastră sau de la asistenta medicală.

În cazul în care consideraţi că ceva nu a funcţionat corespunzător în timpul injectării sau dacă nu sunteţi sigur, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

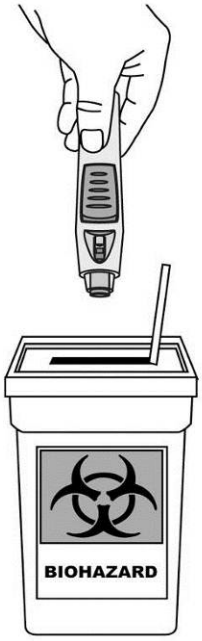



Figura 10

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Simponi 50 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută**
golimumab

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, Cardul Pacientului, care conţine informaţii importante privind siguranţa utilizării medicamentului, despre care trebuie să fiţi avertizat înaintea şi în timpul tratamentului cu Simponi.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este Simponi şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Simponi
3. Cum să utilizaţi Simponi
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Simponi
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii


## 1. Ce este Simponi şi pentru ce se utilizează

Simponi conţine substanţa activă numită golimumab.

Simponi aparţine unui grup de medicamente numite „blocante ale TNF”. Acesta se utilizează **la adulţi** pentru tratamentul următoarelor boli inflamatorii:
- Poliartrita reumatoidă
- Artrita psoriazică
- Spondilartrita axială, inclusiv spondilita anchilozantă și spondilartrita axială non-radiografică
- Colita ulcerativă.

Simponi este utilizat **la copii** cu vârsta de 2 ani și peste pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice poliarticulare și **la copii** cu vârsta de 2 ani și peste și greutatea mai mare de 15 kg pentru tratamentul colitei ulcerative.

Simponi acţionează prin blocarea acţiunii unei proteine numite „factor de necroză tumorală alfa” (TNF-α). Această proteină este implicată în procesele inflamatorii din organism, iar blocarea ei poate reduce inflamaţia din corpul dumneavoastră.

**Poliartrita reumatoidă**
Poliartrita reumatoidă este o afecţiune inflamatorie a articulaţiilor. Dacă suferiţi de poliartrită reumatoidă activă, veţi fi tratat mai întâi cu alte medicamente. Dacă nu răspundeţi satisfăcător la aceste medicamente, veţi putea fi tratat cu Simponi, pe care îl veţi lua în asociere cu un alt medicament, numit metotrexat pentru:
- A reduce semnele şi simptomele bolii dumneavoastră.
- A încetini distrugerile de la nivelul oaselor şi articulaţiilor dumneavoastră.
- A vă îmbunătăţi condiţia fizică.

**Artrita psoriazică**
Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulaţiilor, însoţită de obicei de psoriazis, o boală inflamatorie a pielii. Dacă suferiţi de artrită psoriazică activă, veţi fi tratat mai întâi cu alte medicamente. Dacă nu răspundeţi satisfăcător la aceste medicamente, veţi putea fi tratat cu Simponi pentru:
- A reduce semnele şi simptomele bolii dumneavoastră.
- A încetini distrugerile de la nivelul oaselor şi articulaţiilor dumneavoastră.
- A vă îmbunătăţi funcţia fizică.

**Spondilita anchilozantă și spondilartrita axială non-radiografică**
Spondilita anchilozantă și spondilartrita axială non-radiografică sunt boli inflamatorii ale coloanei vertebrale. Dacă suferiţi de spondilită anchilozantă sau spondilartrită axială non-radiografică, veţi fi tratat mai întâi cu alte medicamente. Dacă nu răspundeţi satisfăcător la aceste medicamente, veţi putea fi tratat cu Simponi pentru:
- A reduce semnele şi simptomele bolii dumneavoastră.
- A vă îmbunătăţi funcţia fizică.

**Colita ulcerativă (la adulți și la copii și adolescenți)**
Colita ulcerativă este o boală inflamatorie a intestinului. Dacă suferiţi de colită ulcerativă veţi fi tratat mai întâi cu alte medicamente. Dacă nu răspundeţi satisfăcător la aceste medicamente, vi se va administra Simponi pentru tratatamentul bolii dumneavoastră.

**Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară**
Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară este o boală inflamatorie care determină durere articulară și inflamație la copii și adolescenți. Dacă aveți artrită juvenilă idiopatică poliarticulară, vi se vor administra în primul rând alte medicamente. În cazul în care nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra Simponi în combinație cu metrotrexat pentru a trata boala.

## 2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Simponi

**Nu utilizaţi Simponi**
- Dacă sunteţi alergic (hipersensibil) la golimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- Dacă aveţi tuberculoză (TBC) sau orice altă infecţie severă.
- Dacă suferiţi de insuficienţă cardiacă moderată sau severă.

Dacă nu sunteţi sigur că vreuna dintre situaţiile de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră, discutaţi cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza Simponi.

**Atenţionări şi precauţii**
Înainte să utilizaţi Simponi, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

<u>Infecţii</u>
Informaţi-vă medicul imediat dacă aveţi deja sau dezvoltaţi simptome ale unei infecţii, în timpul sau după tratamentul cu Simponi. Simptomele infecţiilor includ febră, tuse, senzaţie de lipsă de aer, simptome gripale, diaree, răni, probleme dentare sau usturimi la urinare.
- În timp ce utilizaţi Simponi puteţi contacta infecţii cu mai mare uşurinţă.
- Infecţiile pot evolua mai rapid şi pot fi mai severe. În plus, unele infecţii anterioare pot reapărea.

*Tuberculoza (TBC)*
Anunţaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă apar simptome de TBC în timpul sau după tratament. Simptomele de TBC includ tuse persistentă, scădere în greutate, oboseală, febră sau transpiraţii nocturne.

- Au fost raportate cazuri de TBC în rândul pacienţilor trataţi cu Simponi, în cazuri rare chiar şi la pacienţi care au fost trataţi cu medicamente pentru tratamentul TBC. Medicul dumneavoastră vă va testa pentru a determina dacă aveţi TBC. Medicul dumneavoastră va înregistra aceste teste pe Cardul Pacientului.
- Este foarte important să-l anunţaţi pe medicul dumneavoastră dacă aţi avut vreodată TBC sau dacă aţi avut contacte apropiate cu o persoană care a avut sau are TBC.
- Dacă medicul dumneavoastră consideră că aveţi un risc crescut de TBC, aţi putea fi tratat cu medicamente împotriva TBC înainte de a începe tratamentul cu Simponi.

*Virusul hepatitic B (VHB)*
- Spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi purtător sau dacă aveţi sau aţi avut VHB înainte să vi se administreze Simponi.
- Spuneţi medicului dumneavoastră dacă credeţi că aveţi un risc de a contacta VHB
- Medicul dumneavoastră trebuie să vă testeze pentru VHB
- Tratamentul cu blocante ale TNF cum ar fi Simponi poate duce la reactivarea infecţiei cu VHB la pacienţii purtători ai acestui virus, reactivare care poate pune în pericol viaţa în unele cazuri.

*Infecţii fungice invazive*
Dacă aţi locuit sau aţi călătorit într-o zonă în care infecţiile provocate de anumite tipuri de fungi care vă pot afecta plămânii sau alte părţi ale corpului (numite histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză) sunt frecvente, informaţi-vă medicul imediat. Dacă nu ştiţi dacă aceste infecţii sunt frecvente în zona în care aţi locuit sau călătorit, întrebaţi-l pe medicul dumneavoastră.

<u>Cancer şi limfom</u>
Informaţi-l pe medicul dumneavoastră dacă aţi fost diagnosticat vreodată cu limfom (un tip de cancer sanguin) sau cu orice alt fel de cancer înainte de a utiliza Simponi.
- Dacă folosiţi Simponi sau alte blocante ale TNF, riscul de a dezvolta un limfom sau un alt cancer poate creşte.
- Pacienţii cu poliartrită reumatoidă severă şi alte boli inflamatorii, care au suferit de aceste boli timp de mulţi ani, pot avea un risc peste medie de a dezvolta un limfom.
- Au fost cazuri de cancere, inclusiv forme neobişnuite, la copii şi adolescenţi care au fost trataţi cu medicamente blocante ale TNF, care uneori s-au soldat cu deces.
- Rareori, a fost observat un tip specific și sever de limfom numit limfom hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu alte blocante ale TNF. Cei mai mulți dintre acești pacienți erau adolescenți sau adulți tineri de sex masculin. Acest tip de cancer are ca rezultat, de obicei, decesul. Aproape toți acești pacienți au primit de asemenea medicamente cunoscute sub numele azatioprină sau 6-mercaptopurină. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă luați azatioprină sau 6-mercaptopurină cu Simponi.
- Pacienţii cu astm bronşic sever persistent, pneumopatie obstructivă cronică (BPOC) sau care sunt mari fumători, pot avea un risc crescut de cancer în cazul în care sunt trataţi cu Simponi. Dacă aveţi astm bronşic persistent, BPOC sau fumaţi mult, ar trebui să discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu un blocant al TNF este potrivit pentru dumneavoastră.
- La unii pacienţi trataţi cu golimumab au apărut anumite tipuri de cancer de piele. În cazul în care apar orice modificări ale aspectului pielii sau excrescenţe pe piele în timpul tratamentului sau după acesta, spuneţi medicului dumneavoastră.

<u>Insuficienţă cardiacă</u>
Informaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă observaţi apariţia sau agravarea simptomelor de insuficienţă cardiacă. Simptomele insuficienţei cardiace includ respiraţie dificilă sau umflarea picioarelor.
- În timpul tratamentului cu blocante ale TNF, inclusiv Simponi, au fost raportate apariţia sau agravarea insuficienţei cardiace congestive. Unii dintre acești pacienți au decedat.
- Dacă suferiţi de insuficienţă cardiacă uşoară şi sunteţi tratat cu Simponi, trebuie să fiţi monitorizat îndeaproape de către medicul dumneavoastră.

Boli ale sistemului nervos
Informaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă aţi fost diagnosticat vreodată cu o boală demielinizantă sau la apariţia unor simptome sugestive pentru o boală demielinizantă, cum ar fi scleroza multiplă. Simptomele pot include modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune în mâini sau picioare sau amorţeli şi furnicături în orice parte a corpului. Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se va administra Simponi.

Operaţii sau intervenţii stomatologice
- Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă urmează să fiţi supus unei operaţii sau intervenţii stomatologice.
- Anunţaţi chirurgul sau stomatologul care efectuează intervenţia că urmaţi un tratament cu Simponi şi arătaţi-le Cardul Pacientului.

Boală autoimună
Informaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră la apariţia simptomelor unei boli numită lupus. Simptomele includ erupţie persistentă pe piele, febră, dureri articulare şi oboseală.
- În cazuri rare, persoane tratate cu blocante ale TNF au dezvoltat lupus.

Boli ale sângelui
La anumiţi pacienţi, corpul poate avea dificultăţi în producerea celulelor sanguine în număr suficient pentru a ajuta în lupta cu infecţiile sau pentru oprirea sângerărilor. Dacă aveţi febră care nu dispare, vânătăi sau sângeraţi foarte uşor sau sunteţi foarte palid, adresaţi-vă imediat medicului. Medicul poate decide întreruperea tratamentului.

Dacă nu sunteţi sigur că vreuna dintre situaţiile de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Simponi.

Vaccinări
Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă aţi fost vaccinat sau urmează să fiţi vaccinat.
- Nu trebuie să vi se administreze anumite vaccinuri (vii atenuate) în timp ce utilizaţi Simponi.
- Anumite vaccinări pot determina infecţii. Dacă vi s-a administrat Simponi pe perioada sarcinii, timp de aproximativ 6 luni de la data ultimei doze care vi s-a administrat cât aţi fost gravidă, copilul dumneavoastră ar putea avea un risc mai mare pentru a face astfel de infecţii. Este important să le spuneţi medicilor copilului dumneavoastră şi altor profesionişti din domeniul sănătăţii despre faptul că vi se administrează Simponi, astfel încât ei să poată decidă asupra momentelor când anumite vaccinuri i se pot administra copilului dumneavoastră.

Discutați cu medicul copilului dumneavoastră cu privire la vaccinările acestuia. Dacă este posibil, copilul dumneavoastră trebuie să prezinte toate vaccinările la zi înaintea utilizării Simponi.

Agenţi infecţioşi terapeutici
Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă vi s-a administrat recent sau sunteţi programat să vi se administreze tratament cu agenţi infecţioşi terapeutici (de exemplu instilaţii BCG pentru tratamentul cancerului).

Reacţii alergice
Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă prezentaţi simptomele unei reacţii alergice după tratamentul cu Simponi. Simptomele reacţiei alergice pot include umflarea feţei, buzelor, gurii sau a gâtului care poate determina dificultăţi la înghiţire sau în respiraţie, erupţie trecătoare pe piele, urticarie, umflarea mâinilor, picioarelor sau gleznelor.
- Unele dintre aceste reacţii pot fi grave sau, rareori, ameninţătoare de viaţă.
- Unele dintre aceste reacţii apar după prima administrare de Simponi.

**Copii**
Simponi nu este recomandat la copii cu vârsta mai mică de 2 ani cu artrită juvenilă idiopatică poliarticulară sau colită ulcerativă la copii și adolescenți deoarece nu a fost studiat în aceste grupuri.

**Simponi împreună cu alte medicamente**
- Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizaţi, aţi utilizat recent sau s-ar putea să utilizaţi orice alte medicamente, inclusiv orice alte medicamente folosite pentru tratamentul poliartritei reumatoide, artritei juvenile idiopatice poliarticulare, artritei psoriazice, spondilitei anchilozante, spondilartritei axiale non-radiografice sau colitei ulcerative.
- Nu ar trebui să utilizaţi Simponi împreună cu medicamente care conţin substanţa activă anakinra sau abatacept. Aceste medicamente sunt folosite pentru tratamentul bolilor reumatice.
- Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi orice alt medicament care vă afectează sistemul imunitar.
- Nu ar trebui să vi se administreze anumite vaccinuri (vii) în timp ce utilizaţi Simponi.

Dacă nu sunteţi sigur că vreuna dintre situaţiile de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Simponi.

**Sarcina şi alăptarea**
Discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Simponi dacă:
- Sunteţi gravidă sau plănuiţi să rămâneţi gravidă în timp ce utilizaţi Simponi. Există informații limitate despre efectele acestui medicament la femeile gravide. Dacă sunteţi tratată cu Simponi, trebuie să evitaţi să rămâneţi gravidă, folosind mijloace adecvate de contracepţie în timpul tratamentului şi încă cel puţin 6 luni după ultima injecţie cu Simponi. Simponi trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar pentru dumneavoastră.
- Înainte de a începe alăptarea, trebuie să fi trecut cel puţin 6 luni de la ultima administrare a Simponi. Dacă vi se administrează Simponi, trebuie să întrerupeţi alăptarea.
- Dacă vi s-a administrat Simponi pe timpul cât aţi fost gravidă, copilul dumneavoastră poate avea un risc mai mare pentru a face infecţii. Înainte de administrarea oricărui vaccin copilului dumneavoastră, este important să le spuneţi medicilor copilului dumneavoastră şi altor profesionişti din domeniul sănătăţii despre faptul că vi se administrează Simponi (pentru mai multe informaţii vezi paragraful cu vaccinuri).

Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**
Simponi are influenţă minoră asupra capacităţii dumneavoastră de a conduce vehicule şi de a folosi unelte şi utilaje. Cu toate acestea, după ce utilizaţi Simponi, pot apărea ameţeli. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceţi vehicule şi nu folosiţi unelte şi utilaje.

**Simponi conţine latex, sorbitol şi polisorbat**
Sensibilitatea la latex
O parte a seringii preumplute, capacul protector al acului, conţine latex. Deoarece latexul poate determina reacţii alergice severe, discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Simponi, dacă dumneavoastră sau persoana care vă îngrijeşte sunteţi alergici la latex.

Intoleranţa la sorbitol
Acest medicament conţine 20,5 mg sorbitol (E420) în fiecare seringă preumplută.

Polisorbat 80
Acest medicament conține 0,075 mg polisorbat 80 (E433) în fiecare seringă preumplută. Polisorbații pot determina reacții alergice. Spuneti medicului dumneavoastra daca aveti alergii cunoscute.

## 3. Cum să utilizaţi Simponi

Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Trebuie să discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

**Cât Simponi se administrează**
Poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilartrita axială, inclusiv spondilita anchilozantă și spondilartrita axială non-radiografică:
- Doza recomandată este de 50 mg (conţinutul unei seringi preumplute) administrată o dată pe lună, pe aceeaşi dată, lunar.
- Discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a lua a patra doză. Medicul va stabili dacă trebuie să continuaţi tratamentul cu Simponi.
    - Dacă aveţi peste 100 kg, doza ar putea fi crescută la 100 mg (conţinutul a două seringi preumplute) administrată o dată pe lună, pe aceeaşi dată, lunar.

Artrita juvenilă idiopatică poliarticulară:
- Pentru pacienți cu greutatea de cel puțin 40 kg, doza recomandată este de 50 mg administrată o dată pe lună, la aceeași dată a fiecărei luni. Pentru pacienți cu greutatea corporală mai mică de 40 kg, este disponibil stilou injector (pen) preumplut a 45 mg/0,45 ml. Medicul dumneavoastră vă va spune doza corectă care trebuie utilizată.
- Discutați cu medicul dumneavoastră înainte să administrație a patra doză. Medicul dumneavoastră va stabili dacă trebuie să continuați tratamentul cu Simponi.

Colita ulcerativă la adulți
- Tabelul de mai jos prezintă modul în care veți folosi, de obicei, acest medicament.

| | |
|---|---|
| Tratament inițial | O doză inițială de 200 mg (conținutul a 4 seringi preumplute) urmată de 100 mg (conținutul a 2 seringi preumplute) 2 săptămâni mai târziu. |
| Tratament de întreținere | • La pacienții cu greutate corporală mai mică de 80 kg, 50 mg (conținutul a 1 seringi preumplute) la 4 săptămâni după ultimul dumneavoastră tratament, apoi după fiecare 4 săptămâni. Medicul dumneavoastră poate decide să prescrie 100 mg (conținutul a 2 seringi preumplute), în funcție de cât de bun este efectul Simponi pentru dumneavoastră.<br>• La pacienții cu greutate corporală de 80 kg sau mai mare, 100 mg (conținutul a 2 seringi preumplute) la 4 săptămâni după ultimul dumneavoastră tratament, apoi după fiecare 4 săptămâni. |

Colită ulcerativă la copii cu vârsta de 2 ani și peste, cu greutate corporală de cel puțin 15 kg:
- Tabelul de mai jos prezintă modul în care veți folosi, de obicei, acest medicament.

| | |
|---|---|
| Tratament inițial | • La pacienții cu greutate corporală de cel puțin 15 kg și sub 40 kg, doza inițială este de 100 mg (conținutul a 2 seringi preumplute), urmată de 50 mg (conținutul unei seringi preumplute) 2 săptămâni mai târziu.<br>• La pacienții cu greutate corporală peste 40 kg, doza inițială este de 200 mg (conținutul a 4 seringi preumplute), urmată de 100 mg (conținutul a 2 seringi preumplute) 2 săptămâni mai târziu. |
| Tratament de întreținere | • La pacienții cu greutate corporală de cel puțin 15 kg și sub 40 kg, 50 mg (conținutul unei seringi preumplute) la 4 săptămâni după ultimul dumneavoastră tratament, apoi la fiecare 4 săptămâni.<br>• La pacienții cu greutate corporală de cel puțin 40 kg și sub 80 kg, 100 mg (conținutul a 2 seringi preumplute) la 4 săptămâni după ultimul dumneavoastră tratament, apoi la fiecare 4 săptămâni.<br>• La pacienții cu greutate corporală de 80 kg sau peste, 100 mg (conținutul a 2 seringi preumplute) la 4 săptămâni după ultimul dumneavoastră tratament, apoi la fiecare 4 săptămâni. |

Medicul dumneavoastră vă va indica doza corectă pe care trebuie să o administrați.

**Cum se administrează Simponi**
- Simponi se administrează prin injecţie sub piele (subcutanat).

- La început, medicul dumneavoastră sau asistenta dumneavoastră vă pot injecta Simponi. Totuşi, puteţi decide împreună cu medicul dumneavoastră dacă vă puteţi injecta singur Simponi. În acest caz, vi se va arăta cum să vă injectaţi singur Simponi.

Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă aveţi orice întrebare despre autoadministrarea injecţiei. Veţi găsi „Instrucţiuni pentru utilizare" detaliate la sfârşitul acestui prospect.

**Dacă utilizaţi mai mult Simponi decât trebuie**
Dacă aţi utilizat mai mult Simponi decât trebuie (fie injectându-vă prea mult o singură dată, fie utilizându-l prea frecvent), spuneţi imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. Luaţi întotdeauna cu dumneavoastră cutia medicamentului, chiar dacă este goală și acest prospect.

**Dacă uitaţi să vă injectaţi Simponi**
Dacă uitaţi să administraţi o doză de Simponi, trebuie să o injectaţi de îndată ce vă aduceţi aminte.

Nu utilizaţi o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Când să vă injectaţi doza următoare:
- Dacă aţi întârziat mai puţin de 2 săptămâni, injectaţi doza uitată imediat ce vă aduceţi aminte şi rămâneţi la programul iniţial.
- Dacă aţi întârziat mai mult de 2 săptămâni, injectaţi doza uitată imediat ce vă aduceţi aminte şi discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul pentru a afla când trebuie să vă administraţi doza următoare.

Dacă nu ştiţi ce ar trebui să faceţi, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

**Dacă încetaţi să utilizaţi Simponi**
Dacă vă gândiţi să întrerupeţi utilizarea Simponi, discutaţi înainte cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## 4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unii pacienţi pot prezenta reacţii adverse grave şi pot necesita tratament. Riscul pentru anumite reacţii adverse este mai mare la doza de 100 mg comparativ cu cea de 50 mg. Reacţiile adverse pot apărea la mai multe luni după ultima injecţie.

Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse care includ:
- **reacţii alergice care pot fi grave sau rareori, pot pune viaţa în pericol (rare).** Simptome ale unei reacţii alergice pot include umflarea feţei, a buzelor, a gurii sau gâtului, care poate provoca dificultăţi la înghiţire sau respiraţie, erupţii pe piele, urticarie, umflarea mâinilor, picioarelor sau gleznelor. Unele dintre aceste reacţii apar după prima administrare de Simponi.
- **infecţii grave (incluzând TBC, infecţii bacteriene incluzând infecţii sanguine grave şi pneumonia, infecţii fungice severe şi alte infecţii oportuniste) (frecvente).** Simptome ale unei infecţii pot include febră, oboseală, tuse (persistentă), respiraţie dificilă, simptome asemănătoare gripei, scădere în greutate, transpiraţii nocturne, diaree, răni, probleme dentare şi usturimi la urinare.
- **reactivarea hepatitei cu virus hepatitic B dacă sunteţi purtător sau aţi avut înainte hepatită virală B (rare).** Simptomele pot include îngălbenirea pielii şi a ochilor, urină de culoare maro închis, durere abdominală în partea dreaptă, febră, greaţă, vărsături şi oboseală marcată.

- **boală a sistemului nervos cum este scleroza multiplă (rare).** Simptomele bolii sistemului nervos pot include modificări ale vederii, slăbiciune la nivelul braţelor şi a picioarelor, amorţeală şi furnicături în orice parte a corpului dumneavoastră.
- **cancer la nivelul ganglionilor limfatici (limfom) (rare).** Simptomele limfomului pot include umflarea ganglionilor limfatici, scădere în greutate sau febră.
- **insuficienţă cardiacă (rare). Simptomele insuficienţei cardiace pot include senzaţia de lipsă de** aer sau umflarea picioarelor.
- **semne ale bolilor sistemului imunitar denumite**
  - **lupus (rare).** Simptomele pot include durere articulară sau erupţie trecătoare pe piele la nivelul obrajilor sau a braţelor care sunt sensibile la soare.
  - **sarcoidoză (rare).** Simptomele pot include tuse persistentă, dificultăți în respirație, durere în piept, febră, umflare a ganglionilor limfatici, scădere în greutate, erupție trecătoare pe piele și vedere încețoșată.
- **umflare a vaselor de sânge mici (vasculită) (rare).** Simptomele pot include febră, dureri de cap, scădere în greutate, transpirații nocturne, erupție trecătoare pe piele și probleme ale nervilor, cum sunt amorțeală și furnicături.
- **cancer de piele (mai puțin frecvente).** Simptomele cancerului de piele pot include modificări ale aspectului pielii sau excrescențe pe piele.
- **boală de sânge (frecvente).** Simptomele unei boli de sânge pot include febră care nu dispare, vânătăi sau sângerări care apar foarte uşor sau aspect foarte palid.
- **cancer al sângelui (leucemie) (rare)**. Simptomele de leucemie pot include febră, senzație de oboseală, infecții frecvente, învinețire ușoară și transpirații nocturne.

Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre simptomele de mai sus.

**Următoarele reacţii adverse suplimentare au fost observate în timpul tratamentului cu Simponi:**
<u>Reacţii adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):</u>
- Infecţii ale căilor respiratorii superioare, răguşeală şi dureri în gât, secreţii nazale

<u>Reacţii adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):</u>
- Valori anormale ale testelor hepatice (enzime hepatice crescute) descoperite în timpul analizelor de sânge efectuate de medicul dumneavoastră
- Ameţeală
- Durere de cap
- Amorţeli sau furnicături
- Infecţii superficiale cu ciuperci
- Abcese
- Infecţii bacteriene (de exemplu celulită)
- Număr redus al celulelor roşii sanguine
- Număr redus de celule albe sanguine
- Test sanguin pozitiv pentru lupus
- Reacţii alergice
- Indigestie
- Durere de stomac
- Stare de rău (greaţă)
- Gripă
- Bronşită
- Infecţia sinusurilor
- Afte
- Tensiune arterială crescută
- Febră
- Astm bronşic, respiraţie dificilă, respiraţie şuierătoare
- Tulburări la nivelul stomacului şi intestinului care includ inflamaţia mucoasei stomacului şi a colonului, care poate determina febră
- Durere şi ulceraţii la nivelul gurii

- Reacţii la locul de injectare (inclusiv roşeaţă, induraţie, durere, echimoze, mâncărimi, furnicături, iritaţii)
- Căderea părului
- Erupţii şi mâncărime la nivelul pielii
- Dificultăţi de somn
- Depresie
- Senzaţie de slăbiciune
- Fracturi osoase
- Senzaţie de disconfort în piept

Reacţii adverse mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):
- Infecții ale rinichilor
- Cancere, inclusiv cancer de piele şi tumori necanceroase sau excrescenţe, inclusiv negi
- Vezicule la nivelul pielii
- Infecție severă în tot corpul (sepsis), incluzând uneori scăderea tensiunii arteriale (șoc septic)
- Psoriazis (inclusiv la nivelul palmei mâinii şi/sau pe talpa piciorului şi/sau sub forma unor vezicule cutanate)
- Număr redus de plachete sanguine
- Număr total redus de celule albe, roşii şi plachete sanguine
- Tulburări tiroidiene
- Creşterea nivelului sanguin al zahărului
- Creşterea nivelului sanguin al colesterolului
- Tulburări de echilibru
- Tulburări de vedere
- Ochi inflamat (conjunctivită)
- Alergie la nivelul ochiului
- Senzaţie de bătăi neregulate ale inimii
- Îngustarea vaselor de sânge din inimă
- Cheaguri sanguine
- Înroşirea feţei
- Constipaţie
- Boli inflamatorii cronice ale plămânilor
- Reflux de acid
- Pietre la vezica biliară
- Tulburări ale ficatului
- Afecţiuni ale sânului
- Tulburări menstruale

Reacţii adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):
- Incapacitatea măduvei osoase de a produce celule sanguine
- Scădere severă a numărului de celule albe din sânge
- Infecţii ale articulaţiilor şi ale ţesuturilor înconjurătoare
- Îngreunarea procesului de vindecare
- Inflamarea vaselor de sânge de la nivelul organelor interne
- Leucemie
- Melanom (un tip de cancer de piele)
- Carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)
- Reacții lichenoide (erupție pe piele de culoare roșie-purpurie, însoțită de mâncărimi și/sau linii întretăiate de culoare albă-gri pe mucoase)
- Piele descuamată, cu aspect de solzi
- Boli ale sistemului imunitar care pot afecta plămânii, pielea şi ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă sub formă de sarcoidoză)
- Durere şi modificarea culorii degetelor de la mâini sau de la picioare
- Tulburări ale gustului

- Tulburări la nivelul vezicii biliare
- Infecţii la nivelul rinichilor
- Inflamația vaselor de sânge de la nivelul pielii dumneavoastră, rezultând o erupţie trecătoare pe piele

Reacţii adverse cu frecvenţă necunoscută:
- Un tip rar de cancer de sânge care afectează mai ales tinerii (limfom hepatosplenic cu celule T)
- Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele.
- Agravarea unei afecțiuni numite dermatomiozită (care se manifestă ca o erupţie pe piele, însoţită de slăbiciune musculară)

**Raportarea reacţiilor adverse**
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Simponi

- Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.
- Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă şi pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.
- A se ţine seringa preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.
- Acest medicament poate fi păstrat, de asemenea, în afara frigiderului, la temperaturi de până la maxim 25 °C pentru o singură perioadă de până la 30 zile, dar nu după data de expirare originală inscripționată pe cutie. Scrieți noua dată de expirare pe cutie, incluzând ziua/luna/anul (nu mai mult de 30 zile după ce medicamentul este scos din frigider). Nu reintroduceți acest medicament în frigider dacă acesta a ajuns la temperatura camerei. Aruncați acest medicament dacă nu a fost utilizat până la noua dată de expirare sau până la data de expirare inscripționată pe cutie, oricare dintre acestea este prima.
- Nu utilizaţi acest medicament dacă observaţi că lichidul nu este clar până la culoare galben deschis, dacă este tulbure sau conţine particule străine.
- Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**Ce conţine Simponi**
Substanţa activă este golimumab. O seringă preumplută de 0,5 ml conţine golimumab 50 mg. Celelalte componente sunt sorbitol (E420), histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbat 80 (E433) şi apă pentru preparate injectabile. Pentru mai multe informații referitoare la sorbitol (E420) și polisorbat 80 (E433), vezi pct. 2.

**Cum arată Simponi şi conţinutul ambalajului**
Simponi este furnizat sub formă de soluţie injectabilă în seringă preumplută de unică folosinţă. Simponi este disponibil în ambalaje care conţin 1 seringă preumplută şi în ambalaje multiple care conţin 3 (3 cutii a câte 1) seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Soluţia este limpede sau uşor opalescentă (având o strălucire perlată), incoloră până la gălbui deschis şi poate conţine câteva particule proteice mici translucide sau albe. Nu folosiţi Simponi dacă soluţia prezintă modificări de culoare, este tulbure sau puteţi vedea particule străine în ea.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

**Fabricantul**
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Țările de Jos

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţii locali ai deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

**België/Belgique/Belgien**
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

**Lietuva**
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

**България**
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

**Luxembourg/Luxemburg**
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

**Česká republika**
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

**Magyarország**
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

**Danmark**
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

**Malta**
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

**Deutschland**
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

**Nederland**
Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

**Eesti**
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

**Norge**
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

**Ελλάδα**
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

**Österreich**
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

**España**
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

**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

**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

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

**INSTRUCŢIUNI PENTRU UTILIZARE**

**Dacă doriţi să vă auto-administraţi Simponi, trebuie să fiţi instruit de către un personal medical cum să pregătiţi injecţia şi cum să v-o administraţi. Dacă nu aţi fost instruit, vă rugăm să vă contactaţi medicul, asistenta medicală sau farmacistul pentru a programa o şedinţă de instruire.**

În aceste instrucţiuni:
1. Pregătirea pentru utilizarea seringii preumplute
2. Alegerea şi pregătirea locului de injectare
3. Injectarea medicamentului
4. După injectare

Diagrama de mai jos (vezi Figura 1) vă prezintă cum arată seringa preumplută.

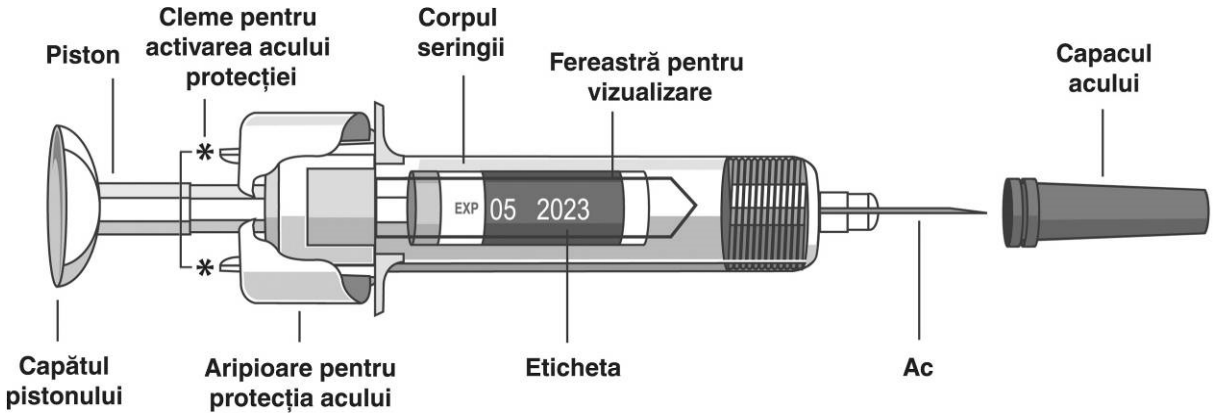



Figura 1

**1. Pregătirea pentru utilizarea seringii preumplute**

**Ţineţi seringa preumplută de corpul acesteia.**
- Nu ţineţi seringa preumplută de capătul pistonului, de piston, de aripioarele protecţiei acului sau de capacul acului.
- Nu trageţi niciodată înapoi de piston.
- Nu agitaţi niciodată seringa preumplută.
- Nu îndepărtaţi capacul acului din seringa preumplută până când nu vi se spune să faceţi acest lucru.
- Nu atingeţi clemele pentru activarea protecţiei acului (indicate prin asterisc * în Figura 1), pentru a preveni acoperirea prematură a acului cu protecţia acestuia.

**Verificaţi numărul seringilor preumplute**
Verificaţi seringile preumplute pentru a vă asigura că:
- numărul seringilor preumplute şi concetraţia acestora sunt corecte
  - Dacă doza dumneavoastră este 50 mg, veți primi o seringă preumplută de 50 mg.
  - Dacă doza dumneavoastră este 100 mg, veți primi două seringi preumplute de 50 mg și va fi necesar să vă administrați două injecții. Alegeți două regiuni diferite pentru aceste injecții (de exemplu o injecție în coapsa dreaptă și cealaltă injecție în coapsa stângă), și administrați-vă injecțiile una imediat după cealaltă
  - Dacă doza dumneavoastră este 200 mg, veți primi patru seringi preumplute de 50 mg și va fi necesar să vă administrați patru injecții. Alegeți regiuni diferite pentru aceste injecții și administrați-vă injecțiile una imediat după cealaltă.

**Verificaţi data de expirare (vezi Figura 2)**
- Verificați data de expirare inscripționată sau scrisă pe cutie.
- Verificaţi data de expirare (indicată prin "EXP") de pe etichetă, uitându-vă prin fereastra pentru vizualizare localizată pe corpul seringii preumplute.

- Dacă nu puteţi vedea data de expirare prin fereastră, ţineţi seringa preumplută de corp şi rotiţi protecţia acului pentru a alinia data de expirare cu fereastra pentru vizualizare.

Nu utilizaţi seringa preumplută dacă data de expirare este depăşită. Data de expirare inscripționată se referă la ultima zi a lunii respective. Vă rugăm să vă contactaţi medicul sau farmacistul pentru asistenţă.

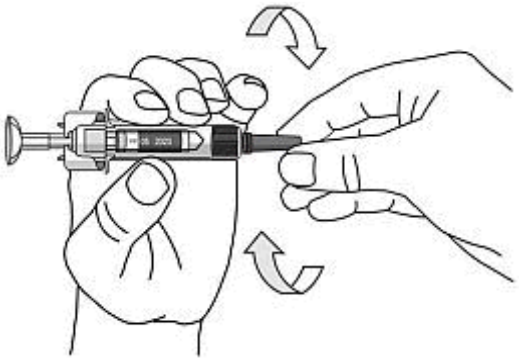


Figura 2

**Aşteptaţi 30 de minute pentru a permite seringii preumplute să ajungă la temperatura camerei**

- Pentru a asigura o injectare corectă, lăsaţi seringa preumplută să stea la temperatura camerei, scoasă din cutie, timp de 30 de minute, dar nu la îndemâna copiilor.

Nu încălziţi seringa preumplută în niciun alt mod (de exemplu, nu o încălziţi în cuptorul cu microunde sau în apă fierbinte).
Nu îndepărtaţi capacul acului în timp ce lăsaţi seringa preumplută să ajungă la temperatura camerei.

**Pregătiţi restul echipamentului**

În timp ce aşteptaţi, puteţi să pregătiţi restul echipamentului, inclusiv un tampon cu alcool, vată sau pansament şi un container pentru ace.

**Verificaţi lichidul din seringa preumplută**

- Ţineţi seringa preumplută de corpul acesteia cu acul acoperit îndreptat în jos.
- Priviţi prin fereastra pentru vizualizare, pentru a vă asigura că lichidul din seringa preumplută este limpede sau uşor opalescent (având o strălucire perlată) şi incolor până la gălbui deschis. Soluţia poate fi folosită în cazul în care conţine câteva particule proteice mici, translucide sau albe.
- Dacă nu puteţi vedea lichidul prin fereastra pentru vizualizare, ţineţi seringa preumplută de corp şi rotiţi protecţia acului pentru a alinia lichidul cu fereastra pentru vizualizare (vezi Figura 2).

Nu folosiţi seringa preumplută dacă lichidul are o altă culoare, este tulbure sau conţine particule mai mari. Dacă acest lucru se întâmplă, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

**2. Alegerea şi pregătirea locului de injectare (vezi Figura 3)**

- De obicei, puteţi injecta medicamentul pe faţa anterioară a coapsei, în treimea mijlocie.
- De asemenea, puteţi folosi burta (abdomenul) sub buric, cu excepţia celor aproximativ 5 cm aflaţi chiar dedesubtul acestuia.
- Nu injectaţi medicamentul în zone în care pielea este sensibilă, rănită, roşie, indurată, prezintă cruste sau are cicatrici sau vergeturi.
- Dacă sunt necesare mai multe injectări, acestea trebuie administrate în regiuni diferite ale corpului.

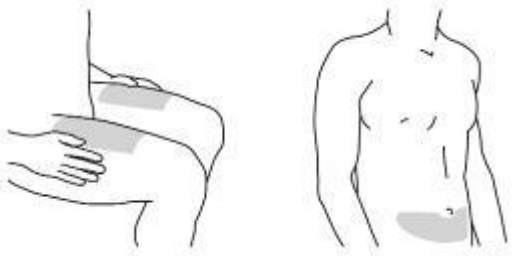


Figura 3

**Alegerea locului de injectare de către persoanele care vă îngrijesc (vezi Figura 4)**
- Dacă o altă persoană vă face injecţia, aceasta poate folosi şi zona exterioară de la nivelul braţelor.
- În acelaşi mod, toate regiunile menţionate pot fi folosite, indiferent de tipul dumneavoastră constituţional sau de dimensiunile corpului dumneavoastră.

Figura 4

**Pregătirea locului de injectare**
- Spălaţi-vă atent pe mâini cu apă caldă şi săpun.
- Ştergeţi locul de injectare cu un tampon cu alcool.
- Înainte de injectare, lăsaţi pielea să se usuce. Nu suflaţi şi nu faceţi vânt deasupra zonei curate.

Nu atingeţi această zonă înainte de administrarea injecţiei.

## 3. Injectarea medicamentului

Capacul nu trebuie îndepărtat decât în momentul în care sunteţi pregătit să injectaţi medicamentul. Medicamentul trebuie injectat într-un interval de 5 minute după îndepărtarea capacului.

Nu atingeţi pistonul în timp ce îndepărtaţi capacul acului.

**Îndepărtaţi capacul (vezi Figura 5)**
- Când sunteţi gata să administraţi injecţia, ţineţi corpul seringii preumplute cu o mână.
- Scoateţi drept capacul acului şi aruncaţi-l după injectare. Nu atingeţi pistonul în timpul acestei operaţiuni.
- Puteţi observa o bulă de aer în seringa preumplută sau o picătură de lichid la vârful acului. Aceasta este normal şi nu este necesar să fie îndepărtate.
- Injectaţi imediat doza după îndepărtarea capacului acului.

Nu atingeţi acul sau permiteţi să vină în contact cu orice suprafaţă.
Nu utilizaţi seringa preumplută dacă a căzut fără ca acul să aibă capacul pus. Dacă se întâmplă acest lucru, contactaţi-vă medicul sau farmacistul.

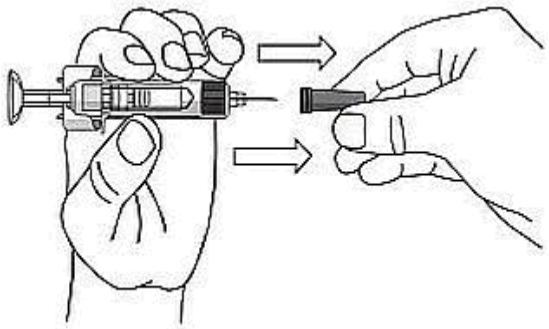


Figura 5

**Poziţionaţi seringa preumplută pentru injectare**

- Ţineţi corpul seringii preumplute într-o mână, între degetul mijlociu şi index şi plasaţi degetul mare pe suprafaţa capătului pistonului şi folosiţi cealaltă mână pentru a ridica un pliu de piele din zona pe care aţi curăţat-o anterior. Ţineţi strâns.

Nu trageţi înapoi de piston.

**Injectaţi medicamentul**

- Plasaţi acul într-un unghi de aproximativ 45 de grade faţă de pliul de piele. Printr-o singură mişcare rapidă introduceţi acul până la capăt prin piele până când nu mai poate înainta (vezi Figura 6).

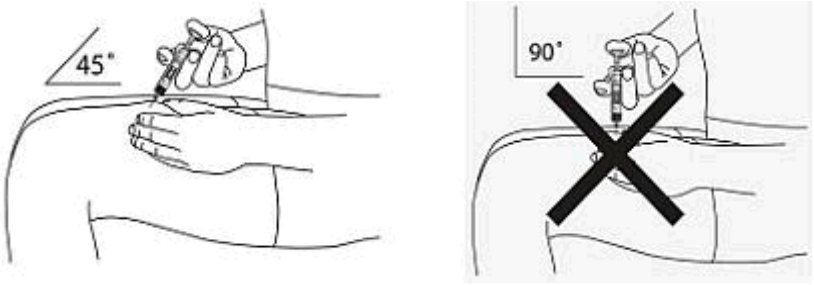



Figura 6

- Injectaţi tot medicamentul împingând pistonul până când capătul pistonului ajunge complet între aripioarele protecţiei acului (vezi Figura 7).

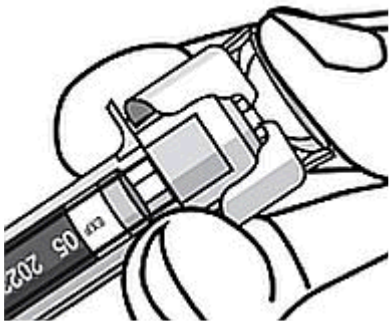


Figura 7

- Când pistonul a ajuns la capăt, continuaţi să menţineţi presiunea pe capătul pistonului, scoateţi acul şi daţi drumul pielii (vezi Figura 8).

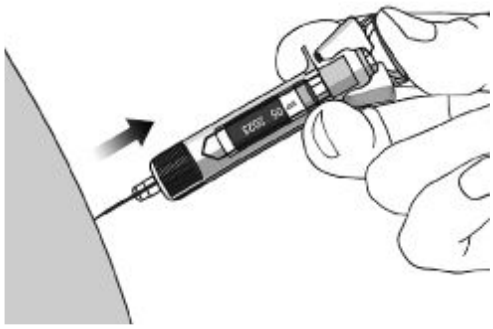


Figura 8

- Retrageţi uşor degetul mare de pe capătul pistonului pentru a permite seringii preumplute goale să se deplaseze în sus până când întregul ac este acoperit de către protecţia acului, aşa cum este prezentat în Figura 9:

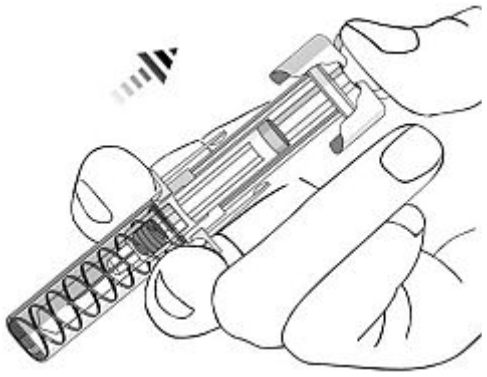


Figura 9

**4. După injectare**

**Folosiţi un tampon de vată sau tifon**

- La locul injectării poate apărea o cantitate mică de sânge sau lichid. Acest lucru este normal.
- Puteţi ţine apăsat un tampon de vată sau pansament pe locul injectării timp de 10 secunde.
- Dacă este nevoie, puteţi acoperi locul injectării cu un mic bandaj adeziv.

Nu frecaţi pielea.

**Aruncaţi seringa preumplută (vezi Figura 10)**

- Puneţi imediat seringa preumplută într-un container pentru ace. Asiguraţi-vă că îndepărtaţi containerul conform instrucţiunilor primite de la medicul dumneavoastră sau de la asistenta medicală.

Nu încercaţi să reacoperiţi acul.
Pentru siguranţa şi sănătatea dumneavoastră şi a altor persoane nu reutilizaţi niciodată seringa preumplută.

În cazul în care consideraţi că ceva nu a funcţionat corespunzător în timpul injectării sau dacă nu sunteţi sigur, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Figura 10

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Simponi 100 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut**
golimumab

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, Cardul Pacientului, care conţine informaţii importante privind siguranţa utilizării medicamentului, despre care trebuie să fiţi avertizat înaintea şi în timpul tratamentului cu Simponi.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este Simponi şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Simponi
3. Cum să utilizaţi Simponi
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Simponi
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii


## 1. Ce este Simponi şi pentru ce se utilizează

Simponi conţine substanţa activă numită golimumab.

Simponi aparţine unui grup de medicamente numite „blocante ale TNF”. Acesta se utilizează **la adulţi** pentru tratamentul următoarelor boli inflamatorii:
- Poliartrita reumatoidă
- Artrita psoriazică
- Spondilartrita axială, inclusiv spondilita anchilozantă şi spondilartrita axială non-radiografică
- Colita ulcerativă.

Simponi acţionează prin blocarea acţiunii unei proteine numite „factor de necroză tumorală alfa” (TNF-α). Această proteină este implicată în procesele inflamatorii din organism, iar blocarea ei poate reduce inflamaţia din corpul dumneavoastră.

**Poliartrita reumatoidă**
Poliartrita reumatoidă este o afecţiune inflamatorie a articulaţiilor. Dacă suferiţi de poliartrită reumatoidă activă, veţi fi tratat mai întâi cu alte medicamente. Dacă nu răspundeţi satisfăcător la aceste medicamente, veţi putea fi tratat cu Simponi, pe care îl veţi lua în asociere cu un alt medicament, numit metotrexat pentru:
- A reduce semnele şi simptomele bolii dumneavoastră.
- A încetini distrugerile de la nivelul oaselor şi articulaţiilor dumneavoastră.
- A vă îmbunătăţi condiţia fizică.

**Artrita psoriazică**
Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulaţiilor, însoţită de obicei de psoriazis, o boală inflamatorie a pielii. Dacă suferiţi de artrită psoriazică activă, veţi fi tratat mai întâi cu alte

medicamente. Dacă nu răspundeţi satisfăcător la aceste medicamente, veţi putea fi tratat cu Simponi pentru:
- A reduce semnele şi simptomele bolii dumneavoastră.
- A încetini distrugerile de la nivelul oaselor şi articulaţiilor dumneavoastră.
- A vă îmbunătăţi funcţia fizică.

**Spondilita anchilozantă și spondilartrita axială non radiografică**
Spondilita anchilozantă și spondilartrita axială non-radiografică sunt boli inflamatorii ale coloanei vertebrale. Dacă suferiţi de spondilită anchilozantă sau spondilartrită axială non-radiografică, veţi fi tratat mai întâi cu alte medicamente. Dacă nu răspundeţi satisfăcător la aceste medicamente, veţi putea fi tratat cu Simponi pentru:
- A reduce semnele şi simptomele bolii dumneavoastră.
- A vă îmbunătăţi funcţia fizică.

**Colita ulcerativă**
Colita ulcerativă este o boală inflamatorie a intestinului. Dacă suferiţi de colită ulcerativă veţi fi tratat mai întâi cu alte medicamente. Dacă nu răspundeţi satisfăcător la aceste medicamente, vi se va administra Simponi pentru tratatamentul bolii dumneavoastră.

## 2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Simponi

**Nu utilizaţi Simponi**
- Dacă sunteţi alergic (hipersensibil) la golimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- Dacă aveţi tuberculoză (TBC) sau orice altă infecţie severă.
- Dacă suferiţi de insuficienţă cardiacă moderată sau severă.

Dacă nu sunteţi sigur că vreuna dintre situaţiile de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră, discutaţi cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza Simponi.

**Atenţionări şi precauţii**
Înainte să utilizaţi Simponi, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Infecţii
Informaţi-vă medicul imediat dacă aveţi deja sau dezvoltaţi simptome ale unei infecţii, în timpul sau după tratamentul cu Simponi. Simptomele infecţiilor includ febră, tuse, senzaţie de lipsă de aer, simptome gripale, diaree, răni, probleme dentare sau usturimi la urinare.
- În timp ce utilizaţi Simponi puteţi contacta infecţii cu mai mare uşurinţă.
- Infecţiile pot evolua mai rapid şi pot fi mai severe. În plus, unele infecţii anterioare pot reapărea.

*Tuberculoza (TBC)*
Anunţaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă apar simptome de TBC în timpul sau după tratament. Simptomele de TBC includ tuse persistentă, scădere în greutate, oboseală, febră sau transpiraţii nocturne.
- Au fost raportate cazuri de TBC în rândul pacienţilor trataţi cu Simponi, în cazuri rare chiar şi la pacienţi care au fost trataţi cu medicamente pentru tratamentul TBC. Medicul dumneavoastră vă va testa pentru a determina dacă aveţi TBC. Medicul dumneavoastră va înregistra aceste teste pe Cardul Pacientului.
- Este foarte important să-l anunţaţi pe medicul dumneavoastră dacă aţi avut vreodată TBC sau dacă aţi avut contacte apropiate cu o persoană care a avut sau are TBC.
- Dacă medicul dumneavoastră consideră că aveţi un risc crescut de TBC, aţi putea fi tratat cu medicamente împotriva TBC înainte de a începe tratamentul cu Simponi.

*Virusul hepatitic B (VHB)*

- Spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi purtător sau dacă aveţi sau aţi avut VHB înainte să vi se administreze Simponi.
- Spuneţi medicului dumneavoastră dacă credeţi că aveţi un risc de a contacta VHB
- Medicul dumneavoastră trebuie să vă testeze pentru VHB
- Tratamentul cu blocante ale TNF cum ar fi Simponi poate duce la reactivarea infecţiei cu VHB la pacienţii purtători ai acestui virus, reactivare care poate pune în pericol viaţa în unele cazuri.

*Infecţii fungice invazive*

Dacă aţi locuit sau aţi călătorit într-o zonă în care infecţiile provocate de anumite tipuri de fungi care vă pot afecta plămânii sau alte părţi ale corpului (numite histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză) sunt frecvente, informaţi-vă medicul imediat. Dacă nu ştiţi dacă aceste infecţii sunt frecvente în zona în care aţi locuit sau călătorit, întrebaţi-l pe medicul dumneavoastră.

Cancer şi limfom

Informaţi-l pe medicul dumneavoastră dacă aţi fost diagnosticat vreodată cu limfom (un tip de cancer sanguin) sau cu orice alt fel de cancer înainte de a utiliza Simponi.

- Dacă folosiţi Simponi sau alte blocante ale TNF, riscul de a dezvolta un limfom sau un alt cancer poate creşte.
- Pacienţii cu poliartrită reumatoidă severă şi alte boli inflamatorii, care au suferit de aceste boli timp de mulţi ani, pot avea un risc peste medie de a dezvolta un limfom.
- Au fost cazuri de cancere, inclusiv forme neobişnuite, la copii şi adolescenţi care au fost trataţi cu medicamente blocante ale TNF, care uneori s-au soldat cu deces.
- Rareori, a fost observat un tip specific și sever de limfom numit limfom hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu alte blocante ale TNF. Cei mai mulți dintre acești pacienți erau adolescenți sau adulți tineri de sex masculin. Acest tip de cancer are ca rezultat, de obicei, decesul. Aproape toți acești pacienți au primit de asemenea medicamente cunoscute sub numele azatioprină sau 6-mercaptopurină. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă luați azatioprină sau 6-mercaptopurină cu Simponi.
- Pacienţii cu astm bronşic sever persistent, pneumopatie obstructivă cronică (BPOC) sau care sunt mari fumători, pot avea un risc crescut de cancer în cazul în care sunt trataţi cu Simponi. Dacă aveţi astm bronşic persistent, BPOC sau fumaţi mult, ar trebui să discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu un blocant al TNF este potrivit pentru dumneavoastră.
- La unii pacienţi trataţi cu golimumab au apărut anumite tipuri de cancer de piele. În cazul în care apar orice modificări ale aspectului pielii sau excrescenţe pe piele în timpul tratamentului sau după acesta, spuneţi medicului dumneavoastră.

Insuficienţă cardiacă

Informaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă observaţi apariţia sau agravarea simptomelor de insuficienţă cardiacă. Simptomele insuficienţei cardiace includ respiraţie dificilă sau umflarea picioarelor.

- În timpul tratamentului cu blocante ale TNF, inclusiv Simponi, au fost raportate apariţia sau agravarea insuficienţei cardiace congestive. Unii dintre acești pacienți au decedat.
- Dacă suferiţi de insuficienţă cardiacă uşoară şi sunteţi tratat cu Simponi, trebuie să fiţi monitorizat îndeaproape de către medicul dumneavoastră.

Boli ale sistemului nervos

Informaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă aţi fost diagnosticat vreodată cu o boală demielinizantă sau la apariţia unor simptome sugestive pentru o boală demielinizantă, cum ar fi scleroza multiplă. Simptomele pot include modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune în mâini sau picioare sau amorţeli şi furnicături în orice parte a corpului. Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se va administra Simponi.

Operaţii sau intervenţii stomatologice
- Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă urmează să fiţi supus unei operaţii sau intervenţii stomatologice.
- Anunţaţi chirurgul sau stomatologul care efectuează intervenţia că urmaţi un tratament cu Simponi şi arătaţi-le Cardul Pacientului.

Boală autoimună
Informaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră la apariţia simptomelor unei boli numită lupus. Simptomele includ erupţie persistentă pe piele, febră, dureri articulare şi oboseală.
- În cazuri rare, persoane tratate cu blocante ale TNF au dezvoltat lupus.

Boli ale sângelui
La anumiţi pacienţi, corpul poate avea dificultăţi în producerea celulelor sanguine în număr suficient pentru a ajuta în lupta cu infecţiile sau pentru oprirea sângerărilor. Dacă aveţi febră care nu dispare, vânătăi sau sângeraţi foarte uşor sau sunteţi foarte palid, adresaţi-vă imediat medicului. Medicul poate decide întreruperea tratamentului.

Dacă nu sunteţi sigur că vreuna dintre situaţiile de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Simponi.

Vaccinări
Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă aţi fost vaccinat sau urmează să fiţi vaccinat.
- Nu trebuie să vi se administreze anumite vaccinuri (vii atenuate) în timp ce utilizaţi Simponi.
- Anumite vaccinări pot determina infecţii. Dacă vi s-a administrat Simponi pe perioada sarcinii, timp de aproximativ 6 luni de la data ultimei doze care vi s-a administrat cât aţi fost gravidă, copilul dumneavoastră ar putea avea un risc mai mare pentru a face astfel de infecţii. Este important să le spuneţi medicilor copilului dumneavoastră şi altor profesionişti din domeniul sănătăţii despre faptul că vi se administrează Simponi, astfel încât ei să poată decidă asupra momentelor când anumite vaccinuri i se pot administra copilului dumneavoastră.

Agenţi infecţioşi terapeutici
Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă vi s-a administrat recent sau sunteţi programat să vi se administreze tratament cu agenţi infecţioşi terapeutici (de exemplu instilaţii BCG pentru tratamentul cancerului).

Reacţii alergice
Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă prezentaţi simptomele unei reacţii alergice după tratamentul cu Simponi. Simptomele reacţiei alergice pot include umflarea feţei, buzelor, gurii sau a gâtului care poate determina dificultăţi la înghiţire sau în respiraţie, erupţie trecătoare pe piele, urticarie, umflarea mâinilor, picioarelor sau gleznelor.
- Unele dintre aceste reacţii pot fi grave sau, rareori, ameninţătoare de viaţă.
- Unele dintre aceste reacţii apar după prima administrare de Simponi.

**Copii şi adolescenţi**
Simponi 100stilou injector (pen) preumplut nu este recomandat la copii şi adolescenţi (cu vârsta sub 18 ani).

**Simponi împreună cu alte medicamente**
- Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizaţi, aţi utilizat recent sau s-ar putea să utilizaţi orice alte medicamente, inclusiv orice alte medicamente folosite pentru tratamentul poliartritei reumatoide, artritei psoriazice, spondilitei anchilozante, spondilartritei axiale non-radiografice sau colitei ulcerative.
- Nu ar trebui să utilizaţi Simponi împreună cu medicamente care conţin substanţa activă anakinra sau abatacept. Aceste medicamente sunt folosite pentru tratamentul bolilor reumatice.
- Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi orice alt medicament care vă afectează sistemul imunitar.

- Nu ar trebui să vi se administreze anumite vaccinuri (vii) în timp ce utilizaţi Simponi.

Dacă nu sunteţi sigur că vreuna dintre situaţiile de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Simponi.

**Sarcina şi alăptarea**
Discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Simponi dacă:
- Sunteţi gravidă sau plănuiţi să rămâneţi gravidă în timp ce utilizaţi Simponi. Există informații limitate despre efectele acestui medicament la femeile gravide. Dacă sunteţi tratată cu Simponi, trebuie să evitaţi să rămâneţi gravidă, folosind mijloace adecvate de contracepţie în timpul tratamentului şi încă cel puţin 6 luni după ultima injecţie cu Simponi. Simponi trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar pentru dumneavoastră.
- Înainte de a începe alăptarea, trebuie să fi trecut cel puţin 6 luni de la ultima administrare a Simponi. Dacă vi se administrează Simponi, trebuie să întrerupeţi alăptarea.
- Dacă vi s-a administrat Simponi pe timpul cât aţi fost gravidă, copilul dumneavoastră poate avea un risc mai mare pentru a face infecţii. Înainte de administrarea oricărui vaccin copilului dumneavoastră, este important să le spuneţi medicilor copilului dumneavoastră şi altor profesionişti din domeniul sănătăţii despre faptul că vi se administrează Simponi (pentru mai multe informaţii vezi paragraful cu vaccinuri).

Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**
Simponi are influenţă minoră asupra capacităţii dumneavoastră de a conduce vehicule şi de a folosi unelte şi utilaje. Cu toate acestea, după ce utilizaţi Simponi, pot apărea ameţeli. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceţi vehicule şi nu folosiţi unelte şi utilaje.

**Simponi conține latex, sorbitol și polisorbat**
Sensibilitatea la latex
O parte a stiloului injector (pen-ului) preumplut, capacul protector al acului, conţine latex. Deoarece latexul poate determina reacţii alergice severe, discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Simponi, dacă dumneavoastră sau persoana care vă îngrijeşte sunteţi alergici la latex.

Intoleranţa la sorbitol
Acest medicament conţine 41 mg sorbitol (E420) în fiecare stilou injector (pen) preumplut.

Polisorbat 80
Acest medicament conține 0,15 mg polisorbat 80 (E433) în fiecare stilou injector (pen) preumplut. Polisorbații pot determina reacții alergice. Spuneti medicului dumneavoastra daca aveti alergii cunoscute.

## 3. Cum să utilizaţi Simponi

Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Trebuie să discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

**Cât Simponi se administrează**
Poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilartrita axială, inclusiv spondilita anchilozantă și spondilartrita axială non-radiografică:
- Doza recomandată este de 50 mg administrată o dată pe lună, pe aceeaşi dată, lunar.
- Discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a lua a patra doză. Medicul va stabili dacă trebuie să continuaţi tratamentul cu Simponi.
    - Dacă aveţi peste 100 kg, doza ar putea fi crescută la 100 mg (conţinutul unui stilou injector preumplut) administrată o dată pe lună, pe aceeaşi dată, lunar.

Colita ulcerativă

- Tabelul de mai jos prezintă modul în care veți folosi, de obicei, acest medicament.

| | |
|---|---|
| Tratament inițial | O doză inițială de 200 mg (conținutul a 2 stilouri injectoare preumplute) urmată de 100 mg (conținutul a 1 stilou injector preumplut) 2 săptămâni mai târziu. |
| Tratament de întreținere | • La pacienții cu greutate corporală mai mică de 80 kg, 50 mg (pentru administrarea acestei doze trebuie utilizat conținutul a 1 stilou injector preumplut sau a 1 seringi preumplute de 50 mg) la 4 săptămâni după ultimul dumneavoastră tratament, apoi după fiecare 4 săptămâni. Medicul dumneavoastră poate decide să prescrie 100 mg (conținutul a 1 stilou injector preumplut), în funcție de cât de bun este efectul Simponi pentru dumneavoastră.<br>• La pacienții cu greutate corporală de 80 kg sau mai mare, 100 mg (conținutul a1 stilou injector preumplut) la 4 săptămâni după ultimul dumneavoastră tratament, apoi după fiecare 4 săptămâni. |

**Cum se administrează Simponi**
- Simponi se administrează prin injecţie sub piele (subcutanat).
- La început, medicul dumneavoastră sau asistenta dumneavoastră vă pot injecta Simponi. Totuşi, puteţi decide împreună cu medicul dumneavoastră dacă vă puteţi injecta singur Simponi. În acest caz, vi se va arăta cum să vă injectaţi singur Simponi.

Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă aveţi orice întrebare despre autoadministrarea injecţiei. Veţi găsi „Instrucţiuni pentru utilizare” detaliate la sfârşitul acestui prospect.

**Dacă utilizaţi mai mult Simponi decât trebuie**
Dacă aţi utilizat mai mult Simponi decât trebuie (fie injectându-vă prea mult o singură dată, fie utilizându-l prea frecvent), spuneţi imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. Luaţi întotdeauna cu dumneavoastră cutia medicamentului, chiar dacă este goală și acest prospect.

**Dacă uitaţi să vă injectaţi Simponi**
Dacă uitaţi să administraţi o doză de Simponi, trebuie să o injectaţi de îndată ce vă aduceţi aminte.

Nu utilizaţi o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Când să vă injectaţi doza următoare:
- Dacă aţi întârziat mai puţin de 2 săptămâni, injectaţi doza uitată imediat ce vă aduceţi aminte şi rămâneţi la programul iniţial.
- Dacă aţi întârziat mai mult de 2 săptămâni, injectaţi doza uitată imediat ce vă aduceţi aminte şi discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul pentru a afla când trebuie să vă administraţi doza următoare.

Dacă nu ştiţi ce ar trebui să faceţi, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

**Dacă încetaţi să utilizaţi Simponi**
Dacă vă gândiţi să întrerupeţi utilizarea Simponi, discutaţi înainte cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## 4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unii pacienţi pot prezenta reacţii adverse grave şi pot necesita tratament. Riscul pentru

anumite reacţii adverse este mai mare la doza de 100 mg comparativ cu cea de 50 mg. Reacţiile adverse pot apărea la mai multe luni după ultima injecţie.

Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse care includ:

- **reacţii alergice care pot fi grave sau rareori, pot pune viaţa în pericol (rare).** Simptome ale unei reacţii alergice pot include umflarea feţei, a buzelor, a gurii sau gâtului, care poate provoca dificultăţi la înghiţire sau respiraţie, erupţii pe piele, urticarie, umflarea mâinilor, picioarelor sau gleznelor. Unele dintre aceste reacţii apar după prima administrare de Simponi.
- **infecţii grave (incluzând TBC, infecţii bacteriene incluzând infecţii sanguine grave şi pneumonia, infecţii fungice severe şi alte infecţii oportuniste) (frecvente).** Simptome ale unei infecţii pot include febră, oboseală, tuse (persistentă), respiraţie dificilă, simptome asemănătoare gripei, scădere în greutate, transpiraţii nocturne, diaree, răni, probleme dentare şi usturimi la urinare.
- **reactivarea hepatitei cu virus hepatitic B dacă sunteţi purtător sau aţi avut înainte hepatită virală B (rare).** Simptomele pot include îngălbenirea pielii şi a ochilor, urină de culoare maro închis, durere abdominală în partea dreaptă, febră, greaţă, vărsături şi oboseală marcată.
- **boală a sistemului nervos cum este scleroza multiplă (rare).** Simptomele bolii sistemului nervos pot include modificări ale vederii, slăbiciune la nivelul braţelor şi a picioarelor, amorţeală şi furnicături în orice parte a corpului dumneavoastră.
- **cancer la nivelul ganglionilor limfatici (limfom) (rare).** Simptomele limfomului pot include umflarea ganglionilor limfatici, scădere în greutate sau febră.
- **insuficienţă cardiacă (rare).** Simptomele insuficienţei cardiace pot include senzaţia de lipsă de aer sau umflarea picioarelor.
- **semne ale bolilor sistemului imunitar denumite**
  - **lupus (rare).** Simptomele pot include durere articulară sau erupţie trecătoare pe piele la nivelul obrajilor sau a braţelor care sunt sensibile la soare.
  - **sarcoidoză (rare).** Simptomele pot include tuse persistentă, dificultăți în respirație, durere în piept, febră, umflare a ganglionilor limfatici, scădere în greutate, erupție trecătoare pe piele și vedere încețoșată.
- **umflare a vaselor de sânge mici (vasculită) (rare).** Simptomele pot include febră, dureri de cap, scădere în greutate, transpirații nocturne, erupție trecătoare pe piele și probleme ale nervilor, cum sunt amorțeală și furnicături.
- **cancer de piele (mai puțin frecvente).** Simptomele cancerului de piele pot include modificări ale aspectului pielii sau excrescențe pe piele.
- **boală de sânge (frecvente).** Simptomele unei boli de sânge pot include febră care nu dispare, vânătăi sau sângerări care apar foarte ușor sau aspect foarte palid.
- **cancer al sângelui (leucemie) (rare)**. Simptomele de leucemie pot include febră, senzație de oboseală, infecții frecvente, învinețire ușoară și transpirații nocturne.

Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre simptomele de mai sus.

**Următoarele reacţii adverse suplimentare au fost observate în timpul tratamentului cu Simponi:**
Reacţii adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Infecţii ale căilor respiratorii superioare, răguşeală şi dureri în gât, secreţii nazale

Reacţii adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Valori anormale ale testelor hepatice (enzime hepatice crescute) descoperite în timpul analizelor de sânge efectuate de medicul dumneavoastră
- Ameţeală
- Durere de cap
- Amorţeli sau furnicături
- Infecţii superficiale cu ciuperci
- Abcese
- Infecţii bacteriene (de exemplu celulită)

- Număr redus al celulelor roşii sanguine
- Număr redus de celule albe sanguine
- Test sanguin pozitiv pentru lupus
- Reacţii alergice
- Indigestie
- Durere de stomac
- Stare de rău (greaţă)
- Gripă
- Bronşită
- Infecţia sinusurilor
- Afte
- Tensiune arterială crescută
- Febră
- Astm bronşic, respiraţie dificilă, respiraţie şuierătoare
- Tulburări la nivelul stomacului şi intestinului care includ inflamaţia mucoasei stomacului şi a colonului, care poate determina febră
- Durere şi ulceraţii la nivelul gurii
- Reacţii la locul de injectare (inclusiv roşeaţă, induraţie, durere, echimoze, mâncărimi, furnicături, iritaţii)
- Căderea părului
- Erupţii şi mâncărime la nivelul pielii
- Dificultăţi de somn
- Depresie
- Senzaţie de slăbiciune
- Fracturi osoase
- Senzaţie de disconfort în piept

<u>Reacţii adverse mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):</u>
- Infecții ale rinichilor
- Cancere, inclusiv cancer de piele şi tumori necanceroase sau excrescenţe, inclusiv negi
- Vezicule la nivelul pielii
- Infecție severă în tot corpul (sepsis), incluzând uneori scăderea tensiunii arteriale (șoc septic)
- Psoriazis (inclusiv la nivelul palmei mâinii şi/sau pe talpa piciorului şi/sau sub forma unor vezicule cutanate)
- Număr redus de plachete sanguine
- Număr total redus de celule albe, roşii şi plachete sanguine
- Tulburări tiroidiene
- Creşterea nivelului sanguin al zahărului
- Creşterea nivelului sanguin al colesterolului
- Tulburări de echilibru
- Tulburări de vedere
- Ochi inflamat (conjunctivită)
- Alergie la nivelul ochiului
- Senzaţie de bătăi neregulate ale inimii
- Îngustarea vaselor de sânge din inimă
- Cheaguri sanguine
- Înroşirea feţei
- Constipaţie
- Boli inflamatorii cronice ale plămânilor
- Reflux de acid
- Pietre la vezica biliară
- Tulburări ale ficatului
- Afecţiuni ale sânului
- Tulburări menstruale

Reacţii adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):
- Incapacitatea măduvei osoase de a produce celule sanguine
- Scădere severă a numărului de celule albe din sânge
- Infecţii ale articulaţiilor şi ale ţesuturilor înconjurătoare
- Îngreunarea procesului de vindecare
- Inflamarea vaselor de sânge de la nivelul organelor interne
- Leucemie
- Melanom (un tip de cancer de piele)
- Carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)
- Reacții lichenoide (erupție pe piele de culoare roșie-purpurie, însoțită de mâncărimi și/sau linii întretăiate de culoare albă-gri pe mucoase)
- Piele descuamată, cu aspect de solzi
- Boli ale sistemului imunitar care pot afecta plămânii, pielea şi ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă sub formă de sarcoidoză)
- Durere şi modificarea culorii degetelor de la mâini sau de la picioare
- Tulburări ale gustului
- Tulburări la nivelul vezicii biliare
- Infecţii la nivelul rinichilor
- Inflamația vaselor de sânge de la nivelul pielii dumneavoastră, rezultând o erupţie trecătoare pe piele

Reacţii adverse cu frecvenţă necunoscută:
- Un tip rar de cancer de sânge care afectează mai ales tinerii (limfom hepatosplenic cu celule T)
- Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele.
- Agravarea unei afecțiuni numite dermatomiozită (care se manifestă ca o erupţie pe piele, însoţită de slăbiciune musculară)

**Raportarea reacţiilor adverse**
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Simponi

- Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.
- Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă şi pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.
- A se ţine stiloul injector (pen-ul) preumplut în cutie pentru a fi protejat de lumină.
- Acest medicament poate fi păstrat, de asemenea, în afara frigiderului, la temperaturi de până la maxim 25 °C pentru o singură perioadă de până la 30 zile, dar nu după data de expirare originală inscripționată pe cutie. Scrieți noua dată de expirare pe cutie, incluzând ziua/luna/anul (nu mai mult de 30 zile după ce medicamentul este scos din frigider). Nu reintroduceți acest medicament în frigider dacă acesta a ajuns la temperatura camerei. Aruncați acest medicament dacă nu a fost utilizat până la noua dată de expirare sau până la data de expirare inscripționată pe cutie, oricare dintre acestea este prima.
- Nu utilizaţi acest medicament dacă observaţi că lichidul nu este clar până la culoare galben deschis, dacă este tulbure sau conţine particule străine.

- Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**Ce conţine Simponi**
Substanţa activă este golimumab. Un stilou injector (pen) preumplut de 1 ml conţine golimumab 100 mg.
Celelalte componente sunt sorbitol (E420), histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbat 80 (E433) şi apă pentru preparate injectabile. Pentru mai multe informații referitoare la sorbitol (E420) și polisorbat 80 (E433), vezi pct. 2.

**Cum arată Simponi şi conţinutul ambalajului**
Simponi este furnizat sub formă de soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut de unică folosinţă. Simponi este disponibil în ambalaje care conţin 1 stilou injector (pen) preumplut şi în ambalaje multiple care conţin 3 (3 cutii a câte 1) stilouri injectoare (pen-uri) preumplute Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Soluţia este limpede sau uşor opalescentă (având o strălucire perlată), incoloră până la gălbui deschis şi poate conţine câteva particule proteice mici translucide sau albe. Nu folosiţi Simponi dacă soluţia prezintă modificări de culoare, este tulbure sau puteţi vedea particule străine în ea.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

**Fabricantul**
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Țările de Jos

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţii locali ai deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

**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 A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

**France**
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

**Italia**
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

**Malta**
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**
Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

**Norge**
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

**Österreich**
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

**Polska**
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

**România**
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

**Slovenská republika**
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

**Latvija**
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

**INSTRUCŢIUNI PENTRU UTILIZARE**

**Dacă doriţi să vă auto-administraţi Simponi, trebuie să fiţi instruit de către un personal medical cum să pregătiţi injecţia şi cum să v-o administraţi. Dacă nu aţi fost instruit, vă rugăm să vă contactaţi medicul, asistenta medicală sau farmacistul pentru a programa o şedinţă de instruire.**

În aceste instrucţiuni:
1. Pregătirea pentru utilizarea stiloului injector (pen-ului) preumplut
2. Alegerea şi pregătirea locului de injectare
3. Injectarea medicamentului
4. După injectare

Diagrama de mai jos (vezi Figura 1) vă prezintă cum arată stiloul injector (pen-ul) preumplut „SmartJect”.

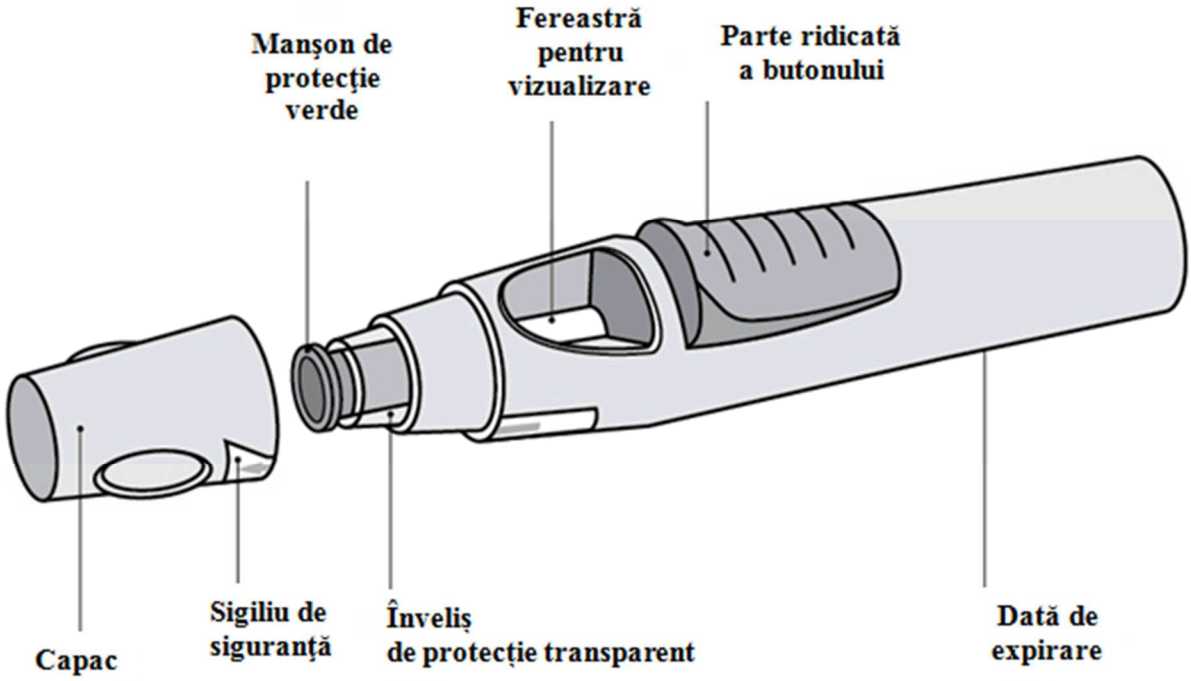



Figura 1

## 1. Pregătirea pentru utilizarea pen-ului preumplut

- Nu agitaţi pen-ul preumplut în niciun moment.
- Nu îndepărtaţi capacul de pe pen-ul preumplut până imediat înainte de administrarea injecţiei.
- Nu aşezaţi înapoi capacul pen-ului preumplut dacă a fost îndepărtat, pentru a evita îndoirea acului.

**Verificaţi numărul pen-urilor preumplute**
Verificaţi pen-urile preumplute pentru a vă asigura că
- numărul pen-urilor preumplute şi concetraţia acestora sunt corecte
  - dacă doza dumneavoastră este 100 mg, veți primi un pen preumplut de 100 mg.
  - Dacă doza dumneavoastră este 200 mg, veți primi două pen-uri preumplute de 100 mg și va fi necesar să vă administrați două injecții. Alegeți regiuni diferite pentru aceste injecții și administrați-vă injecțiile una imediat după cealaltă.

**Verificaţi data de expirare**
- Verificați data de expirare inscripționată sau scrisă pe cutie.
- Verificaţi data de expirare (indicată drept “EXP”) de pe pen-ul preumplut.

- Nu folosiţi pen-ul preumplut dacă data de expirare a fost depăşită. Data de expirare inscripționată se referă la ultima zi a lunii respective. Vă rugăm vă contactaţi medicul sau farmacistul pentru asistenţă.

**Verificaţi sigiliul de siguranţă**
- Verificaţi sigiliul de siguranţă care înconjoară capacul pen-ului preumplut.
- Nu utilizaţi pen-ul preumplut dacă sigiliul este rupt. Vă rugăm să vă contactaţi medicul sau farmacistul.

**Aşteptaţi 30 de minute pentru a permite pen-ului preumplut să ajungă la temperatura camerei**
- Pentru a asigura o injectare corectă, lăsaţi pen-ul preumplut să stea la temperatura camerei, scos din cutie, timp de 30 de minute, dar nu la îndemâna copiilor.
- Nu încălziţi pen-ul preumplut în niciun alt mod (de exemplu, nu-l încălziţi în cuptorul cu microunde sau în apă fierbinte).
- Nu îndepărtaţi capacul pen-ului preumplut în timp ce-l lăsaţi să ajungă la temperatura camerei.

**Pregătiţi restul echipamentului**
- În timp ce aşteptaţi, puteţi să pregătiţi restul echipamentului, inclusiv un tampon cu alcool, vată sau pansament şi un container pentru ace.

**Verificaţi lichidul din stiloul injector preumplut**
- Priviţi prin fereastra pentru vizualizare pentru a vă asigura că lichidul din pen-ul preumplut este limpede sau uşor opalescent (având o strălucire perlată) şi incolor până la gălbui deschis. Soluţia poate fi folosită în cazul în care conţine câteva particule proteice mici, translucide sau albe.
- De asemenea, veţi observa o bulă de aer, ceea ce este normal.
- Nu folosiţi pen-ul preumplut dacă lichidul are o altă culoare, este tulbure sau conţine particule mai mari. Dacă acest lucru se întâmplă, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

**2. Alegerea şi pregătirea locului de injectare (vezi figura 2)**

- Puteţi injecta medicamentul pe faţa anterioară a coapsei, în treimea mijlocie.
- Puteţi folosi burta (abdomenul) sub buric, cu excepţia celor aproximativ 5 cm aflaţi chiar dedesubtul acestuia.
- Nu injectaţi medicamentul în zone în care pielea este sensibilă, rănită, roşie, indurată, prezintă cruste sau are cicatrici sau vergeturi.
- Dacă sunt necesare mai multe injectări, acestea trebuie administrate în regiuni diferite de injectare.

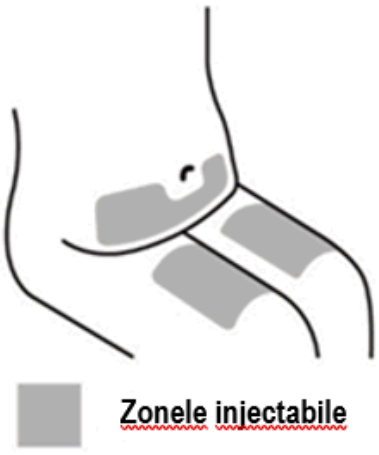



Figura 2

⚠ **NU** injectaţi în braţ pentru a evita defectarea pen-ului preumplut și/sau rănirea accidentală.

**Spălați-vă mâinile și curățați locul de injectare**

- Spălaţi-vă atent pe mâini cu apă caldă şi săpun.
- Ştergeţi locul de injectare cu un tampon cu alcool.
- Înainte de injectare, lăsaţi pielea să se usuce. Nu suflaţi şi nu faceţi vânt deasupra zonei curate.
- Nu mai atingeţi această zonă înainte de administrarea injecţiei.

## 3. Injectarea medicamentului

- Capacul nu trebuie îndepărtat decât în momentul în care sunteţi pregătit să injectaţi medicamentul.
- Medicamentul trebuie injectat într-un interval de 5 minute după îndepărtarea capacului.

**Îndepărtaţi capacul (Figura 3)**

- Când sunteţi gata să administraţi injecţia, răsuciţi capacul uşor pentru a rupe sigiliul de siguranţă.
- Scoateţi capacul şi aruncaţi-l după injectare.

- Nu aşezaţi înapoi capacul pentru că ar putea deteriora acul din interiorul pen-ului preumplut.
- Nu folosiţi pen-ul preumplut dacă l-aţi scăpat fără să aibă capacul pus. Dacă se întâmplă acest lucru, contactaţi-vă medicul sau farmacistul.

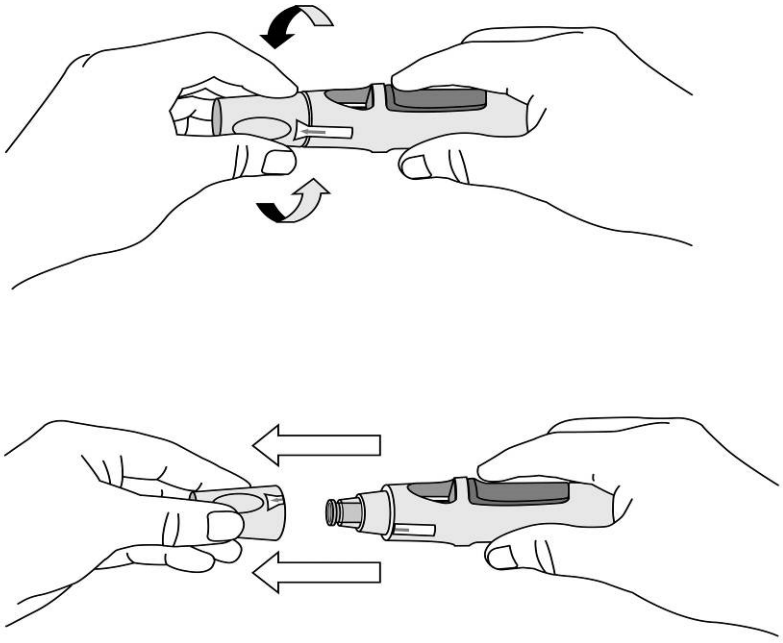


Figura 3

**Apăsaţi pen-ul preumplut pe suprafaţa pielii (vezi figurile 4 şi 5) fără a prinde între degete porţiunea de piele.**

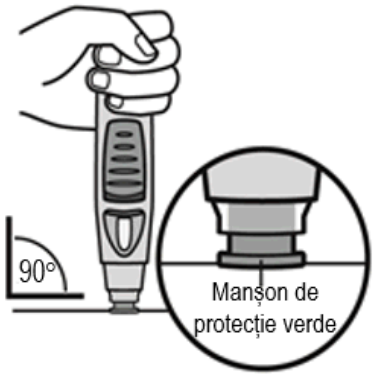



Figura 4

- Ţineţi confortabil pen-ul preumplut cu o mână **deasupra butonului albastru**.
- Asigurați-vă că manșonul de protecție verde este stabil și este cât mai plat posibil pe pielea dumneavoastră. Dacă pen-ul preumplut nu este stabil în timpul injectării, riscați să îndoiți acul.
- NU prindeți între degete porţiunea de piele pentru a evita rănirea accidentală cu acul.
- NU atingeți și NU apăsaţi butonul albastru în timp ce poziționați pen-ul preumplut pe piele.

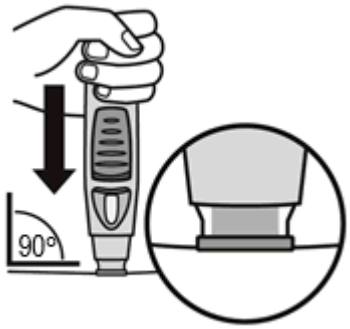



Figura 5

- Apăsați pe piele capătul deschis al pen-ului preumplut la un unghi de 90 grade. Aplicați suficientă presiune pentru a glisa în sus manșonul de protecție verde și pentru a-l menține în interiorul învelișului transparent. Doar porțiunea mai largă a manșonului de protecție verde rămâne în afara învelișului transparent.
- NU apăsați butonul albastru decât după ce manșonul de protecție glisează în interiorul învelișului transparent. Apăsarea butonului albastru înainte ca manșonul de protecție să fie apăsat poate duce la defectarea pen-ului.
- Injectați fără a prinde între degete porţiunea de piele.

**Apăsaţi butonul pentru injectare (vezi Figurile 6 și 7)**

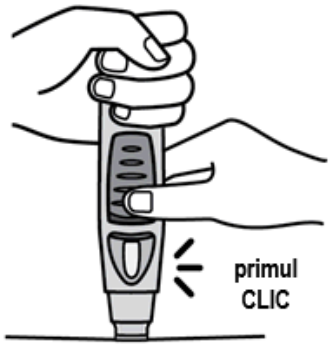



Figura 6

Figura 7

- Continuaţi să apăsaţi pen-ul preumplut pe suprafaţa pielii. **Folosiți-vă cealaltă mână** pentru a apăsa **partea proeminentă a butonului albastru** pentru a începe injectarea. Nu apăsați butonul decât dacă pen-ul preumplut este **apăsat pe suprafaţa pielii,** iar manșonul de protecție este glisat în interiorul învelișului transparent.
- După ce butonul este apăsat, acesta va rămâne apăsat şi dumneavoastră nu va trebui să mai aplicaţi presiune asupra lui.
- Dacă butonul pare greu de apăsat, nu apăsați butonul mai tare. Eliberați butonul, ridicați pen-ul preumplut și începeți din nou. Asigurați-vă că nu există presiune pe buton până când manșonul de protecție verde nu este apăsat complet pe piele, apoi apăsați partea proeminentă a butonului.
- **Veți auzi un „clic" puternic – nu vă alarmați.** Primul „clic" înseamnă că acul a fost introdus şi că injectarea a pornit. În acest moment puteţi simţi sau nu înţepătura acului.

**Nu ridicaţi şi nu îndepărtaţi încă pen-ul preumplut de pe piele. Dacă îndepărtaţi pen-ul preumplut de pe piele, este posibil să nu fi primit întrega doză de medicament.**

**Continuaţi să ţineţi până la al doilea „clic" (vezi Figura 8), acesta se produce de obicei după aproximativ 3 până la 6 secunde, dar poate dura până la 15 secunde până când auziți al doilea sunet de „clic".**

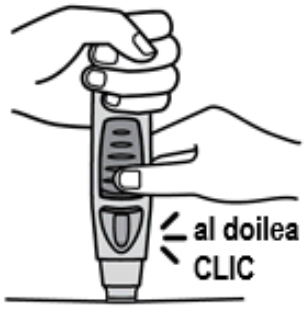



Figura 8

- **Continuaţi să ţineţi pen-ul preumplut apăsat pe piele până când auziţi al doilea "clic" (indicând faptul că injectarea s-a terminat și acul a intrat înapoi în pen-ul preumplut).**
- Ridicaţi pen-ul preumplut de la locul injectării.
- Notă: Dacă nu auziți al doilea „clic", așteptați 15 secunde de la prima apăsare a butonului și apoi ridicați autoinjectorul de la locul injectării.

**4. După injectare**

**Folosiţi un tampon de vată sau tifon**
- La locul injectării poate apărea o cantitate mică de sânge sau lichid. Acest lucru este normal.
- Puteţi ţine apăsat un tampon de vată sau pansament pe locul injectării timp de 10 secunde.
- Dacă este nevoie, puteţi acoperi locul injectării cu un mic bandaj adeziv.
- Nu vă frecaţi pielea.

**Verificaţi fereastra pentru vizualizare – un indicator galben confirmă administrarea corectă (vezi Figura 9)**
- Indicatorul galben este conectat la pistonul pen-ului preumplut. Dacă indicatorul galben nu apare în fereastră, pistonul nu a avansat adecvat și injectarea nu a avut loc.
- Indicatorul galben va acoperi aproape jumătate din fereastra de vizualizare. Acest lucru este normal.

- Dacă indicatorul galben nu este vizibil prin fereastră sau în cazul în care considerați că nu ați primit doza completă, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul. Nu administraţi o a doua doză fără să fi discutat cu medicul dumneavoastră.

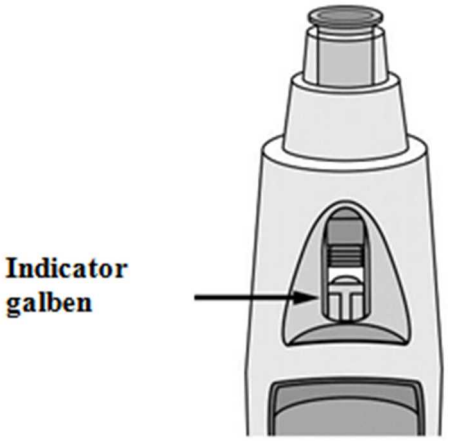



Figura 9

**Aruncaţi pen-ul preumplut (vezi Figura 10)**

- Puneţi imediat pen-ul într-un container special pentru ace. Asiguraţi-vă că îndepărtaţi containerul atunci când este plin conform instrucţiunilor primite de la medicul dumneavoastră sau de la asistenta medicală.

În cazul în care consideraţi că ceva nu a funcţionat corespunzător în timpul injectării sau dacă nu sunteţi sigur, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

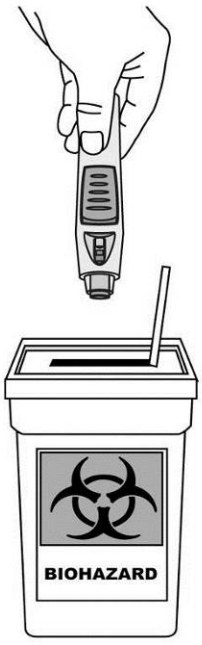



Figura 10

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Simponi 100 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută**
golimumab

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, Cardul Pacientului, care conţine informaţii importante privind siguranţa utilizării medicamentului, despre care trebuie să fiţi avertizat înaintea şi în timpul tratamentului cu Simponi.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este Simponi şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Simponi
3. Cum să utilizaţi Simponi
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Simponi
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii


## 1. Ce este Simponi şi pentru ce se utilizează

Simponi conţine substanţa activă numită golimumab.

Simponi aparţine unui grup de medicamente numite „blocante ale TNF”. Acesta se utilizează **la adulţi** pentru tratamentul următoarelor boli inflamatorii:
- Poliartrita reumatoidă
- Artrita psoriazică
- Spondilartrita axială, inclusiv spondilita anchilozantă și spondilartrita axială non-radiografică
- Colita ulcerativă.

**La copii** cu vârsta de 2 ani și peste și cu greutatea mai mare de 15 kg, Simponi se utilizează pentru tratamentul colitei ulcerative.

Simponi acţionează prin blocarea acţiunii unei proteine numite „factor de necroză tumorală alfa” (TNF-α). Această proteină este implicată în procesele inflamatorii din organism, iar blocarea ei poate reduce inflamaţia din corpul dumneavoastră.

**Poliartrita reumatoidă**
Poliartrita reumatoidă este o afecţiune inflamatorie a articulaţiilor. Dacă suferiţi de poliartrită reumatoidă activă, veţi fi tratat mai întâi cu alte medicamente. Dacă nu răspundeţi satisfăcător la aceste medicamente, veţi putea fi tratat cu Simponi, pe care îl veţi lua în asociere cu un alt medicament, numit metotrexat pentru:
- A reduce semnele şi simptomele bolii dumneavoastră.
- A încetini distrugerile de la nivelul oaselor şi articulaţiilor dumneavoastră.
- A vă îmbunătăţi condiţia fizică.

**Artrita psoriazică**
Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulaţiilor, însoţită de obicei de psoriazis, o boală inflamatorie a pielii. Dacă suferiţi de artrită psoriazică activă, veţi fi tratat mai întâi cu alte medicamente. Dacă nu răspundeţi satisfăcător la aceste medicamente, veţi putea fi tratat cu Simponi pentru:
- A reduce semnele şi simptomele bolii dumneavoastră.
- A încetini distrugerile de la nivelul oaselor şi articulaţiilor dumneavoastră.
- A vă îmbunătăţi funcţia fizică.

**Spondilita anchilozantă și spondilartrita axială non radiografică**
Spondilita anchilozantă și spondilartrita axială non-radiografică sunt boli inflamatorii ale coloanei vertebrale. Dacă suferiţi de spondilită anchilozantă sau spondilartrită axială non-radiografică, veţi fi tratat mai întâi cu alte medicamente. Dacă nu răspundeţi satisfăcător la aceste medicamente, veţi putea fi tratat cu Simponi pentru:
- A reduce semnele şi simptomele bolii dumneavoastră.
- A vă îmbunătăţi funcţia fizică.

**Colita ulcerativă (la adulți și la copii și adolescenți)**
Colita ulcerativă este o boală inflamatorie a intestinului. Dacă suferiţi de colită ulcerativă veţi fi tratat mai întâi cu alte medicamente. Dacă nu răspundeţi satisfăcător la aceste medicamente, vi se va administra Simponi pentru tratatamentul bolii dumneavoastră.

## 2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Simponi

**Nu utilizaţi Simponi**
- Dacă sunteţi alergic (hipersensibil) la golimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct 6).
- Dacă aveţi tuberculoză (TBC) sau orice altă infecţie severă.
- Dacă suferiţi de insuficienţă cardiacă moderată sau severă.

Dacă nu sunteţi sigur că vreuna dintre situaţiile de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră, discutaţi cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza Simponi.

**Atenţionări şi precauţii**
Înainte să utilizaţi Simponi, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Infecţii
Informaţi-vă medicul imediat dacă aveţi deja sau dezvoltaţi simptome ale unei infecţii, în timpul sau după tratamentul cu Simponi. Simptomele infecţiilor includ febră, tuse, senzaţie de lipsă de aer, simptome gripale, diaree, răni, probleme dentare sau usturimi la urinare.
- În timp ce utilizaţi Simponi puteţi contacta infecţii cu mai mare uşurinţă.
- Infecţiile pot evolua mai rapid şi pot fi mai severe. În plus, unele infecţii anterioare pot reapărea.

*Tuberculoza (TBC)*
Anunţaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă apar simptome de TBC în timpul sau după tratament. Simptomele de TBC includ tuse persistentă, scădere în greutate, oboseală, febră sau transpiraţii nocturne.
- Au fost raportate cazuri de TBC în rândul pacienţilor trataţi cu Simponi, în cazuri rare chiar şi la pacienţi care au fost trataţi cu medicamente pentru tratamentul TBC. Medicul dumneavoastră vă va testa pentru a determina dacă aveţi TBC. Medicul dumneavoastră va înregistra aceste teste pe Cardul Pacientului.
- Este foarte important să-l anunţaţi pe medicul dumneavoastră dacă aţi avut vreodată TBC sau dacă aţi avut contacte apropiate cu o persoană care a avut sau are TBC.

- Dacă medicul dumneavoastră consideră că aveţi un risc crescut de TBC, aţi putea fi tratat cu medicamente împotriva TBC înainte de a începe tratamentul cu Simponi.

*Virusul hepatitic B (VHB)*
- Spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi purtător sau dacă aveţi sau aţi avut VHB înainte să vi se administreze Simponi.
- Spuneţi medicului dumneavoastră dacă credeţi că aveţi un risc de a contacta VHB
- Medicul dumneavoastră trebuie să vă testeze pentru VHB
- Tratamentul cu blocante ale TNF cum ar fi Simponi poate duce la reactivarea infecţiei cu VHB la pacienţii purtători ai acestui virus, reactivare care poate pune în pericol viaţa în unele cazuri.

*Infecţii fungice invazive*
Dacă aţi locuit sau aţi călătorit într-o zonă în care infecţiile provocate de anumite tipuri de fungi care vă pot afecta plămânii sau alte părţi ale corpului (numite histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză) sunt frecvente, informaţi-vă medicul imediat. Dacă nu ştiţi dacă aceste infecţii sunt frecvente în zona în care aţi locuit sau călătorit, întrebaţi-l pe medicul dumneavoastră.

Cancer şi limfom
Informaţi-l pe medicul dumneavoastră dacă aţi fost diagnosticat vreodată cu limfom (un tip de cancer sanguin) sau cu orice alt fel de cancer înainte de a utiliza Simponi.
- Dacă folosiţi Simponi sau alte blocante ale TNF, riscul de a dezvolta un limfom sau un alt cancer poate creşte.
- Pacienţii cu poliartrită reumatoidă severă şi alte boli inflamatorii, care au suferit de aceste boli timp de mulţi ani, pot avea un risc peste medie de a dezvolta un limfom.
- Au fost cazuri de cancere, inclusiv forme neobişnuite, la copii şi adolescenţi care au fost trataţi cu medicamente blocante ale TNF, care uneori s-au soldat cu deces.
- Rareori, a fost observat un tip specific și sever de limfom numit limfom hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu alte blocante ale TNF. Cei mai mulți dintre acești pacienți erau adolescenți sau adulți tineri de sex masculin. Acest tip de cancer are ca rezultat, de obicei, decesul. Aproape toți acești pacienți au primit de asemenea medicamente cunoscute sub numele azatioprină sau 6-mercaptopurină. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă luați azatioprină sau 6-mercaptopurină cu Simponi.
- Pacienţii cu astm bronşic sever persistent, pneumopatie obstructivă cronică (BPOC) sau care sunt mari fumători, pot avea un risc crescut de cancer în cazul în care sunt trataţi cu Simponi. Dacă aveţi astm bronşic persistent, BPOC sau fumaţi mult, ar trebui să discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă tratamentul cu un blocant al TNF este potrivit pentru dumneavoastră.
- La unii pacienţi trataţi cu golimumab au apărut anumite tipuri de cancer de piele. În cazul în care apar orice modificări ale aspectului pielii sau excrescenţe pe piele în timpul tratamentului sau după acesta, spuneţi medicului dumneavoastră.

Insuficienţă cardiacă
Informaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă observaţi apariţia sau agravarea simptomelor de insuficienţă cardiacă. Simptomele insuficienţei cardiace includ respiraţie dificilă sau umflarea picioarelor.
- În timpul tratamentului cu blocante ale TNF, inclusiv Simponi, au fost raportate apariţia sau agravarea insuficienţei cardiace congestive. Unii dintre acești pacienți au decedat.
- Dacă suferiţi de insuficienţă cardiacă uşoară şi sunteţi tratat cu Simponi, trebuie să fiţi monitorizat îndeaproape de către medicul dumneavoastră.

Boli ale sistemului nervos
Informaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă aţi fost diagnosticat vreodată cu o boală demielinizantă sau la apariţia unor simptome sugestive pentru o boală demielinizantă, cum ar fi scleroza multiplă. Simptomele pot include modificări ale vederii dumneavoastră, slăbiciune în mâini

sau picioare sau amorţeli şi furnicături în orice parte a corpului. Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se va administra Simponi.

Operaţii sau intervenţii stomatologice
- Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă urmează să fiţi supus unei operaţii sau intervenţii stomatologice.
- Anunţaţi chirurgul sau stomatologul care efectuează intervenţia că urmaţi un tratament cu Simponi şi arătaţi-le Cardul Pacientului.

Boală autoimună
Informaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră la apariţia simptomelor unei boli numită lupus. Simptomele includ erupţie persistentă pe piele, febră, dureri articulare şi oboseală.
- În cazuri rare, persoane tratate cu blocante ale TNF au dezvoltat lupus.

Boli ale sângelui
La anumiţi pacienţi, corpul poate avea dificultăţi în producerea celulelor sanguine în număr suficient pentru a ajuta în lupta cu infecţiile sau pentru oprirea sângerărilor. Dacă aveţi febră care nu dispare, vânătăi sau sângeraţi foarte uşor sau sunteţi foarte palid, adresaţi-vă imediat medicului. Medicul poate decide întreruperea tratamentului.

Dacă nu sunteţi sigur că vreuna dintre situaţiile de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Simponi.

Vaccinări
Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă aţi fost vaccinat sau urmează să fiţi vaccinat.
- Nu trebuie să vi se administreze anumite vaccinuri (vii atenuate) în timp ce utilizaţi Simponi.
- Anumite vaccinări pot determina infecţii. Dacă vi s-a administrat Simponi pe perioada sarcinii, timp de aproximativ 6 luni de la data ultimei doze care vi s-a administrat cât aţi fost gravidă, copilul dumneavoastră ar putea avea un risc mai mare pentru a face astfel de infecţii. Este important să le spuneţi medicilor copilului dumneavoastră şi altor profesionişti din domeniul sănătăţii despre faptul că vi se administrează Simponi, astfel încât ei să poată decidă asupra momentelor când anumite vaccinuri i se pot administra copilului dumneavoastră.

Agenţi infecţioşi terapeutici
Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă vi s-a administrat recent sau sunteţi programat să vi se administreze tratament cu agenţi infecţioşi terapeutici (de exemplu instilaţii BCG pentru tratamentul cancerului).

Reacţii alergice
Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă prezentaţi simptomele unei reacţii alergice după tratamentul cu Simponi. Simptomele reacţiei alergice pot include umflarea feţei, buzelor, gurii sau a gâtului care poate determina dificultăţi la înghiţire sau în respiraţie, erupţie trecătoare pe piele, urticarie, umflarea mâinilor, picioarelor sau gleznelor.
- Unele dintre aceste reacţii pot fi grave sau, rareori, ameninţătoare de viaţă.
- Unele dintre aceste reacţii apar după prima administrare de Simponi.

**Copii**
Simponi nu este recomandat la copii cu vârsta sub 2 ani cu colită ulcerativă, deoarece nu a fost studiat la acest grup.

**Simponi împreună cu alte medicamente**
- Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizaţi, aţi utilizat recent sau s-ar putea să utilizaţi orice alte medicamente, inclusiv orice alte medicamente folosite pentru tratamentul poliartritei reumatoide, artritei psoriazice, spondilitei anchilozante, spondilartritei axiale non radiografice sau colitei ulcerative.
- Nu ar trebui să utilizaţi Simponi împreună cu medicamente care conţin substanţa activă anakinra sau abatacept. Aceste medicamente sunt folosite pentru tratamentul bolilor reumatice.

- Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi orice alt medicament care vă afectează sistemul imunitar.
- Nu ar trebui să vi se administreze anumite vaccinuri (vii) în timp ce utilizaţi Simponi.

Dacă nu sunteţi sigur că vreuna dintre situaţiile de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Simponi.

**Sarcina şi alăptarea**
Discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Simponi dacă:
- Sunteţi gravidă sau plănuiţi să rămâneţi gravidă în timp ce utilizaţi Simponi. Există informații limitate despre efectele acestui medicament la femeile gravide. Dacă sunteţi tratată cu Simponi, trebuie să evitaţi să rămâneţi gravidă, folosind mijloace adecvate de contracepţie în timpul tratamentului şi încă cel puţin 6 luni după ultima injecţie cu Simponi. Simponi trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar pentru dumneavoastră.
- Înainte de a începe alăptarea, trebuie să fi trecut cel puţin 6 luni de la ultima administrare a Simponi. Dacă vi se administrează Simponi, trebuie să întrerupeţi alăptarea.
- Dacă vi s-a administrat Simponi pe timpul cât aţi fost gravidă, copilul dumneavoastră poate avea un risc mai mare pentru a face infecţii. Înainte de administrarea oricărui vaccin copilului dumneavoastră, este important să le spuneţi medicilor copilului dumneavoastră şi altor profesionişti din domeniul sănătăţii despre faptul că vi se administrează Simponi (pentru mai multe informaţii vezi paragraful cu vaccinuri).

Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**
Simponi are influenţă minoră asupra capacităţii dumneavoastră de a conduce vehicule şi de a folosi unelte şi utilaje. Cu toate acestea, după ce utilizaţi Simponi, pot apărea ameţeli. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceţi vehicule şi nu folosiţi unelte şi utilaje.

**Simponi conţine latex, sorbitol și polisorbat**
Sensibilitatea la latex
O parte a seringii preumplute, capacul protector al acului, conţine latex. Deoarece latexul poate determina reacţii alergice severe, discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Simponi, dacă dumneavoastră sau persoana care vă îngrijeşte sunteţi alergici la latex.

Intoleranţa la sorbitol
Acest medicament conţine 41 mg sorbitol (E420) în fiecare seringă preumplută.

Polisorbat 80
Acest medicament conţine 0,15 mg polisorbat 80 (E433) în fiecare seringă preumplută. Polisorbații pot determina reacții alergice. Spuneti medicului dumneavoastra daca aveti alergii cunoscute.

## 3. Cum să utilizaţi Simponi

Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Trebuie să discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

**Cât Simponi se administrează**
Poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilartrita axială, inclusiv spondilita anchilozantă și spondilartrita axială non-radiografică:
- Doza recomandată este de 50 mg administrată o dată pe lună, pe aceeaşi dată, lunar.
- Discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a lua a patra doză. Medicul va stabili dacă trebuie să continuaţi tratamentul cu Simponi.
    - Dacă aveţi peste 100 kg, doza ar putea fi crescută la 100 mg (conţinutul unei seringi preumplute) administrată o dată pe lună, pe aceeaşi dată, lunar.

Colita ulcerativă la adulți

- Tabelul de mai jos prezintă modul în care veți folosi,de obicei, acest medicament.

| | |
|---|---|
| Tratament inițial | O doză inițială de 200 mg (conținutul a 2 seringi preumplute) urmată de 100 mg (conținutul 1 stilou injector preumplut sau 1 seringi preumplute) 2 săptămâni mai târziu. |
| Tratament de întreținere | • La pacienții cu greutate corporală mai mică de 80 kg, 50 mg (pentru administrarea acestei doze trebuie utilizat conținutul a 1 stilou injector preumplut sau a 1 seringi preumplute de 50 mg) la 4 săptămâni după ultimul dumneavoastră tratament, apoi după fiecare 4 săptămâni. Medicul dumneavoastră poate decide să prescrie 100 mg (conținutul a 1 seringă preumplută), în funcție de cât de bun este efectul Simponi pentru dumneavoastră.<br>• La pacienții cu greutate corporală de 80 kg sau mai mare, 100 mg (conținutul a 1 seringi preumplute) la 4 săptămâni după ultimul dumneavoastră tratament, apoi după fiecare 4 săptămâni. |

Colită ulcerativă la copii cu vârsta de 2 ani și peste, cu greutate corporală de cel puțin 15 kg:

- Tabelul de mai jos prezintă modul în care veți folosi, de obicei, acest medicament.

| | |
|---|---|
| Tratament inițial | • La pacienți cu greutate corporală de cel puțin 15 kg și sub 40 kg, doza inițială este de 100 mg (conținutul unei seringi preumplute), urmată de 50 mg (pentru administrarea acestei doze trebuie utilizată seringa preumplută de 50 mg) 2 săptămâni mai târziu.<br>• La pacienți cu greutate corporală peste 40 kg, doza inițială este de 200 mg (conținutul a 2 seringi preumplute), urmată de 100 mg (conținutul unei seringi preumplute) 2 săptămâni mai târziu. |
| Tratament de întreținere | • La pacienți cu greutate corporală de cel puțin 15 kg și sub 40 kg, 50 mg (pentru administrarea acestei doze trebuie utilizată seringa preumplută de 50 mg) la 4 săptămâni după ultimul dumneavoastră tratament, apoi la fiecare 4 săptămâni.<br>• La pacienți cu greutate corporală de cel puțin 40 kg și sub 80 kg, 100 mg (conținutul unei seringi preumplute) la 4 săptămâni după ultimul dumneavoastră tratament, apoi la fiecare 4 săptămâni.<br>• La pacienți cu greutate corporală de 80 kg sau peste, 100 mg (conținutul unei seringi preumplute) la 4 săptămâni după ultimul dumneavoastră tratament, apoi la fiecare 4 săptămâni. |

Medicul dumneavoastră vă va indica doza corectă pe care trebuie să o administrați.

**Cum se administrează Simponi**

- Simponi se administrează prin injecţie sub piele (subcutanat).
- La început, medicul dumneavoastră sau asistenta dumneavoastră vă pot injecta Simponi. Totuşi, puteţi decide împreună cu medicul dumneavoastră dacă vă puteţi injecta singur Simponi. În acest caz, vi se va arăta cum să vă injectaţi singur Simponi.

Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă aveţi orice întrebare despre autoadministrarea injecţiei. Veţi găsi „Instrucţiuni pentru utilizare” detaliate la sfârşitul acestui prospect.

**Dacă utilizaţi mai mult Simponi decât trebuie**

Dacă aţi utilizat mai mult Simponi decât trebuie (fie injectându-vă prea mult o singură dată, fie utilizându-l prea frecvent), spuneţi imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. Luaţi întotdeauna cu dumneavoastră cutia medicamentului, chiar dacă este goală și acest prospect.

**Dacă uitaţi să vă injectaţi Simponi**

Dacă uitaţi să administraţi o doză de Simponi, trebuie să o injectaţi de îndată ce vă aduceţi aminte.

Nu utilizaţi o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Când să vă injectaţi doza următoare:
- Dacă aţi întârziat mai puţin de 2 săptămâni, injectaţi doza uitată imediat ce vă aduceţi aminte şi rămâneţi la programul iniţial.
- Dacă aţi întârziat mai mult de 2 săptămâni, injectaţi doza uitată imediat ce vă aduceţi aminte şi discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul pentru a afla când trebuie să vă administraţi doza următoare.

Dacă nu ştiţi ce ar trebui să faceţi, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

**Dacă încetaţi să utilizaţi Simponi**
Dacă vă gândiţi să întrerupeţi utilizarea Simponi, discutaţi înainte cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## 4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unii pacienţi pot prezenta reacţii adverse grave şi pot necesita tratament. Riscul pentru anumite reacţii adverse este mai mare la doza de 100 mg comparativ cu cea de 50 mg. Reacţiile adverse pot apărea la mai multe luni după ultima injecţie.

Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse care includ:
- **reacţii alergice care pot fi grave sau rareori, pot pune viaţa în pericol (rare).** Simptome ale unei reacţii alergice pot include umflarea feţei, a buzelor, a gurii sau gâtului, care poate provoca dificultăţi la înghiţire sau respiraţie, erupţii pe piele, urticarie, umflarea mâinilor, picioarelor sau gleznelor. Unele dintre aceste reacţii apar după prima administrare de Simponi.
- **infecţii grave (incluzând TBC, infecţii bacteriene incluzând infecţii sanguine grave şi pneumonia, infecţii fungice severe şi alte infecţii oportuniste) (frecvente).** Simptome ale unei infecţii pot include febră, oboseală, tuse (persistentă), respiraţie dificilă, simptome asemănătoare gripei, scădere în greutate, transpiraţii nocturne, diaree, răni, probleme dentare şi usturimi la urinare.
- **reactivarea hepatitei cu virus hepatitic B dacă sunteţi purtător sau aţi avut înainte hepatită virală B (rare).** Simptomele pot include îngălbenirea pielii şi a ochilor, urină de culoare maro închis, durere abdominală în partea dreaptă, febră, greaţă, vărsături şi oboseală marcată.
- **boală a sistemului nervos cum este scleroza multiplă (rare).** Simptomele bolii sistemului nervos pot include modificări ale vederii, slăbiciune la nivelul braţelor şi a picioarelor, amorţeală şi furnicături în orice parte a corpului dumneavoastră.
- **cancer la nivelul ganglionilor limfatici (limfom) (rare).** Simptomele limfomului pot include umflarea ganglionilor limfatici, scădere în greutate sau febră.
- **insuficienţă cardiacă (rare).** Simptomele insuficienţei cardiace pot include senzaţia de lipsă de aer sau umflarea picioarelor.
- **semne ale bolilor sistemului imunitar denumite**
  - **lupus (rare).** Simptomele pot include durere articulară sau erupţie trecătoare pe piele la nivelul obrajilor sau a braţelor care sunt sensibile la soare.
  - **sarcoidoză (rare).** Simptomele pot include tuse persistentă, dificultăți în respirație, durere în piept, febră, umflare a ganglionilor limfatici, scădere în greutate, erupție trecătoare pe piele și vedere încețoșată.
- **umflarea vaselor de sânge mici (vasculită) (rare).** Simptomele pot include febră, dureri de cap, scădere în greutate, transpirații nocturne, erupție trecătoare pe piele și probleme ale nervilor, cum sunt amorțeală și furnicături.

- **cancer de piele (mai puțin frecvente).** Simptomele cancerului de piele pot include modificări ale aspectului pielii sau excrescențe pe piele.
- **boală de sânge (frecvente).** Simptomele unei boli de sânge pot include febră care nu dispare, vânătăi sau sângerări care apar foarte ușor sau aspect foarte palid.
- **cancer al sângelui (leucemie) (rare)**. Simptomele de leucemie pot include febră, senzație de oboseală, infecții frecvente, înroșire ușoară și transpirații nocturne.

Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre simptomele de mai sus.

**Următoarele reacţii adverse suplimentare au fost observate în timpul tratamentului cu Simponi:**
Reacţii adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):
- Infecţii ale căilor respiratorii superioare, răguşeală şi dureri în gât, secreţii nazale

Reacţii adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):
- Valori anormale ale testelor hepatice (enzime hepatice crescute) descoperite în timpul analizelor de sânge efectuate de medicul dumneavoastră
- Ameţeală
- Durere de cap
- Amorţeli sau furnicături
- Infecţii superficiale cu ciuperci
- Abcese
- Infecţii bacteriene (de exemplu celulită)
- Număr redus al celulelor roşii sanguine
- Număr redus de celule albe sanguine
- Test sanguin pozitiv pentru lupus
- Reacţii alergice
- Indigestie
- Durere de stomac
- Stare de rău (greaţă)
- Gripă
- Bronşită
- Infecţia sinusurilor
- Afte
- Tensiune arterială crescută
- Febră
- Astm bronşic, respiraţie dificilă, respiraţie şuierătoare
- Tulburări la nivelul stomacului şi intestinului care includ inflamaţia mucoasei stomacului şi a colonului, care poate determina febră
- Durere şi ulceraţii la nivelul gurii
- Reacţii la locul de injectare (inclusiv roşeaţă, induraţie, durere, echimoze, mâncărimi, furnicături, iritaţii)
- Căderea părului
- Erupţii şi mâncărime la nivelul pielii
- Dificultăţi de somn
- Depresie
- Senzaţie de slăbiciune
- Fracturi osoase
- Senzaţie de disconfort în piept

Reacţii adverse mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):
- Infecții ale rinichilor
- Cancere, inclusiv cancer de piele şi tumori necanceroase sau excrescenţe, inclusiv negi
- Vezicule la nivelul pielii
- Infecție severă în tot corpul (sepsis), incluzând uneori scăderea tensiunii arteriale (șoc septic)

- Psoriazis (inclusiv la nivelul palmei mâinii şi/sau pe talpa piciorului şi/sau sub forma unor vezicule cutanate)
- Număr redus de plachete sanguine
- Număr total redus de celule albe, roşii şi plachete sanguine
- Tulburări tiroidiene
- Creşterea nivelului sanguin al zahărului
- Creşterea nivelului sanguin al colesterolului
- Tulburări de echilibru
- Tulburări de vedere
- Ochi inflamat (conjunctivită)
- Alergie la nivelul ochiului
- Senzaţie de bătăi neregulate ale inimii
- Îngustarea vaselor de sânge din inimă
- Cheaguri sanguine
- Înroşirea feţei
- Constipaţie
- Boli inflamatorii cronice ale plămânilor
- Reflux de acid
- Pietre la vezica biliară
- Tulburări ale ficatului
- Afecţiuni ale sânului
- Tulburări menstruale

Reacţii adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):
- Incapacitatea măduvei osoase de a produce celule sanguine
- Scădere severă a numărului de celule albe din sânge
- Infecţii ale articulaţiilor şi ale ţesuturilor înconjurătoare
- Îngreunarea procesului de vindecare
- Inflamarea vaselor de sânge de la nivelul organelor interne
- Leucemie
- Melanom (un tip de cancer de piele)
- Carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)
- Reacții lichenoide (erupție pe piele de culoare roșie-purpurie, însoțită de mâncărimi și/sau linii întretăiate de culoare albă-gri pe mucoase)
- Piele descuamată, cu aspect de solzi
- Boli ale sistemului imunitar care pot afecta plămânii, pielea şi ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă sub formă de sarcoidoză)
- Durere şi modificarea culorii degetelor de la mâini sau de la picioare
- Tulburări ale gustului
- Tulburări la nivelul vezicii biliare
- Infecţii la nivelul rinichilor
- Inflamația vaselor de sânge de la nivelul pielii dumneavoastră, rezultând o erupţie trecătoare pe piele

Reacţii adverse cu frecvenţă necunoscută:
- Un tip rar de cancer de sânge care afectează mai ales tinerii (limfom hepatosplenic cu celule T)
- Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele.
- Agravarea unei afecțiuni numite dermatomiozită (care se manifestă ca o erupţie pe piele, însoţită de slăbiciune musculară)

**Raportarea reacţiilor adverse**
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este

menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Simponi

- Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.
- Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă şi pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.
- A se ţine seringa preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.
- Acest medicament poate fi păstrat, de asemenea, în afara frigiderului, la temperaturi de până la maxim 25 °C pentru o singură perioadă de până la 30 zile, dar nu după data de expirare originală inscripționată pe cutie. Scrieți noua dată de expirare pe cutie, incluzând ziua/luna/anul (nu mai mult de 30 zile după ce medicamentul este scos din frigider). Nu reintroduceți acest medicament în frigider dacă acesta a ajuns la temperatura camerei. Aruncați acest medicament dacă nu a fost utilizat până la noua dată de expirare sau până la data de expirare inscripționată pe cutie, oricare dintre acestea este prima.
- Nu utilizaţi acest medicament dacă observaţi că lichidul nu este clar până la culoare galben deschis, dacă este tulbure sau conţine particule străine.
- Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**Ce conţine Simponi**
Substanţa activă este golimumab. O seringă preumplută de 1 ml conţine golimumab 100 mg. Celelalte componente sunt sorbitol (E420), histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbat 80 (E433) şi apă pentru preparate injectabile. Pentru mai multe informații privind sorbitol (E420) și polisorbat 80 (E433) vezi pct. 2.

**Cum arată Simponi şi conţinutul ambalajului**
Simponi este furnizat sub forma de soluţie injectabilă în seringă preumplută de unică folosinţă. Simponi este disponibil în ambalaje care conţin 1 seringă preumplută şi în ambalaje multiple care conţin 3 (3 cutii a câte 1) seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Soluţia este limpede sau uşor opalescentă (având o strălucire perlată), incoloră până la gălbui deschis şi poate conţine câteva particule proteice mici translucide sau albe. Nu folosiţi Simponi dacă soluţia prezintă modificări de culoare, este tulbure sau puteţi vedea particule străine în ea.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

**Fabricantul**
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Țările de Jos

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţii locali ai deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

**België/Belgique/Belgien**
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

**България**
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

**Česká republika**
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

**Eesti**
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

**France**
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

**Lietuva**
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

**Luxembourg/Luxemburg**
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

**Magyarország**
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

**Malta**
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**
Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

**Norge**
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

**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

**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

**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

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

**INSTRUCŢIUNI PENTRU UTILIZARE**

**Dacă doriţi să vă auto-administraţi Simponi, trebuie să fiţi instruit de către un personal medical cum să pregătiţi injecţia şi cum să v-o administraţi. Dacă nu aţi fost instruit, vă rugăm să vă contactaţi medicul, asistenta medicală sau farmacistul pentru a programa o şedinţă de instruire.**

În aceste instrucţiuni:
1. Pregătirea pentru utilizarea seringii preumplute
2. Alegerea şi pregătirea locului de injectare
3. Injectarea medicamentului
4. După injectare

Diagrama de mai jos (vezi Figura 1) vă prezintă cum arată seringa preumplută.

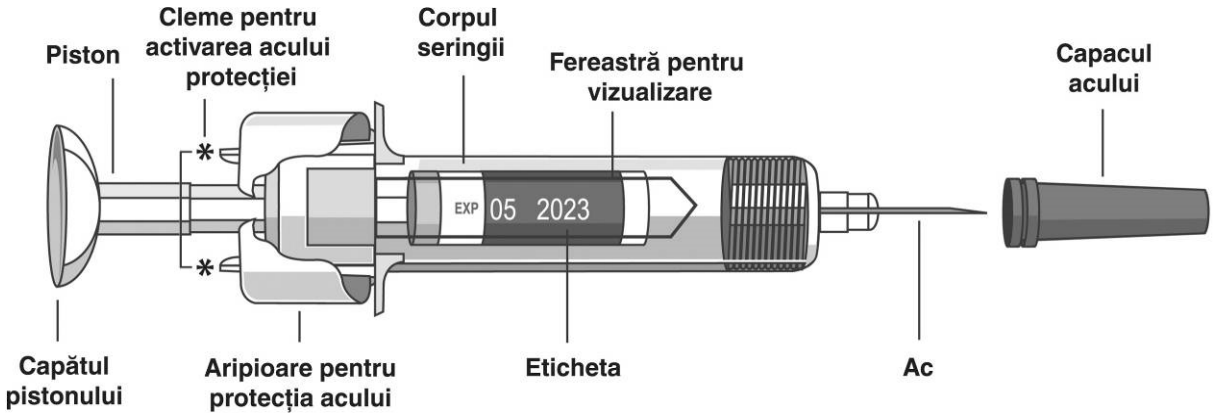



Figura 1

**1. Pregătirea pentru utilizarea seringii preumplute**

**Ţineţi seringa preumplută de corpul acesteia.**
- Nu ţineţi seringa preumplută de capătul pistonului, de piston, de aripioarele protecţiei acului sau de capacul acului.
- Nu trageţi niciodată înapoi de piston.
- Nu agitaţi niciodată seringa preumplută.
- Nu îndepărtaţi capacul acului din seringa preumplută până când nu vi se spune să faceţi acest lucru.
- Nu atingeţi clemele pentru activarea protecţiei acului (indicate prin asterisc * în Figura 1), pentru a preveni acoperirea prematură a acului cu protecţia acestuia.

**Verificaţi numărul seringilor preumplute**
Verificaţi seringile preumplute pentru a vă asigura că:
- numărul seringilor preumplute şi concetraţia acestora sunt corecte
  - Dacă doza dumneavoastră este 100 mg, veți primi o seringă preumplută de 100 mg
  - Dacă doza dumneavoastră este 200 mg, veți primi două seringi preumplute de 100 mg și va fi necesar să vă administrați două injecții. Alegeți regiuni diferite pentru aceste injecții și administrați-vă injecțiile una imediat după cealaltă.

**Verificaţi data de expirare (vezi Figura 2)**
- Verificați data de expirare inscripționată sau scrisă pe cutie.
- Verificați data de expirare (indicată prin "EXP") de pe etichetă, uitându-vă prin fereastra pentru vizualizare localizată pe corpul seringii preumplute.
- Dacă nu puteţi vedea data de expirare prin fereastră, ţineţi seringa preumplută de corp şi rotiţi protecţia acului pentru a alinia data de expirare cu fereastra pentru vizualizare.

Nu utilizaţi seringa preumplută dacă data de expirare este depăşită. Data de expirare inscripționată se referă la ultima zi a lunii respective. Vă rugăm să vă contactaţi medicul sau farmacistul pentru asistenţă.

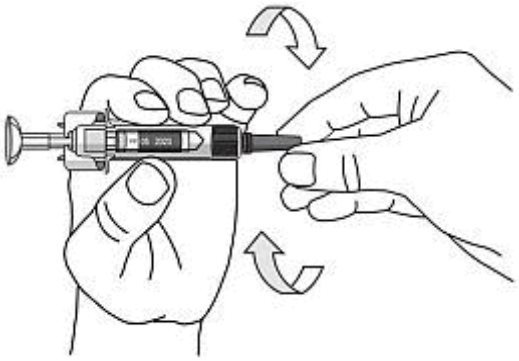


Figura 2

**Aşteptaţi 30 de minute pentru a permite seringii preumplute să ajungă la temperatura camerei**

- Pentru a asigura o injectare corectă, lăsaţi seringa preumplută să stea la temperatura camerei, scoasă din cutie, timp de 30 de minute, dar nu la îndemâna copiilor.

Nu încălziţi seringa preumplută în niciun alt mod (de exemplu, nu o încălziţi în cuptorul cu microunde sau în apă fierbinte).
Nu îndepărtaţi capacul acului în timp ce lăsaţi seringa preumplută să ajungă la temperatura camerei.

**Pregătiţi restul echipamentului**
În timp ce aşteptaţi, puteţi să pregătiţi restul echipamentului, inclusiv un tampon cu alcool, vată sau pansament şi un container pentru ace.

**Verificaţi lichidul din seringa preumplută**

- Ţineţi seringa preumplută de corpul acesteia cu acul acoperit îndreptat în jos.
- Priviţi prin fereastra pentru vizualizare, pentru a vă asigura că lichidul din seringa preumplută este limpede sau uşor opalescent (având o strălucire perlată) şi incolor până la gălbui deschis. Soluţia poate fi folosită în cazul în care conţine câteva particule proteice mici, translucide sau albe.
- Dacă nu puteţi vedea lichidul prin fereastra pentru vizualizare, ţineţi seringa preumplută de corp şi rotiţi protecţia acului pentru a alinia lichidul cu fereastra pentru vizualizare (vezi Figura 2).

Nu folosiţi seringa preumplută dacă lichidul are o altă culoare, este tulbure sau conţine particule mai mari. Dacă acest lucru se întâmplă, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

**2. Alegerea şi pregătirea locului de injectare (vezi Figura 3)**

- De obicei, puteţi injecta medicamentul pe faţa anterioară a coapsei, în treimea mijlocie.
- De asemenea, puteţi folosi burta (abdomenul) sub buric, cu excepţia celor aproximativ 5 cm aflaţi chiar dedesubtul acestuia.
- Nu injectaţi medicamentul în zone în care pielea este sensibilă, rănită, roşie, indurată, prezintă cruste sau are cicatrici sau vergeturi.
- Dacă sunt necesare mai multe injectări, acestea trebuie administrate în regiuni diferite ale corpului.

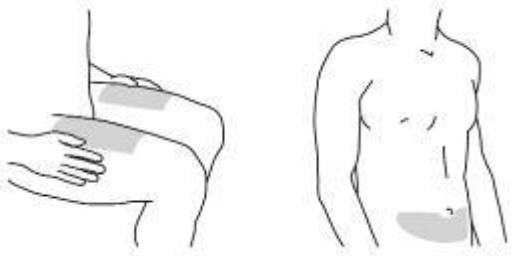


Figura 3

**Alegerea locului de injectare de către persoanele care vă îngrijesc (vezi Figura 4)**
- Dacă o altă persoană vă face injecţia, aceasta poate folosi şi zona exterioară de la nivelul braţelor.
- În acelaşi mod, toate regiunile menţionate pot fi folosite, indiferent de tipul dumneavoastră constituţional sau de dimensiunile corpului dumneavoastră.

Figura 4

**Pregătirea locului de injectare**
- Spălaţi-vă atent pe mâini cu apă caldă şi săpun.
- Ştergeţi locul de injectare cu un tampon cu alcool.
- Înainte de injectare, lăsaţi pielea să se usuce. Nu suflaţi şi nu faceţi vânt deasupra zonei curate.

Nu atingeţi această zonă înainte de administrarea injecţiei.

## 3. Injectarea medicamentului

Capacul nu trebuie îndepărtat decât în momentul în care sunteţi pregătit să injectaţi medicamentul. Medicamentul trebuie injectat într-un interval de 5 minute după îndepărtarea capacului.

Nu atingeţi pistonul în timp ce îndepărtaţi capacul acului.

**Îndepărtaţi capacul (vezi Figura 5)**
- Când sunteţi gata să administraţi injecţia, ţineţi corpul seringii preumplute cu o mână.
- Scoateţi drept capacul acului şi aruncaţi-l după injectare. Nu atingeţi pistonul în timpul acestei operaţiuni.
- Puteţi observa o bulă de aer în seringa preumplută sau o picătură de lichid la vârful acului. Aceasta este normal şi nu este necesar să fie îndepărtate.
- Injectaţi imediat doza după îndepărtarea capacului acului.

Nu atingeţi acul sau permiteţi să vină în contact cu orice suprafaţă.
Nu utilizaţi seringa preumplută dacă a căzut fără ca acul să aibă capacul pus. Dacă se întâmplă acest lucru, contactaţi-vă medicul sau farmacistul.

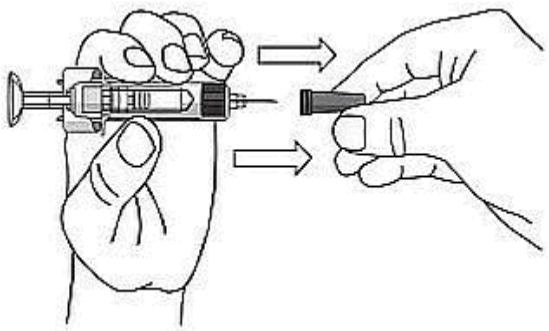


Figura 5

**Poziţionaţi seringa preumplută pentru injectare**

- Ţineţi corpul seringii preumplute într-o mână, între degetul mijlociu şi index şi plasaţi degetul mare pe suprafaţa capătului pistonului şi folosiţi cealaltă mână pentru a ridica un pliu de piele din zona pe care aţi curăţat-o anterior. Ţineţi strâns.

Nu trageţi înapoi de piston.

**Injectaţi medicamentul**

- Plasaţi acul într-un unghi de aproximativ 45 de grade faţă de pliul de piele. Printr-o singură mişcare rapidă introduceţi acul până la capăt prin piele până când nu mai poate înainta (vezi Figura 6).

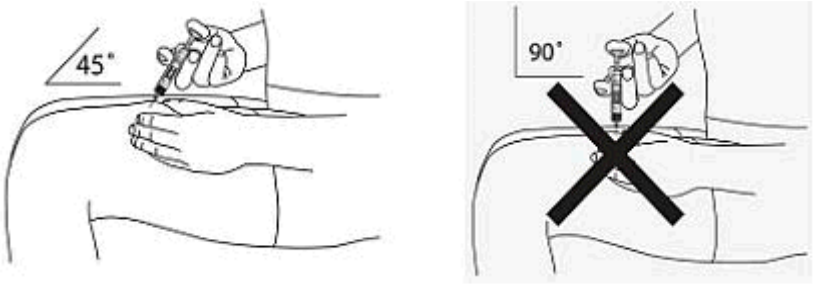



Figura 6

- Injectaţi tot medicamentul împingând pistonul până când capătul pistonului ajunge complet între aripioarele protecţiei acului (vezi Figura 7).

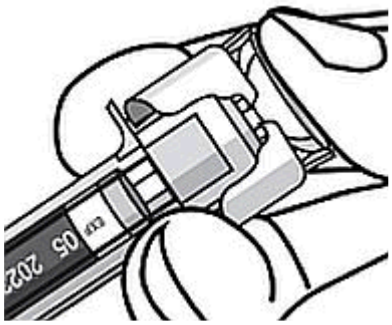


Figura 7

- Când pistonul a ajuns la capăt, continuaţi să menţineţi presiunea pe capătul pistonului, scoateţi acul şi daţi drumul pielii (vezi Figura 8).

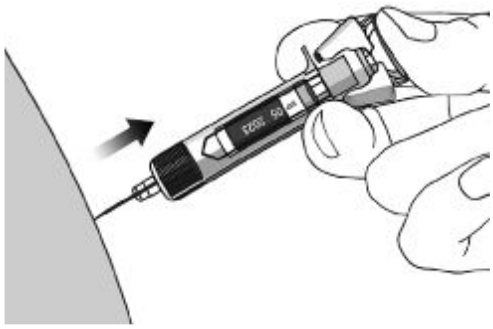


Figura 8

- Retrageţi uşor degetul mare de pe capătul pistonului pentru a permite seringii preumplute goale să se deplaseze în sus până când întregul ac este acoperit de către protecţia acului, aşa cum este prezentat în Figura 9:

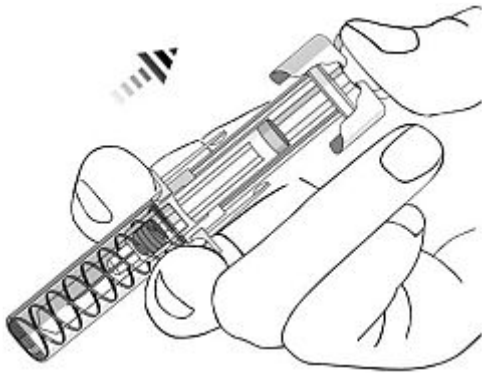


Figura 9

**4. După injectare**

**Folosiţi un tampon de vată sau tifon**

- La locul injectării poate apărea o cantitate mică de sânge sau lichid. Acest lucru este normal.
- Puteţi ţine apăsat un tampon de vată sau pansament pe locul injectării timp de 10 secunde.
- Dacă este nevoie, puteţi acoperi locul injectării cu un mic bandaj adeziv.

Nu frecaţi pielea.

**Aruncaţi seringa preumplută (vezi Figura 10)**

- Puneţi imediat seringa preumplută într-un container pentru ace. Asiguraţi-vă că îndepărtaţi containerul conform instrucţiunilor primite de la medicul dumneavoastră sau de la asistenta medicală.

Nu încercaţi să reacoperiţi acul.
Pentru siguranţa şi sănătatea dumneavoastră şi a altor persoane nu reutilizaţi niciodată seringa preumplută.

În cazul în care consideraţi că ceva nu a funcţionat corespunzător în timpul injectării sau dacă nu sunteţi sigur, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Figura 10