

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Simponi 45 mg/0,45 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 45 mg golimumaba\* v 0,45 ml. 1 ml raztopina vsebuje 100 mg golimumaba.

En napolnjen injekcijski peresnik lahko injicira od 0,1 ml do 0,45 ml (kar ustreza od 10 mg do 45 mg golimumaba) v korakih po 0,05 ml.

\* Humano monoklonsko protitelo IgG1 $\kappa$ , ki ga izdelujejo v celični liniji mišjega hibridoma s pomočjo tehnologije rekombinantne DNA.

### Pomožna snov z znanim učinkom:

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 18,45 mg sorbitola (E420) na 45 mg odmerka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (injekcija), VarioJect

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do svetlo rumena.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Juvenilni idiopatski artritis

#### *Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)*

Zdravilo Simponi je v kombinaciji z metotreksatom (MTX) indicirano za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih, starih 2 leti ali več, ki se na predhodno zdravljenje z MTX niso odzvali zadostno.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje morajo uvesti in nadzorovati usposobljeni zdravniki, ki imajo izkušnje s področja diagnostike in zdravljenja bolezni, za katere je zdravilo Simponi indicirano. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Simponi, morajo dobiti opozorilno kartico za bolnika, ki je priložena v pakiranju.

#### Odmerjanje

Napolnjeni injekcijski peresnik v odmerku 45 mg/0,45 ml je namenjen pediatričnim bolnikom. Vsak napolnjen injekcijski peresnik je namenjen za enkratno uporabo pri enem samem bolniku in ga je treba zavreči takoj po uporabi.

#### Pediatrična populacija

#### Juvenilni idiopatski artritis

#### *Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis pri otrocih s telesno maso manj kot 40 kg*

Priporočeni odmerki zdravila Simponi za otroke s telesno maso manj kot 40 kg s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom je 30 mg/m<sup>2</sup> telesne površine do največjega enkratnega odmerka

40 mg enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum. Predpisano količino za injiciranje je treba izbrati glede na bolnikovo telesno višino in telesno maso, kot je prikazano v preglednici 1.

**Preglednica 1: Odmerek zdravila Simponi v mililitrih (ml) glede na telesno višino in telesno maso bolnikov s pJIA**

		Celotna telesna masa (kg)						
		10-12	13-17	18-22	23-27	28-32	33-37	38-39
		Odmerek (ml)						
Telesna višina (cm)	70 do < 75	0,15	0,15	0,2				
	75 do < 85	0,15	0,15	0,2	0,2			
	85 do < 95	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	
	95 do < 105	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3
	105 do < 115	0,15	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,3
	115 do < 125	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,35
	125 do < 135		0,2	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	135 do < 145		0,25	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	145 do < 155			0,25	0,3	0,35	0,35	0,4
	155 do < 165			0,3	0,3	0,35	0,35	0,4
	165 do < 175				0,35	0,35	0,4	0,4
175 do < 180					0,35	0,4	0,4	

*Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis pri otrocih s telesno maso vsaj 40 kg*

Za otroke s telesno maso vsaj 40 kg sta na voljo 50 mg napolnjeni injekcijski peresnik ali napolnjena injekcijska brizga. Za odmerjanje 50 mg odmerka glejte poglavje 4.2 v SmPC-ju za zdravilo Simponi 50 mg napolnjeni injekcijski peresnik ali napolnjena injekcijska brizga.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv ponavadi dosežen v 12 do 14 tednih zdravljenja (po 3 do 4 odmerkih). Pri otrocih, pri katerih v tem času ni dokazov o terapevtski koristi zdravljenja, je treba premisliti o smiselnosti nadaljevanja zdravljenja.

Ustreznih indikacij za uporabo zdravila pri bolnikih s pJIA, mlajših od 2 let, ni.

#### Izpuščeni odmerek

Če si bolnik pozabi injicirati zdravilo Simponi na načrtovani datum, si mora pozabljeni odmerek injicirati takoj, ko se spomni. Bolnikom je treba naročiti, naj si ne injicirajo dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Pri naslednjem odmerku je treba upoštevati naslednja navodila:

- če je bolnik zamudil z odmerkom manj kot 2 tedna, si mora injicirati pozabljeni odmerek in ohraniti prvotni režim odmerjanja.
- če je bolnik zamudil z odmerkom več kot 2 tedna, si mora injicirati pozabljeni odmerek in od datuma te injekcije naprej uvesti nov režim odmerjanja.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Okvara ledvic in jeter*

Zdravilo Simponi pri teh populacijah bolnikov ni bilo raziskano. Priporočil za odmerjanje ni mogoče podati.

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost golimumaba pri bolnikih s pJIA, mlajših od 2 let, nista bili ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Zdravilo Simponi je namenjeno za subkutano uporabo. Po ustreznem usposabljanju o tehniki subkutanega injiciranja, si lahko bolniki zdravilo injicirajo sami, če njihov zdravnik presodi, da je to primerno, po potrebi tudi pod zdravniškim nadzorom. Bolnikom je treba naročiti, naj si injicirajo

predpisano količino zdravila Simponi v skladu z obsežnimi navodili za uporabo, ki so priložena v pakiranju.

Za navodila glede injiciranja glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna tuberkuloza (TB) ali druge hude okužbe, kot je sepsa, ter oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno ali hudo srčno popuščanje (razredov III/IV po klasifikaciji NYHA) (glejte poglavje 4.4).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

#### Okužbe

Bolnike je treba pred, med in po zdravljenju z golimumabom natančno spremljati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko izločanje golimumaba iz telesa traja do 5 mesecev, je treba v tem času bolnika še naprej spremljati. Če se pri bolniku pojavi resna okužba ali sepsa, bolnik golimumaba ne sme več prejemati (glejte poglavje 4.3).

Golimumaba se ne sme dajati bolnikom s klinično pomembno aktivno okužbo. Pri odločanju glede uporabe golimumaba pri bolnikih s kronično okužbo ali ponavljajočimi se okužbami v anamnezi je potrebna previdnost. Bolnike je treba ustrezno poučiti o potencialnih dejavnikih tveganja za okužbe ter o izogibanju izpostavljenosti le-tem.

Bolniki, ki jemljejo zaviralce TNF, so bolj občutljivi za resne okužbe.

Pri bolnikih, ki so prejeli golimumab, so poročali o bakterijskih okužbah (vključno s sepsa in pljučnico), mikobakterijskih okužbah (vključno s TB), invazivnih glivnih okužbah in oportunističnih okužbah, vključno s smrtnimi primeri. Nekatere od teh resnih okužb so se pojavile pri bolnikih na sočasni imunosupresivni terapiji, ki poleg osnovne bolezni prav tako lahko prispeva k povečani občutljivosti za okužbe. Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z golimumabom pojavi nova okužba, je treba natančno spremljati in pri njih opraviti vse diagnostične preiskave. Če se pri bolniku pojavita nova resna okužba ali sepsa, je treba uporabo golimumaba prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protiglivno terapijo, dokler okužba ni obvladana.

Pri bolnikih, ki so bivali v krajih ali potovali v kraje, kjer so invazivne glivne okužbe, kot so histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza, endemske, je treba pred uvedbo zdravljenja z golimumabom skrbno pretehtati koristi in tveganja zdravljenja s tem zdravilom. Pri bolnikih s tveganjem, ki so zdravljeni z golimumabom, je treba v primeru pojava resne sistemske bolezni posumiti na invazivno glivno okužbo. Če je mogoče, se je pri teh bolnikih treba o diagnozi in empiričnem protiglivnem zdravljenju posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov z invazivnimi glivnimi okužbami.

#### Tuberkuloza

Pri bolnikih, ki so prejeli golimumab, so poročali o pojavu tuberkuloze. Poudariti je treba, da je bila v večini teh poročil tuberkuloza izven pljuč in je nastopila bodisi v obliki lokalne ali diseminirane bolezni.

Pred začetkom zdravljenja z golimumabom je treba pri vseh bolnikih oceniti, ali imajo morda aktivno oziroma neaktivno ("latentno") tuberkulozo. Ta ocena mora vključevati podrobno zdravstveno anamnezo z osebno anamnezo glede tuberkuloze ali morebitnih predhodnih stikov s tuberkulozo in

predhodnim in/ali sedanjim imunosupresivnim zdravljenjem. Pri vseh bolnikih je treba opraviti ustrezne presejalne teste, npr. tuberkulinski kožni test ali krvno preiskavo ter slikanje prsnega koša (v skladu z lokalnimi priporočili). Priporočljivo je, da se izvedba teh preiskav vpiše na opozorilno kartico za bolnika. Zdravnike, ki predpisujejo zdravilo, opozarjamo na tveganje za lažno negativne izvide tuberkulinskega kožnega testa zlasti pri bolnikih, ki so hudo bolni ali imajo oslabiljen imunski sistem.

V primeru diagnoze aktivne tuberkuloze se zdravljenja z golimumabom ne sme uvesti (glejte poglavje 4.3).

V primeru suma na latentno tuberkulozo se je treba posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem tuberkuloze. V vseh spodaj opisanih primerih je treba zelo skrbno pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem zdravljenja z golimumabom.

V primeru diagnoze neaktivne ("latentne") tuberkuloze je pred uvedbo golimumaba potrebno začeti zdravljenje latentne tuberkuloze s protituberkulozno terapijo, ter v skladu z lokalnimi priporočili.

Pri bolnikih, ki imajo več dejavnikov tveganja oziroma pomembne dejavnike tveganja za tuberkulozo in negativen test na latentno tuberkulozo, je treba pred uvedbo zdravljenja z golimumabom premisliti o uvedbi protituberkulozne terapije. Tudi pri tistih bolnikih, ki so imeli v preteklosti latentno ali aktivno tuberkulozo in pri katerih ni mogoče potrditi ustreznega zdravljenja, je treba pred uvedbo zdravljenja z golimumabom premisliti o uporabi protituberkulozne terapije.

Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom med ali po zdravljenju latentne tuberkuloze, so se pojavili primeri aktivne tuberkuloze. Bolnike, ki prejemajo golimumab, vključno z bolniki z negativnimi testi za latentno tuberkulozo, z bolniki, ki se zdravijo za latentno tuberkulozo, ali z bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni za okužbo s tuberkulozo, je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov aktivne tuberkuloze.

Vse bolnike je treba opozoriti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se med ali po zdravljenju z golimumabom pojavijo znaki/simptomi, ki kažejo na tuberkulozo (npr. dolgotrajen kašelj, hujšanje/izguba telesne mase, nekoliko zvišana telesna temperatura).

#### Reaktivacija virusa hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, vključno z golimumabom, in so kronični prenašalci tega virusa (t.j. imajo pozitiven izvid na njegov površinski antigen), je nastopila reaktivacija hepatitisa B. V nekaterih primerih je prišlo tudi do smrtnega izida.

Pred začetkom zdravljenja z golimumabom je treba bolnike testirati na okužbo z virusom hepatitisa B (HBV). Pri tistih bolnikih, ki imajo pozitiven izvid na okužbo z virusom HBV, je priporočljiv posvet z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hepatitisa B.

Prenašalce virusa HBV, ki potrebujejo zdravljenje z golimumabom, je treba ves čas zdravljenja in še nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja skrbno spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. Na voljo ni dovolj podatkov o zdravljenju bolnikov, ki so prenašalci HBV, s protivirusno terapijo ob zdravljenju z antagonistom TNF za preprečevanje reaktivacije HBV. Pri bolnikih, pri katerih pride do reaktivacije HBV, je treba golimumab ukiniti in jim uvesti učinkovito protivirusno terapijo ob ustreznem podpornem zdravljenju.

#### Malignomi in limfoproliferativne bolezni

Morebitna vloga zdravljenja z zaviralci TNF pri nastanku malignih bolezni ni znana. Na osnovi sedanjega znanja ni mogoče izključiti morebitnega tveganja za nastanek limfomov, levkemije ali drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, zato je pri premisleku o uvedbi zdravljenja z zaviralci TNF pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti malignom, oziroma pri premisleku glede nadaljevanja zdravljenja pri tistih bolnikih, ki se jim pojavi malignom, potrebna previdnost.

### *Malignomi pri pediatričnih bolnikih*

Pri otrocih, mladostnikih in mlajših odraslih (do 22 leta starosti), ki so se zdravili z zaviralci TNF (začetek zdravljenja je bil pri starosti  $\leq 18$  let), so v času trženja zdravila poročali o pojavu malignomov, od katerih so bili nekateri smrtni. Približno v polovici primerov je šlo za limfome, drugi primeri pa so zadevali več različnih malignomov, med drugim tudi redke malignome, običajno povezane z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, ki se zdravijo z zaviralci TNF, ni mogoče izključiti tveganja za nastanek malignomov.

### *Limfom in levkemija*

V nadzorovanem delu kliničnih preskušanj z vsemi zaviralci TNF, vključno z golimumabom, so opazili več primerov limfoma pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, kot pri tistih iz kontrolne skupine. V kliničnih preskušanjih faze IIb in faze III z zdravilom Simponi pri bolnikih z revmatoidnim artritism (RA), psoriatičnim artritism (PsA) in ankilozirajočim spondilitisom (AS) je bila incidenca limfoma pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, večja od pričakovane incidence za splošno populacijo. Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, so poročali o primerih levkemije. Pri bolnikih z revmatoidnim artritism in dolgotrajno, močno aktivno vnetno boleznijo, je osnovno tveganje za limfom in levkemijo povečano, kar dodatno zaplete oceno tveganja.

Pri bolnikih, zdravljenih z drugimi zaviralci TNF, so v času trženja poročali o redkih primerih hepatospleničnega T-celičnega limfoma (HSTCL) (glejte poglavje 4.8). Ta redka vrsta T-celičnega limfoma poteka zelo agresivno in se po navadi konča s smrtnim izidom. Večina primerov se je pojavila pri mladostnikih in mladih odraslih moškega spola, od katerih so skoraj vsi sočasno prejeli azatioprin (AZA) ali 6-merkaptopurin (6-MP) za zdravljenje vnetne črevesne bolezni. Možno tveganje kombinirane uporabe AZA ali 6-MP in golimumaba je treba skrbno pretehtati. Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci TNF, ni mogoče izključiti tveganja za nastanek hepatospleničnega T-celičnega limfoma.

### *Drugi malignomi razen limfoma*

V nadzorovanem delu kliničnih preskušanj faze IIb in faze III z zdravilom Simponi pri bolnikih z RA, PsA, AS in ulceroznim kolitisom (UK) je bila incidenca nelimfomskih malignomov (z izjemo nemelanomskega kožnega raka) pri skupini, ki je prejela golimumab, podobna kot pri kontrolnih skupinah.

### *Displazija/karcinom kolona*

Ni znano, ali zdravljenje z golimumabom vpliva na tveganje za nastanek displazije ali raka kolona. Vse bolnike z ulceroznim kolitisom, ki imajo večje tveganje za displazijo ali karcinom kolona (npr. bolnike z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom ali primarnim sklerozirajočim holangitisom) ali imajo anamnezo displazije ali karcinoma kolona, je treba pred zdravljenjem in med potekom bolezni v rednih intervalih spremljati glede displazije. To mora vključevati kolonoskopijo in biopsije v skladu z lokalnimi priporočili. Pri bolnikih z novo diagnosticirano displazijo, zdravljenih z golimumabom, je treba skrbno pregledati tveganja in koristi za posameznega bolnika in razmisliti, ali naj se zdravljenje nadaljuje.

V eksploratornem kliničnem preskušanju za oceno uporabe golimumaba pri bolnikih s hudo trdovratno astmo so pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, poročali o večjem številu malignomov kot pri tistih iz kontrolne skupine (glejte poglavje 4.8). Pomen tega izsledka ni znan.

V eksploratornem kliničnem preskušanju za oceno uporabe drugega zaviralca TNF, infliksimaba, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) so poročali o večjem številu malignomov, večinoma v predelu pljuč ter glave in vratu, pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z infliksimabom, v primerjavi s tistimi iz kontrolne skupine. Vsi ti bolniki so imeli v anamnezi strastno kajenje. To pomeni, da je potrebna previdnost pri uporabi katerega koli antagonista TNF pri bolnikih s KOPB in pri tistih, ki imajo povečano tveganje za nastanek malignoma, ker veliko kadijo.

### Kožni raki

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, vključno z golimumabom, so poročali o melanomu in karcinomu Merklvih celic (glejte poglavje 4.8). Periodično pregledovanje kože se priporoča za vse bolnike, predvsem pa za tiste z dejavniki tveganja za kožnega raka.

### Kongestivno srčno popuščanje (*congestive heart failure - CHF*)

Pri uporabi zaviralcev TNF, vključno z golimumabom, so poročali o primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja (CHF) in primerih novonastalega CHF. Nekateri primeri so se končali s smrtnim izidom. V kliničnem preskušanju z drugim antagonistom TNF so opazili poslabšanje CHF in povečano umrljivost zaradi CHF. Golimumaba niso proučevali pri bolnikih s CHF. Golimumab je treba pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razreda I ali II po klasifikaciji NYHA) previdno uporabljati. Bolnike je treba skrbno spremljati in pri tistih, ki se jim na novo pojavijo znaki srčnega popuščanja oziroma se ti poslabšajo, golimumab ukiniti (glejte poglavje 4.3).

### Nevrološki dogodki

Uporaba zaviralcev TNF, vključno z golimumabom, je bila povezana s primeri novonastalih kliničnih simptomov in/ali rentgenskih znakov demielinizirajočih bolezni osrednjega živčevja, vključno z multiplo sklerozo ali s poslabšanjem teh znakov in simptomov in perifernimi motnjami demielinizacije. Pri bolnikih, ki so imeli že pred zdravljenjem demielinizirajočo bolezen oziroma se jim je ta pojavila pred kratkim, je treba pred uvedbo zdravljenja z golimumabom skrbno pretehtati koristi in tveganja zdravljenja z zaviralci TNF. Če se te motnje pojavijo, je treba premisliti o prekinitvi zdravljenja z golimumabom (glejte poglavje 4.8).

### Kirurški posegi

Izkušnje glede varnosti zdravljenja z golimumabom pri bolnikih, ki so imeli kirurški poseg, vključno z artroplastiko, so omejene. Če je pri bolniku načrtovan kirurški poseg, je treba upoštevati dolgo razpolovno dobo zdravila. Bolnike, ki potrebujejo kirurški poseg med zdravljenjem z golimumabom, je treba skrbno spremljati glede morebitnih okužb ter sprejeti ustrezne ukrepe.

### Imunosupresija

Obstaja možnost, da bodo zaviralci TNF, vključno z golimumabom, vplivali na obrambo osebe proti okužbam in malignim boleznim, saj je TNF mediator vnetja in spremeni celični imunski odziv.

### Avtoimunski procesi

Relativno pomanjkanje TNF $\alpha$ , ki ga povzroči zdravljenje z zaviralci TNF, lahko vodi do sprožitve avtoimunskega procesa. Če se po zdravljenju z golimumabom pri bolniku pojavijo simptomi, ki kažejo na lupusu podoben sindrom, in ima bolnik pozitiven izvid za protitelesa proti dvojni vijačnici DNA, je treba zdravljenje z golimumabom ukiniti (glejte poglavje 4.8).

### Hematološki neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, vključno z golimumabom, so poročali o pojavu pancitopenije, levkopenije, nevtropenije, agranulocitoze, aplastične anemije in trombocitopenije. Vsem bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na pojav krvne diskrazije (npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve in bledica). Pri bolnikih s potrjenimi znatnimi hematološkimi motnjami je treba premisliti o ukinitvi zdravljenja z golimumabom.

### Sočasna uporaba antagonistov TNF in anakinre

V kliničnih študijah so pri sočasni uporabi anakinre in drugega zaviralca TNF, t.j. etanercepta, opazili resne okužbe in nevtropenijo, brez dodatne klinične koristi. Zaradi narave neželenih učinkov, ki so jih opazili pri tej kombinirani terapiji, lahko pride do podobne toksičnosti tudi pri uporabi kombinacije anakinre in drugih zaviralcev TNF, zato kombiniranje golimumaba in anakinre ni priporočljivo.

### Sočasna uporaba antagonistov TNF in abatacepta

V kliničnih študijah je bila sočasna uporaba antagonistov TNF in abatacepta v primerjavi z uporabo samih antagonistov TNF povezana s povečanim tveganjem za okužbe, vključno z resnimi okužbami, brez dodatne klinične koristi. Kombiniranje golimumaba in abatacepta ni priporočljivo.

### Sočasna uporaba z drugimi biološkimi zdravili

Na voljo ni zadostnih podatkov o sočasni uporabi golimumaba z drugimi biološkimi zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje enakih bolezni, kot jih zdravimo z golimumabom. Sočasna uporaba golimumaba s temi biološkimi zdravili ni priporočljiva zaradi možnosti povečanega tveganja za okužbe in drugih potencialnih farmakoloških interakcij.

### Prehod med posameznimi biološkimi antirevmatiki, ki vplivajo na potek bolezni (DMARD - *disease-modifying antirheumatic drugs*)

Pri prehodu z enega biološkega zdravila na drugega je potrebna previdnost, bolnike pa je treba še naprej spremljati, ker se zaradi prekrivanja biološke učinkovitosti lahko še poveča tveganje za neželene učinke, vključno z okužbami.

### Cepjenja/povzročitelji okužb v terapevtske namene

Bolniki, zdravljeni z golimumabom, so lahko sočasno cepljeni, vendar ne z živimi cepivi (glejte poglavji 4.5 in 4.6). Pri bolnikih, ki prejemajo anti-TNF terapijo, je na voljo malo podatkov o odzivu na cepljenje z živimi cepivi ali o sekundarnem prenosu okužbe, povzročene z živimi cepivi. Uporaba živih cepiv bi lahko povzročila klinične okužbe, vključno z razsejanimi okužbami.

Uporaba povzročiteljev okužb, kot so žive oslABLJENE bakterije (npr. instilacija BCG v mehur za zdravljenje raka), v druge terapevtske namene bi lahko povzročila klinične okužbe, vključno z razsejanimi okužbami, zato se priporoča, da se jih ne daje sočasno z golimumabom.

### Alergijske reakcije

V okviru izkušenj v obdobju trženja so poročali o resnih sistemskih preobčutljivostnih reakcijah (vključno z anafilaktično reakcijo) po uporabi golimumaba. Nekatere od teh reakcij so nastopile že po prvi uporabi golimumaba. Če se pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna alergijska reakcija, je treba golimumab nemudoma ukiniti in uvesti ustrezno drugo terapijo.

### *Občutljivost za lateks*

Ščitnik igle na napolnjenem injekcijskem peresniku je izdelan iz suhe naravne gume, ki vsebuje lateks, in lahko povzroča alergijske reakcije pri posameznikih, ki so občutljivi za lateks.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starejši (≥ 65 let)*

V študijah faze III pri bolnikih z RA, PsA, AS in UK na splošno niso opazili nobenih razlik v neželenih učinkih (NU), resnih neželenih učinkih (RNU) in resnih okužbah pri bolnikih, starih 65 let ali več, ki so prejeli golimumab, v primerjavi z mlajšimi bolniki. Pri starejših je potrebna previdnost pri zdravljenju, še posebej glede pojavnosti okužb. V študiji neradiografskega aksialnega spondiloartritisa (nr-aksialnega SpA) ni bilo bolnikov, starih 45 let ali več.

#### *Okvara ledvic in jeter*

Specifičnih študij golimumaba pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter niso izvedli. Golimumab je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo okvarjeno delovanje jeter (glejte poglavje 4.2).

#### *Pediatrična populacija*

##### Cepjenja

Priporočljivo je, da se pred uvedbo zdravljenja z golimumabom, če je le mogoče, pri pediatričnih bolnikih opravijo vsa cepljenja v skladu s trenutno veljavnimi smernicami za cepljenje (glejte poglavje Cepjenja/povzročitelji okužb v terapevtske namene zgoraj).

##### Pomožne snovi

Zdravilo Simponi vsebuje sorbitol (E420). Pri bolnikih z redko dedno intoleranco za fruktozo je treba upoštevati aditivni učinek sočasno prejetih zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), ter zaužito količino sorbitola (ali fruktoze) (glejte poglavje 2).



#### Možnost napak pri zdravljenju

Pomembno je, da uporabite pravo jakost, kot je navedeno v poglavju o odmerjanju (glejte poglavje 4.2). Poskrbeti je treba, da bolniki ne dobijo premajhnega ali prevelikega odmerka.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

#### Sočasna uporaba z drugimi biološkimi zdravili

Kombiniranje golimumaba z drugimi biološkimi zdravili za zdravljenje enakih bolezni, kot jih zdravimo z golimumabom, vključno z anakinro in abataceptom, ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4).

#### Živa cepiva/povzročitelji okužb v terapevtske namene

Živih cepiv se ne sme dajati sočasno z golimumabom (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Povzročiteljev okužb v terapevtske namene se ne sme dajati sočasno z golimumabom (glejte poglavje 4.4).

#### Metotreksat

Čeprav sočasna uporaba MTX vodi do večjih najnižjih koncentracij golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z RA, PsA ali AS, podatki, ki so na voljo, ne kažejo potrebe po prilagoditvi odmerka, bodisi pri golimumabu ali pri MTX (glejte poglavje 5.2).

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati ustrezno kontracepcijo za preprečevanje nosečnosti, in sicer še vsaj 6 mesecev po zadnjem zdravljenju z golimumabom.

#### Nosečnost

Obstaja manjša količina (približno 400) prospektivno zbranih podatkov o izpostavljenosti golimumabu med nosečnostjo, ki se je končala z rojstvom živorojenega otroka z znanimi izidi, vključno z 220 primeri izpostavljenosti golimumabu v prvem trimesečju nosečnosti. V severnoevropski populacijski študiji, ki je vključevala 131 nosečnosti (in 134 dojenčkov), je bilo po *in utero* izpostavljenosti zdravilu Simponi 6/134 (4,5 %) dogodkov večjih prirojenih anomalij v primerjavi s 599/10 823 (5,5 %) dogodkov po izpostavljenosti nebiološkemu sistemskemu zdravljenju, ter 4,6 % dogodkov v primerjavi s študijo splošne populacije. Razmerja obetov, prilagojena za moteče dejavnike, so bila OR 0,79 (95 % IZ 0,35-1,81) za zdravilo Simponi v primerjavi z nebiološkim sistemskim zdravljenjem oziroma OR 0,95 (95 % IZ 0,42-2,16) za zdravilo Simponi v primerjavi s splošno populacijo.

Ker je golimumab zaviralec TNF, bi lahko njegova uporaba v času nosečnosti vplivala na normalen imunski odziv pri novorojenčku. Študije pri živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka ali ploda, porod ali poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3). Razpoložljivih kliničnih izkušenj je malo. Golimumab se sme med nosečnostjo uporabljati le, če je nujno potrebno.

Golimumab prehaja skozi placento. V serumu dojenčka matere, ki je bila v času nosečnosti zdravljena z monoklonskimi protitelesi, ki zavirajo TNF, so še 6 mesecev zaznavali navzočnost teh protiteles. Posledično lahko pri teh dojenčkih obstaja večje tveganje za okužbe. Dajanje živih cepiv dojenčkom, ki so bili izpostavljeni golimumabu *in utero*, ni priporočljivo še 6 mesecev po zadnji injekciji golimumaba, ki jo je mati prejela v času nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

#### Dojenje

Ni znano, ali se golimumab izloča v materino mleko pri človeku in ali se po zaužitju absorbira v sistemski krvni obtok. Pokazalo se je, da golimumab pri opicah prehaja v materino mleko, in ker se

tudi humani imunoglobulini izločajo v materino mleko, ženske med zdravljenjem z golimumabom in še najmanj 6 mesecev po njem ne smejo dojiti.

#### Plodnost

Študije vpliva golimumaba na plodnost pri živalih niso bile opravljene. Študija vpliva na plodnost pri miših z uporabo analognega protitelesa, ki selektivno zavira funkcionalno delovanje mišjega TNF $\alpha$ , ni pokazala nobenih pomembnih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Simponi ima majhen vpliv na sposobnost vožnje kolesa, upravljanja vozil in strojev. Med uporabo zdravila Simponi se lahko vseeno pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila zdravila

V kontroliranem obdobju ključnih preskušanj pri bolnikih z RA, PsA, AS, nr-aksialnim SpA in UK je bil najpogostejši neželeni učinek zdravila okužba zgornjih dihal, ki se je pojavila pri 12,6 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, v primerjavi z 11,0 % bolnikov iz kontrolne skupine. Med najresnejše neželene učinke zdravila, o katerih so poročali pri golimumabu, sodijo resne okužbe (vključno s sepsa, pljučnico, TB, invazivnimi glivnimi in oportunističnimi okužbami), motnje demielinizacije, reaktivacija okužbe s HBV, kongestivno srčno popuščanje, avtoimunski procesi (lupusu podoben sindrom), hematološke reakcije, resna sistemska preobčutljivost (vključno z anafilaktično reakcijo), vaskulitis, limfom in levkemija (glejte poglavje 4.4).

##### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah in pri uporabi golimumaba v obdobju trženja po vsem svetu, so navedeni v preglednici 2. Neželeni učinki za navedene organske sisteme so podani po posameznih kategorijah pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 2**  
**Seznam neželenih učinkov v preglednici**

Infekcijske in parazitske bolezni	Zelo pogosti:	okužbe zgornjih dihal (nazofaringitis, faringitis, laringitis in rinitis)
	Pogosti:	bakterijske okužbe (npr. celulitis), okužba spodnjih dihal (npr. pljučnica), virusne okužbe (npr. gripa in herpes), bronhitis, sinusitis, površinske glivične okužbe, absces
	Občasni:	sepsa, vključno s septičnim šokom, pielonefritis
	Redki:	tuberkuloza, oportunistične okužbe (npr. invazivne glivne okužbe [histoplazmoza, kokcidiodomikoza, pnevmocitoza], bakterijske, atipične mikobakterijske okužbe ter okužbe s protozoji), reaktivacija hepatitisa B, bakterijski artritis, infekcijski bursitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe	Občasni:	novotvorbe (npr. kožni rak, ploščatocelični karcinom in melanocitni nevus)
	Redki:	limfom, levkemija, melanom, karcinom Merkllovih celic
	Neznana pogostnost:	hepatosplenični T-celični limfom*, Kaposijev sarkom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti:	levkopenija (vključno z nevtropenijo), anemija
	Občasni:	trombocitopenija, pancitopenija
	Redki:	aplastična anemija, agranulocitoza

Bolezni imunskega sistema	Pogosti: alergijske reakcije (bronhospazem, preobčutljivost, urtikarija), pozitiven izvid na avtoprotitelesa Redki: resne sistemske preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaktično reakcijo), vaskulitis (sistemski), sarkoidoza
Bolezni endokrinega sistema	Občasni: bolezni ščitnice (npr. hipotiroza, hipertiroza in golša)
Presnovne in prehranske motnje	Občasni: zvečana vrednost glukoze v krvi, zvečana vrednost lipidov
Psihiatrične motnje	Pogosti: depresija, nespečnost
Bolezni živčevja	Pogosti: omotica, glavobol, parestezija Občasni: motnje ravnotežja Redki: motnje demielinizacije (centralne in periferne), disgevizija
Očesne bolezni	Občasni: motnje vida (npr. zamegljen vid in zmanjšana ostrina vida), konjunktivitis, očesne alergije (na primer pruritus in draženje)
Srčne bolezni	Občasni: aritmija, ishemična bolezen koronarnih arterij Redki: kongestivno srčno popuščanje (novonastalo ali poslabšanje obstoječega)
Žilne bolezni	Pogosti: hipertenzija Občasni: tromboza (npr. globoka venska tromboza in aortna tromboza), vročinski oblivi Redki: Raynaudov fenomen
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti: astma in sorodni simptomi (npr. piskanje v pljučih in hiperaktivnost bronhijev) Občasni: intersticijska pljučna bolezen
Bolezni prebavil	Pogosti: dispepsija, bolečine v prebavilih in trebuhu, navzea, vnetne bolezni prebavil (npr. gastritis in kolitis), stomatitis Občasni: zaprtost, gastro-ezofagealna refluksna bolezen
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti: zvišana vrednost alanin-aminotransferaze, zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze Občasni: holelitiaza, jetrne bolezni
Bolezni kože in podkožja	Pogosti: pruritus, izpuščaji, alopecija, dermatitis Občasni: bulozne kožne reakcije, psoriaza (novonastala ali poslabšanje že obstoječe psorize, palmarno/plantarna in pustulozna), urtikarija Redki: lihenoidne reakcije, luščenje kože, vaskulitis (kožni) Neznana pogostnost: poslabšanje simptomov dermatomiozitisa
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Redki: lupusu podoben sindrom
Bolezni sečil	Redki: bolezni sečnega mehurja, bolezni ledvic
Motnje reprodukcije in dojk	Občasni: bolezni dojk, menstrualne motnje

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti: zvišana telesna temperatura, astenija, reakcija na mestu injiciranja (npr. eritem na mestu injiciranja, urtikarija, zatrdlina, bolečina, podplutba, pruritus, draženje in parestezija), tiščanje v prsnem košu
	Redki: slabše celjenje
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	Pogosti: zlomi kosti

\* Opaženo pri drugih zaviralcih TNF.

V tem poglavju je mediano trajanje spremljanja bolnikov (približno 4 leta) na splošno predstavljeno za vse načine uporabe golimumaba. Kjer je uporaba golimumaba opredeljena z odmerkom, je mediano trajanje spremljanja bolnikov spremenljivo (približno 2 leti za odmerek 50 mg in približno 3 leta za odmerek 100 mg), saj so bolniki morda prehajali med odmerki.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Okužbe*

V kontroliranem obdobju ključnih preskušanj je bil najpogostejši neželeni učinek okužba zgornjih dihal, ki se je pojavil pri 12,6 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom (incidenca na 100 preiskovanec-let: 60,8; 95 % IZ: 55,0, 67,1) v primerjavi z 11,0 % bolnikov iz kontrolne skupine (incidenca na 100 preiskovanec-let: 54,5; 95 % IZ: 46,1, 64,0). V kontroliranih in nekontroliranih delih študij z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 4 leta je bila incidenca okužb zgornjih dihal na 100 preiskovanec-let 34,9 dogodka; 95 % IZ: 33,8, 36,0 za bolnike, zdravljene z golimumabom.

V kontroliranem obdobju ključnih preskušanj so opazili okužbe pri 23,0 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom (incidenca na 100 preiskovanec-let: 132,0; 95 % IZ: 123,3, 141,1), v primerjavi z 20,2 % bolnikov iz kontrolne skupine (incidenca na 100 preiskovanec-let: 122,3; 95 % IZ: 109,5, 136,2). V kontroliranih in nekontroliranih delih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 4 leta je bila incidenca okužb na 100 preiskovanec-let 81,1 dogodka; 95 % IZ: 79,5, 82,8 za bolnike, zdravljene z golimumabom.

V kontroliranem obdobju preskušanj pri bolnikih z RA, PsA, AS in nr-aksialnim SpA so opazili resne okužbe pri 1,2 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in pri 1,2 % bolnikov, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Incidenca resnih okužb na 100 preiskovanec-let spremljanja je bila v kontroliranem obdobju preskušanj pri bolnikih z RA, PsA, AS in nr-aksialnim SpA 7,3; 95 % IZ: 4,6, 11,1 za skupino, ki je prejela golimumab v odmerku 100 mg, 2,9; 95 % IZ: 1,2, 6,0 za skupino, ki je prejela golimumab v odmerku 50 mg, in 3,6; 95 % IZ: 1,5, 7,0 za skupino, ki je prejela placebo. V kontroliranem obdobju preskušanj indukcije z golimumabom pri bolnikih z UK so se resne okužbe pojavile pri 0,8 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, v primerjavi z 1,5 % bolnikov iz kontrolnih skupin. Resne okužbe, ki so jih opazili pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, so vključevale tuberkulozo, bakterijske okužbe, vključno s sepsa in pljučnico, invazivne glivne in ostale oportunistične okužbe. Nekatere od njih so bile smrtne. V kontroliranih in nekontroliranih delih ključnih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov do 3 let je bila incidenca resnih okužb, vključno z oportunističnimi okužbami in tuberkulozo, večja med bolniki, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, kot med tistimi, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg. Incidenca vseh resnih okužb na 100 preiskovanec-let je bila 4,1; 95 % IZ: 3,6, 4,5, pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, in 2,5; 95 % IZ: 2,0, 3,1, pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg.

#### *Malignomi*

##### Limfom

Incidenca limfoma je bila v ključnih preskušanjih pri bolnikih zdravljenih z golimumabom večja od pričakovane za splošno populacijo. V kontroliranih in nekontroliranih delih teh preskušanj z medianim trajanjem spremljanja do 3 let, so opazili večjo incidenco limfoma med bolniki, ki so prejeli

golimumab v odmerku 100 mg, kot med bolniki, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg. Diagnozo limfoma so postavili pri 11 preiskovancih (pri 1 iz skupine, ki je prejela golimumab v odmerku 50 mg, in pri 10 iz skupine, ki je prejela golimumab v odmerku 100 mg). Incidenca (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja je bila 0,03 dogodka (0,00, 0,15) za zdravljenje s 50 mg golimumaba, 0,13 dogodka (0,06, 0,24) za zdravljenje s 100 mg golimumaba in 0,00 dogodka (0,00, 0,57) za placebo. Večina limfomov se je pojavila v študiji GO-AFTER, v katero so bili vključeni bolniki, ki so bili že prej izpostavljeni zdravilom proti TNF in pri katerih je bilo trajanje bolezni daljše in je bila le-ta bolj odporna na zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

#### Drugi malignomi razen limfoma

V kontroliranih obdobjih ključnih preskušanj in v času približno 4-letnega spremljanja bolnikov je bila incidenca nelimfomskih malignomov (z izjemo nemelanomskega kožnega raka) pri skupini, ki je prejela golimumab, podobna kot pri kontrolnih skupinah. V približno 4 letih spremljanja je bila incidenca nelimfomskih malignih bolezni (z izjemo nemelanomskega kožnega raka) podobna kot v splošni populaciji.

V kontroliranih in nekontroliranih obdobjih ključnih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov do 3 let so diagnozo nemelanomskega kožnega raka postavili pri 5 preiskovancih, ki so prejeli placebo, 10 preiskovancih, zdravljenih s 50 mg golimumaba, in 31 preiskovancih, zdravljenih s 100 mg golimumaba z naslednjima incidencama (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja: 0,36 (0,26, 0,49) skupno za golimumab in 0,87 (0,28, 2,04) za placebo.

V kontroliranih in nekontroliranih obdobjih ključnih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov do 3 let so diagnozo drugih malignomov poleg melanoma, nemelanomskega kožnega raka in limfoma postavili pri 5 preiskovancih, ki so prejeli placebo, 21 preiskovancih, zdravljenih s 50 mg golimumaba, in 34 preiskovancih, zdravljenih s 100 mg golimumaba z naslednjima incidencama (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja: 0,48 (0,36, 0,62) skupno za golimumab in 0,87 (0,28, 2,04) za placebo (glejte poglavje 4.4).

#### Prijavljeni primeri v kliničnih študijah pri bolnikih z astmo

V eksploratorni klinični študiji so bolniki s hudo persistentno astmo subkutano prejeli uvaljni odmerek golimumaba (150 % določenega terapevtskega odmerka) v tednu 0, potem pa so subkutano prejeli 200 mg golimumaba, 100 mg golimumaba ali 50 mg golimumaba na vsake 4 tedne, do 52. tedna. Poročali so o osmih malignomih v skupinah, zdravljenih z golimumabom (n = 230), in nobenem v skupini, ki je prejela placebo (n = 79). O limfomu so poročali pri 1 bolniku, o nemelanomskem kožnem raku pri 2 bolnikih in o drugih malignomih pri 5 bolnikih. Pri tem niso opazili, da bi se določena vrsta malignoma pojavljala bolj pogosto.

Med s placebom kontroliranim delom te študije je bila incidenca (95 % IZ) vseh malignomov na 100 preiskovanec-let spremljanja v skupini, ki je prejela golimumab, 3,19 (1,38, 6,28). V tej študiji je bila incidenca (95 % IZ) limfoma na 100 preiskovanec-let spremljanja v skupini, ki je prejela golimumab, 0,40 (0,01, 2,20), medtem ko je za nemelanomske vrste kožnega raka znašala 0,79 (0,10, 2,86) in 1,99 (0,64, 4,63) za druge malignome. Pri preiskovancih, ki so prejeli placebo, pa je bila incidenca (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja teh malignomov 0,00 (0,00, 2,94). Pomen tega izsledka ni znan.

#### Nevrološki dogodki

V kontroliranih in nekontroliranih obdobjih ključnih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov do 3 let so opazili večjo incidenco demielinizirajočih bolezni pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, kot pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg (glejte poglavje 4.4).

#### Zvišanje jetrnih encimov

V kontroliranih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in PsA se je pojavilo blago zvišanje vrednosti ALT (> 1 in < 3 x zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN)), in sicer v podobnih odstotkih pri bolnikih iz skupine, ki je prejela golimumab, kot pri tistih iz kontrolne skupine (22,1 % do 27,4 % bolnikov). V študijah AS in nr-aksialnega SpA je imelo blago zvišanje vrednosti ALT večje

število bolnikov, zdravljenih z golimumabom (26,9 %), kot bolnikov iz kontrolne skupine (10,6 %). V kontroliranih in nekontroliranih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in PsA z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 5 let je bila incidenca blagega zvišanja vrednosti ALT pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, podobna kot pri tistih iz kontrolne skupine v študijah RA in PsA. V kontroliranem obdobju ključnih preskušanj indukcije z golimumabom pri bolnikih z UK se je blago zvišanje ALT ( $> 1$  in  $< 3 \times$  ZMN) pojavilo pri podobnem deležu bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in bolnikov v kontrolni skupini (8,0 % pri prvih in 6,9 % pri drugih). V kontroliranih in nekontroliranih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z UK z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 2 leti je bil delež bolnikov z blagimi zvišanji ALT med vzdrževalnim delom študije UK med prejemniki golimumaba 24,7 %.

V kontroliranem obdobju ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in AS so bila zvišanja vrednosti ALT  $\geq 5 \times$  ZMN občasna in so jih opažali več pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom (0,4 % do 0,9 %), kot pri tistih iz kontrolne skupine (0,0 %). Takšne tendence niso opazili v skupini bolnikov s PsA. V kontroliranih in nekontroliranih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in PsA in AS z medianim trajanjem spremljanja bolnikov 5 let je bila incidenca zvišanja vrednosti ALT  $\geq 5 \times$  ZMN pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, podobna kot pri tistih iz kontrolne skupine. Na splošno so bila ta zvišanja asimptomatična in nenormalne vrednosti so se zmanjšale ali vrnila na normalo bodisi ob nadaljnjem zdravljenju, po ukinitvi golimumaba ali po spremembi sočasno predpisanih zdravil. V kontroliranih in nekontroliranih obdobjih študije (do 1 leta) pri bolnikih z nr-aksialnim SpA niso poročali o nobenih primerih. V kontroliranih obdobjih ključnih preskušanj indukcije z golimumabom pri UK so se zvišanja ALT na  $\geq 5 \times$  ZMN pojavila pri podobnem deležu bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in bolnikov, ki so prejeli placebo (0,3 % pri prvih in 1,0 % pri drugih). V kontroliranih in nekontroliranih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z UK z medianim spremljanjem bolnikov približno 2 leti je bil delež bolnikov z zvišanji ALT na  $\geq 5 \times$  ZMN 0,8 % pri bolnikih, ki so med vzdrževalnim delom študije UK prejeli golimumab.

V okviru ključnih preskušanj pri bolnikih z RA, PsA, AS in nr-aksialnim SpA se je pri enem bolniku (v preskušanju RA) z obstoječimi motnjami jeter, ki je med zdravljenjem z golimumabom prejel tudi druga zdravila, ki so zameglila stanje, pojavil neinfekcijski hepatitis z zlatenico s smrtnim izidom. Vloge golimumaba kot dejavnika, ki dodatno prispeva k takemu stanju ali ga poslabša, pri tem dogodku ni mogoče izključiti.

#### *Reakcije na mestu injiciranja*

V kontroliranih obdobjih ključnih preskušanj je imelo 5,4 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, reakcije na mestu injiciranja, v primerjavi z 2,0 % bolnikov iz kontrolne skupine. Prisotnost protiteles proti golimumabu lahko poveča tveganje za reakcije na mestu injiciranja. Večinoma so bile reakcije na mestu injiciranja blage do zmerne, najpogostejši znak te reakcije pa je bil eritem na mestu injiciranja. Pojav reakcije na mestu injiciranja običajno ne zahteva ukinitve zdravljenja.

V kontroliranih preskušanjih faze IIb in/ali faze III pri bolnikih z RA, PsA, AS, nr-aksialnim SpA, hudo persistentno astmo in preskušanjih faze II/III pri bolnikih z UK se pri nobenem bolniku, zdravljenem z golimumabom, niso pojavile anafilaktične reakcije.

#### *Avtoimunska protitelesa*

V kontroliranih in nekontroliranih obdobjih ključnih preskušanj je bil v času enoletnega spremljanja bolnikov izvid na protitelesa ANA na novo pozitiven pri 3,5 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in pri 2,3 % bolnikov iz kontrolne skupine (s titri 1:160 ali več). Po 1 letu spremljanja bolnikov, ki so imeli na začetku študije negativen izvid na dsDNA, je bila pogostnost pojava protiteles proti dsDNA 1,1 %.

#### *Pediatrična populacija*

##### *Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis*

Varnost golimumaba so preučevali v študiji faze III pri 173 bolnikih s pJIA, starih od 2 do 17 let. Povprečni čas spremljanja je bil približno dve leti. V tej študiji sta bila tip in pogostnost poročenih neželenih učinkov na splošno podobna tistima iz študij RA pri odraslih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V klinični študiji so bolniki prejeli enkratne intravenske odmerke do 10 mg/kg in ni prišlo do toksičnosti, ki bi omejevala odmerek. V primeru prevelikega odmerjanja se priporoča, da se bolnika spremlja glede kakršnih koli znakov ali simptomov neželenih učinkov in se mu nemudoma uvede ustrezno simptomatično zdravljenje.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- $\alpha$ ), oznaka ATC: L04AB06

#### Mehanizem delovanja

Golimumab je humano monoklonsko protitelo, ki z veliko afiniteto tvori stabilne komplekse tako s topnimi kot s transmembranskimi bioaktivnimi oblikami človeškega TNF- $\alpha$ , kar preprečuje vezavo TNF- $\alpha$  na njegove receptorje.

#### Farmakodinamični učinki

Vezava humanega TNF na golimumab nevtralizira ekspresijo adhezijskih molekul E-selektina, žilne celične adhezijske molekule (VCAM)-1 in medcelične adhezijske molekule (ICAM)-1 na celični površini človeških endotelijskih celic, ki jo sproži TNF- $\alpha$ . *In vitro* pa golimumab zavira tudi s TNF sproženo sekrecijo interlevkina (IL)-6, IL-8 in spodbujevalnega faktorja za granulocitno-makrofagne kolonije (GM-CSF) iz človeških endotelijskih celic.

Opazili so tudi izboljšanje vrednosti C-reaktivnega proteina (CRP) v primerjavi s skupinami, ki so prejemale placebo. Zdravljenje z zdravilom Simponi je v primerjavi s kontrolno skupino povzročilo tudi pomembno zmanjšanje serumske koncentracije IL-6, ICAM-1, matriksne metaloproteinaze (MMP)-3 in žilnega endotelijskega rastnega faktorja (VEGF) glede na izhodišče. Poleg tega so bile koncentracije TNF- $\alpha$  zmanjšane pri bolnikih z RA in AS, koncentracije IL-8 pa so bile zmanjšane pri bolnikih s PsA. Te spremembe so opazili ob prvi oceni stanja (v 4. tednu) po prvem prejemu zdravila Simponi in so se običajno ohranjale do 24. tedna.

#### Klinična učinkovitost

##### *Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis*

Varnost in učinkovitost zdravila Simponi so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji odtegnitve zdravila (GO-KIDS) pri 173 otrocih (starih od 2 do 17 let) z aktivnim pJIA z vsaj 5 aktivno prizadetimi sklepi in nezadostnim odzivom na MTX. V študijo so bili vključeni otroci s poliartikularnim potekom JIA (poliartritis s pozitivnim ali negativnim revmatoidnim faktorjem, razširjen oligoartritis, juvenilni psoriatični artritis ali sistemski JIA brez trenutnih sistemskih simptomov). Izhodiščno mediano število aktivno prizadetih sklepov je bilo 12, mediana vrednost CRP pa 0,17 mg/dl.

Prvi del študije je obsegal 16-tedensko odprto fazo, v kateri je 173 vključenih otrok prejemale 30 mg/m<sup>2</sup> (največ 50 mg) zdravila Simponi subkutano vsake 4 tedne v kombinaciji z MTX. 154 otrok, ki je v 16. tednu doseglo odziv po kriterijih Ameriškega združenja za revmatologijo (*American College of Rheumatology – ACR*) Ped 30, so vključili v drugi del študije, in sicer v randomizirano fazo odtegnitve zdravila, v kateri so vsake 4 tedne prejeli 30 mg/m<sup>2</sup> (največ 50 mg) zdravila Simponi

in MTX ali placebo in MTX. Po ponovnem zagonu bolezni so otroci prejeli 30 mg/m<sup>2</sup> (največ 50 mg) zdravila Simponi in MTX. V 48. tednu so otroke vključili v dolgoročno podaljšano študijo.

V tej študiji so otroci že od 4. tedna pokazali odzive ACR Ped 30, 50, 70 in 90.

V 16. tednu je imelo 87 % otrok odziv ACR Ped 30, 79 % otrok odziv ACR Ped 50, 66 % otrok odziv ACR Ped 70 in 36 % otrok odziv ACR Ped 90. V 16. tednu je imelo 34 % otrok neaktivno bolezen, kar je pomenilo, da je zanje veljalo vse od naštetega v nadaljevanju: odsotnost sklepov z aktivnim artritisom; odsotnost zvišane telesne temperature, izpuščajev, serozitisa, splenomegalije, hepatomegalije ali generalizirane limfadenopatije, povezane z JIA; brez aktivnega uveitisa; normalne vrednosti ESR (< 20 mm/uro) ali CRP (< 1,0 mg/dl); splošna ocena aktivnosti bolezni s strani zdravnika (≤ 5 mm glede na VAS); trajanje jutranje okorelosti < 15 minut.

V 16. tednu se je pri vseh komponentah ACR Ped pokazalo klinično pomembno izboljšanje glede na izhodiščno vrednost (glejte preglednico 3).

**Preglednica 3**  
**Izboljšanje komponent ACR Ped glede na izhodiščno vrednost v 16. tednu<sup>a</sup>**

	<b>Mediani odstotek izboljšanja</b>
	Simponi 30 mg/m <sup>2</sup> n <sup>b</sup> = 173
Splošna ocena aktivnosti bolezni s strani zdravnika (VAS <sup>c</sup> 0-10 cm)	88 %
Splošna ocena počutja s strani bolnika ali staršev (VAS 0-10 cm)	67 %
Število aktivno prizadetih sklepov	92 %
Število sklepov z omejenim obsegom gibljivosti	80 %
Telesna funkcija po CHAQ <sup>d</sup>	50 %
ESR (mm/h) <sup>e</sup>	33 %

<sup>a</sup> izhodišče = teden 0

<sup>b</sup> "n": število vključenih bolnikov

<sup>c</sup> VAS (*Visual Analogue Scale*): vizualna analogna skala

<sup>d</sup> CHAQ (*Child Health Assessment Questionnaire*): vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja otrok

<sup>e</sup> ESR (*erythrocyte sedimentation rate*) (mm/h): hitrost sedimentacije eritrocitov (milimetri na uro)

Primarni opazovani dogodek, opredeljen kot delež otrok z odzivom ACR Ped 30 v 16. tednu ter brez ponovnega zagona bolezni med 16. in 48. tednom, ni bil dosežen. Pri večini otrok med 16. in 48. tednom ni prišlo do ponovnega zagona bolezni (59 % v skupini, ki je prejela zdravilo Simponi in MTX, ter 53 % v skupini, ki je prejela placebo in MTX; p = 0,41).

Analize primarnega opazovanega dogodka pri vnaprej določeni podskupini glede na izhodiščni CRP (≥ 1 mg/dl v primerjavi z < 1 mg/dl) so med osebami z izhodiščnim CRP ≥ 1 mg/dl pokazale višjo stopnjo ponovnega zagona bolezni pri tistih, zdravljenih s placebom in MTX (87 %), v primerjavi s tistimi, zdravljenimi z zdravilom Simponi in MTX (40 %) (p = 0,0068).

V 48. tednu je 53 % otrok iz skupine, ki je prejela zdravilo Simponi in MTX, in 55 % otrok iz skupine, ki je prejela placebo in MTX, doseglo odziv ACR Ped 30; 40 % otrok iz skupine, ki je prejela zdravilo Simponi in MTX, in 28 % otrok iz skupine, ki je prejela placebo in MTX, je doseglo neaktivno bolezen.

#### *Revmatoidni artritis pri odraslih*

Učinkovitost zdravila Simponi so dokazali v treh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih in s placebom nadzorovanih študijah pri 1500 bolnikih, starih ≥ 18 let, ki so jim postavili diagnozo zmerno do močno aktivnega revmatoidnega artritisa po kriterijih Ameriškega združenja za revmatologijo (*American College of Rheumatology* - ACR) najmanj 3 mesece pred presejalnim pregledom. Ti bolniki so imeli najmanj 4 otekle in 4 boleče sklepe. Zdravilo Simponi ali placebo so jim subkutano dajali na vsake 4 tedne.



V študiji GO-FORWARD so ovrednotili 444 bolnikov, ki so imeli aktivni revmatoidni artritis kljub prejetemu stalnemu odmerku MTX najmanj 15 mg/teden in pred tem niso bili zdravljeni z zaviralcem TNF. Te bolnike so naključno razvrstili bodisi v skupino, ki bo prejela placebo in MTX, zdravilo Simponi 50 mg in MTX, zdravilo Simponi 100 mg in MTX, ali pa zdravilo Simponi 100 mg in placebo. Bolniki, ki so prejeli placebo in MTX, so po 24. tednu prešli na zdravljenje z zdravilom Simponi 50 mg in MTX. V 52. tednu pa so bolnike vključili v podaljšek odprte dolgoročne študije.

V študiji GO-AFTER pa so ovrednotili 445 bolnikov, ki so se pred tem zdravili z enim ali več zaviralcev TNF, t.j. adalimumabom, etanerceptom ali infliksimabom. Te bolnike so naključno razvrstili bodisi v skupino, ki bo prejela placebo, zdravilo Simponi 50 mg ali zdravilo Simponi 100 mg. Bolnikom so dovolili, da v času študije nadaljujejo s sočasno DMARD terapijo z MTX, sulfasalazinom (SSZ) in/ali hidroksiklorokinom (HCO). Navedeni razlogi za ukinitve predhodne terapije z zaviralci TNF so bili nezadostna učinkovitost (58 %), neprenašanje zdravila (13 %) in drugi razlogi poleg varnosti ali učinkovitosti (29 %, večinoma iz finančnih razlogov).

V študiji GO-BEFORE so ovrednotili 637 bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom, ki še niso prejeli MTX in pred tem niso bili zdravljeni z zdravilom proti TNF. Bolnike so naključno razvrstili v več skupin: za prejetje placeba in MTX, za prejetje zdravila Simponi 50 mg in MTX, za prejetje zdravila Simponi 100 mg in MTX ali pa za prejetje zdravila Simponi 100 mg in placebo. V 52. tednu so bolnike vključili v odprto, dolgoročno podaljšanje študije, v katerem so pri bolnikih, ki so prejeli placebo in MTX in so imeli najmanj en boleč ali otekel sklep, prešli na prejetje zdravila Simponi 50 mg in MTX.

V študiji GO-FORWARD je bil primarni opazovani dogodek sestavljen iz odstotka bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20 v 14. tednu in izboljšanje rezultatov vprašalnika za oceno zdravstvenega stanja (Health Assessment Questionnaire - HAQ) v 24. tednu glede na začetek študije. V študiji GO-AFTER je bil primarni opazovani dogodek odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20 v 14. tednu. V študiji GO-BEFORE je bil primarni opazovani dogodek sestavljen iz odstotka bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 50 v 24. tednu, in spremembe rezultata na po Sharpu modificirani lestvici van der Heijde (vdH-S) v 52. tednu glede na izhodiščne vrednosti. Poleg določitve primarnega končnega rezultata(ov) so opravili tudi dodatne ocene vpliva zdravljenja z zdravilom Simponi na znake in simptome artritisa, radiografski odziv, telesno funkcijo in z zdravjem povezano kakovost življenja.

V 104. tednu študij GO-FORWARD in GO-BEFORE ter 24. tednu študije GO-AFTER na splošno niso opazili nikakršnih klinično pomembnih razlik v merilih učinkovitosti med shemama odmerjanja zdravila Simponi s 50 mg ali 100 mg ob sočasnem jemanju MTX. V skladu z načrtom vsake izmed študij revmatoidnega artritisa so bolniki v dolgotrajnem podaljšanju po presoji zdravnika lahko zamenjali med 50-mg in 100-mg odmerkom zdravila Simponi.

#### Znaki in simptomi

Bistveni rezultati za ACR za zdravilo Simponi v odmerku 50 mg v 14., 24. in 52. tednu za GO-FORWARD, GO-AFTER in GO-BEFORE so prikazani v preglednici 4 in opisani v nadaljevanju. Odzive so opazili že ob prvi oceni (v 4. tednu) po prvi uporabi zdravila Simponi.

V študiji GO-FORWARD med 89 preiskovanci, ki so bili naključno razvrščeni v skupino, ki je prejela 50 mg zdravila Simponi in MTX, jih je v 104. tednu 48 še vedno prejelo to zdravljenje. Od tega je imelo v 104. tednu 40 bolnikov odziv ACR 20, 33 jih je imelo odziv ACR 50, 24 pa odziv ACR 70. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podobne stopnje odziva ACR (20/50/70) opazili od 104. do 256. tedna.

V študiji GO-AFTER je bil odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20, večji pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Simponi kot pri tistih, ki so prejeli placebo, ne glede na prijavljen razlog za ukinitve enega ali več prej uporabljenih zaviralcev TNF.

#### Preglednica 4

### Ključni rezultati glede učinkovitosti iz nadzorovanih delov študij GO-FORWARD, GO-AFTER in GO-BEFORE

	GO-FORWARD aktiven RA kljub prejemanju metotreksata		GO-AFTER aktiven RA, ki je bil pred tem zdravljen z enim ali več zaviralci TNF		GO-BEFORE aktiven RA, predhodno še nezdravljen z MTX	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n <sup>a</sup>	133	89	150	147	160	159
<b>Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov</b>						
<b>ACR 20</b>						
14. teden	<b>33 %</b>	<b>55 %*</b>	<b>18 %</b>	<b>35 %*</b>	NA	NA
24. teden	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
52. teden	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
<b>ACR 50</b>						
14. teden	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
24. teden	14 %	37 %*	4 %	16 %*	<b>29 %</b>	<b>40 %</b>
52. teden	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
<b>ACR 70</b>						
14. teden	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
24. teden	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
52. teden	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

<sup>a</sup> n odraža število randomiziranih bolnikov; dejansko število bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti za vsak končni rezultat, pa se lahko razlikuje med časovnimi točkami

\* p ≤ 0,001

NA (not applicable): ni relevantno

V študiji GO-BEFORE primarne analize pri bolnikih z zmernim do hudim revmatoidnim artritisom (skupno za skupini, ki sta prejemale zdravilo Simponi 50 mg in 100 mg z MTX, v primerjavi s skupino, ki je prejemale samo MTX za ACR50) v 24. tednu niso bile statistično značilne (p = 0,053). V 52. tednu je bil pri celotni populaciji odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR, v skupini, ki je prejemale zdravilo Simponi 50 mg in MTX, na splošno višji, vendar ne značilno drugačen kot v skupini, ki je prejemale samo MTX (glejte preglednico 4). Izvedene so bile tudi dodatne analize pri podskupinah, ki so reprezentativne za navedeno populacijo bolnikov s hudim, aktivnim in napredujočim revmatoidnim artritisom. Na splošno se je pokazal večji učinek zdravila Simponi 50 mg z MTX v primerjavi s samim MTX pri navedeni populaciji v primerjavi s celotno populacijo.

V študijah GO-FORWARD in GO-AFTER so opazili klinično pomembne in statistično značilne odzive na lestvici aktivnosti bolezni (Disease Activity Scale – DAS 28) ob vsaki predhodno določeni časovni točki, v 14. tednu in v 24. tednu (p ≤ 0,001). Med bolniki, na začetku študije naključno razporejenimi v skupino, ki je prejemale zdravilo Simponi, so se pri tistih, ki so se še naprej zdravili z zdravilom Simponi, odzivi DAS 28 ohranili vse do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podobne vrednosti odzivov DAS 28 opažali od 104. do 256. tedna.

V študiji GO-BEFORE so merili velik klinični odziv, ki je bil opredeljen kot ohranjanje odziva ACR 70 skozi neprekinjeno obdobje 6 mesecev. V 52. tednu je v skupini, ki je prejemale zdravilo Simponi 50 mg z MTX, 15 % bolnikov doseglo velik klinični odziv, v primerjavi s samo 7 % bolnikov iz skupine, ki je prejemale placebo z MTX (p = 0,018). Med 159 preiskovanci, ki so bili naključno razvrščeni v skupino, ki je prejemale zdravilo Simponi 50 mg z MTX, jih je bilo v 104. tednu 96 še vedno na tem zdravljenju. Med njimi je imelo v 104. tednu 85 bolnikov odziv ACR 20, 66 bolnikov

odziv ACR 50 in 53 bolnikov odziv ACR 70. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podobne stopnje odziva ACR (20/50/70) opažali od 104. do 256. tedna.

#### Radiografski odziv

V študiji GO-BEFORE so uporabili spremembo od začetne vrednosti rezultata vdH-S, ki je sestavljeni rezultat za strukturne okvare in na podlagi katerega radiografsko merimo število in velikost erozij v sklepih ter stopnjo zoženja sklepne špranje v rokah/zapestjih in stopalih za oceno stopnje strukturnih okvar. Ključni rezultati za uporabo zdravila Simponi v odmerku 50 mg v 52. tednu so predstavljeni v preglednici 5.

Število bolnikov brez novih erozij ali s spremembo glede na začetne vrednosti skupnega rezultata vdH-S  $\leq 0$  je bilo statistično značilno večje pri skupini bolnikov, zdravljenih z zdravilom Simponi, kot pa v kontrolni skupini ( $p = 0,003$ ). Tudi radiografski učinki, ki so jih ugotovili v 52. tednu, so se ohranili do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podobne radiografske učinke opažali od 104. do 256. tedna.

#### **Preglednica 5**

##### **Radiografska srednja vrednost (SD) sprememb glede na začetne vrednosti skupnega rezultata vdH-S v 52. tednu pri celotni skupini bolnikov, vključenih v študijo GO-BEFORE**

	<b>Placebo + MTX</b>	<b>Simponi 50 mg + MTX</b>
n <sup>a</sup>	<b>160</b>	<b>159</b>
<b>Skupni rezultat</b>		
Začetna vrednost	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Sprememba glede na začetno vrednost	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
<b>Rezultat za erozije</b>		
Začetna vrednost	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Sprememba glede na začetno vrednost	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
<b>Rezultat JSN</b>		
Začetna vrednost	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Sprememba glede na začetno vrednost	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

<sup>a</sup> n odraža randomizirane bolnike

\*  $p = 0,015$

\*\*  $p = 0,044$

#### Telesna funkcija in z zdravjem povezana kakovost življenja

Telesno funkcijo in stopnjo invalidnosti so v študijah GO-FORWARD in GO-AFTER ocenjevali kot ločena končna rezultata s pomočjo indeksa invalidnosti HAQ DI. V teh študijah so z zdravilom Simponi dosegli klinično pomembno in statistično značilno izboljšanje rezultata HAQ DI glede na začetek študije v primerjavi s kontrolno skupino v 24. tednu. Med bolniki, na začetku študije naključno razporejenimi v skupino, ki je prejela zdravilo Simponi, se je pri tistih, ki so se še naprej zdravili z zdravilom Simponi, izboljšanje rezultata na lestvici HAQ DI ohranilo vse do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podobno izboljšanje rezultata HAQ DI opažali od 104. do 256. tedna.

V študiji GO-FORWARD so pokazali klinično pomembno in statistično značilno izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja, merjene z oceno vprašalnika SF-36 (dela, povezanega s telesnim zdravjem) pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simponi, v primerjavi s placebom v 24. tednu. Med bolniki, na začetku študije naključno razporejenimi v skupino, ki je prejela zdravilo Simponi, se je pri tistih, ki so se še naprej zdravili z zdravilom Simponi, izboljšanje rezultata vprašalnika SF-36 glede telesnega zdravja ohranilo vse do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podobno izboljšanje rezultata vprašalnika SF-36 glede telesnega zdravja opažali od 104. do 256. tedna. V študijah GO-FORWARD in GO-AFTER so opazili statistično značilno izboljšanje utrujenosti, kar so merili s funkcionalno oceno na lestvici utrujenosti pri zdravljenju kronične bolezni (FACIT-F).

### *Psoriatični artritis pri odraslih*

Varnost in učinkovitost zdravila Simponi so ovrednotili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji (GO-REVEAL) pri 405 odraslih bolnikih z aktivnim PsA (z  $\geq 3$  oteklimi sklepi in  $\geq 3$  bolečimi sklepi) kljub prejemanju nesteroidnih antirevmatikov (NSAID) ali terapije DMARD. Bolniki v tej študiji so imeli diagnozo psoriatičnega artritisa najmanj 6 mesecev in so imeli najmanj blago psoriatično bolezen. V študijo so bili vključeni bolniki z vsemi podvrstami psoriatičnega artritisa, vključno s poliartikularnim artritidom brez revmatoidnih vozličev (43 %), asimetričnim perifernim artritidom (30 %), distalnim artritidom interfalangealnih sklepov (DIP) (15 %), spondilitisom s perifernim artritidom (11 %) in artritidom mutilans (1 %). Prejšnje zdravljenje z zaviralci TNF pa ni bilo več dovoljeno. Bolniki so prejeli zdravilo Simponi ali placebo subkutano na vsake 4 tedne. Vse bolnike so naključno razvrstili bodisi v skupino za placebo, zdravilo Simponi v odmerku 50 mg, ali zdravilo Simponi v odmerku 100 mg. Bolniki, ki so prejeli placebo, so po 24. tednu prešli na zdravilo Simponi v odmerku 50 mg. V 52. tednu pa so ti bolniki vstopili v odprto, dolgoročno podaljšanje študije. Približno 48 % bolnikov je še naprej jemalo stalne odmerke metotreksata ( $\leq 25$  mg/teden). Sočasna primarna končna opazovana dogodka sta bila odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20 v 14. tednu, in sprememba v skupni oceni vdH-S, prilagojeni za PsA, v 24. tednu glede na začetne vrednosti

V 104. tednu na splošno niso opazili nikakršnih klinično pomembnih razlik v merilih učinkovitosti med shemama odmerjanja zdravila Simponi s 50 mg ali 100 mg. V skladu z načrtom študije so bolniki v dolgotrajnem podaljšanju lahko po presoji zdravnika zamenjali med 50-mg in 100-mg odmerkom zdravila Simponi.

### Znaki in simptomi

Ključni rezultati za 50 mg odmerke v 14. tednu in 24. tednu so prikazani v preglednici 6 in opisani v nadaljevanju.

**Preglednica 6**  
**Ključni rezultati glede učinkovitosti iz študije GO-REVEAL**

	Placebo	Simponi 50 mg*
n <sup>a</sup>	113	146
<b>Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov</b>		
<b>ACR 20</b>		
14. teden	9 %	51 %
24. teden	12 %	52 %
<b>ACR 50</b>		
14. teden	2 %	30 %
24. teden	4 %	32 %
<b>ACR 70</b>		
14. teden	1 %	12 %
24. teden	1 %	19 %
<b>PASI<sup>b</sup> 75<sup>c</sup></b>		
14. teden	3 %	40 %
24. teden	1 %	56 %

\*  $p < 0,05$  za vse primerjave

<sup>a</sup> n odraža število randomiziranih bolnikov; dejansko število bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti za vsak končni rezultat, pa se lahko razlikuje med časovnimi točkami

<sup>b</sup> Indeks površine psoriaze in jakosti bolezni (PASI)

<sup>c</sup> Na podlagi podskupine bolnikov z  $\geq 3$  % prizadete telesne površine (BSA) na začetku študije, 79 bolnikov (69,9 %) v skupini za prejemanje placeba in 109 (74,3 %) v skupini za prejemanje zdravila Simponi v odmerku 50 mg.

Odziv so opazili že pri prvi oceni (v 4. tednu) po prvi uporabi zdravila Simponi. Podobne odzive ACR 20 v 14. tednu so opazili pri bolnikih s podvrstami psoriatičnega artritisa, t.j. pri poliartikularnem artritidu brez revmatoidnih vozličev in pri asimetričnem perifernem artritidu. Število bolnikov z drugimi podvrstami psoriatičnega artritisa pa je bilo premajhno, da bi omogočilo smiselno oceno.

Odzivi, ki so jih opazili v skupini bolnikov, zdravljenih z zdravilom Simponi, so bili podobni kot pri bolnikih, ki so sočasno prejeli MTX oziroma ga niso prejeli. Od 146 bolnikov, ki so bili naključno razvrščeni v skupino za prejemanje zdravila Simponi v odmerku 50 mg, jih je bilo v 104. tednu 70 še vedno na tem zdravljenju. Od teh 70 bolnikov jih je imelo 64 odziv ACR 20, 46 odziv ACR 50 in 31 odziv ACR 70. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podobne stopnje odziva ACR (20/50/70) opazili od 104. do 256. tedna.

Statistično značilen odziv na zdravljenje, merjen z DAS28, so opazili tudi v 14. in 24. tednu ( $p < 0,05$ ).

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simponi, so v 24. tednu opazili izboljšanje parametrov periferne aktivnosti psoriatičnega artritisa (npr. števila oteklih sklepov, števila bolečih oziroma občutljivih sklepov, daktilitisa in entezitisa). Zdravljenje z zdravilom Simponi je vodilo do bistvenega izboljšanja telesne funkcije, ki so jo ocenili z vprašalnikom HAQ DI, pa tudi do bistvenega izboljšanja z zdravjem povezane kakovosti življenja, ki so jo izmerili z rezultati za telesno in duševno komponento vprašalnika SF-36. Pri bolnikih, ki so se ves čas zdravili z zdravilom Simponi, odkar so bili v to skupino naključno razvrščeni na začetku študije, so se vrednosti odzivov DAS28 in HAQ DI ohranjale vse do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podobne vrednosti odzivov DAS 28 in rezultatov HAQ DI opazili od 104. do 256. tedna.

#### Radiografski odziv

Strukturne okvare v obojem - v dlaneh in stopalih - so ocenjevali z rentgenskim slikanjem na podlagi sprememb v oceni vdH-S, prilagojeni za PsA z dodatkom distalnih interfalangealnih sklepov roke, v primerjavi z začetnimi vrednostmi.

Zdravljenje z zdravilom Simponi v odmerku 50 mg je zmanjšalo hitrost napredovanja okvare perifernih sklepov v primerjavi s placebom v 24. tednu. To so merili na podlagi sprememb v skupni modificirani oceni vdH-S glede na začetne vrednosti (v skupini za prejemanje placeba je srednja vrednost ocene  $\pm$  SD znašala  $0,27 \pm 1,3$ , v primerjavi z  $-0,16 \pm 1,3$  v skupini za prejemanje zdravila Simponi;  $p = 0,011$ ). Od 146 bolnikov, ki so bili naključno razvrščeni v skupino za prejemanje zdravila Simponi v odmerku 50 mg, so bili rentgenski podatki za 52. teden na voljo pri 126 bolnikih, od katerih jih 77 % ni kazalo nikakršnega napredovanja bolezni v primerjavi z začetnimi vrednostmi. V 104. tednu pa so bili rentgenski podatki na voljo za 114 bolnikov in 77 % jih ni kazalo nikakršnega napredovanja bolezni v primerjavi z začetnimi vrednostmi. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, se pri podobnem odstotku bolnikov od 104. do 256. tedna ni pokazalo nobeno poslabšanje bolezni glede na začetno stanje.

#### Imunogenost

V študijah faze III so pri bolnikih z revmatoidnim artritisa, psoriatičnim artritisa ali ankilozirajočim spondilitisom v času do 52. tedna z encimsko-immunsko metodo (EIA - *enzyme immunoassay*) ugotovili protitelesa proti golimumabu pri 5 % (105/2062) bolnikov, zdravljenih z golimumabom. Protitelesa, ki so jih testirali, so bila *in vitro* skoraj vsa nevtralizirajoča. Podobne pogostnosti so dobili za vse revmatološke indikacije. Sočasno zdravljenje z MTX je vodilo do manjšega odstotka bolnikov s protitelesi proti golimumabu v primerjavi z bolniki, ki so prejeli golimumab brez MTX (približno 3 % [41/1235] v primerjavi z 8 % [64/827]).

Pri nr-aksialnem SpA so protitelesa proti golimumabu do 52. tedna z metodo EIA odkrili pri 7 % (14/193) bolnikov, zdravljenih z golimumabom.

V študijah faze II in III so pri bolnikih z ulceroznim kolitisom v času do 54. tedna z metodo EIA ugotovili protitelesa proti golimumabu pri 3 % (26/946) bolnikov, zdravljenih z golimumabom. Oseminšestdeset odstotkov (21/31) bolnikov s pozitivnim izvidom na protitelesa je imelo nevtralizirajoča protitelesa *in vitro*. Sočasno zdravljenje z imunomodulatorji (azatioprinom, 6-merkaptopurinom in MTX) je vodilo do manjšega odstotka bolnikov s protitelesi proti golimumabu v primerjavi z bolniki, ki so prejeli golimumab brez imunomodulatorjev (1 % (4/308) v primerjavi s 3 % (22/638)). Med bolniki, ki so bili vključeni v podaljšanje študije in so imeli do 228. tedna vzorce, primerne za analizo, so protitelesa proti golimumabu ugotovili pri 4 % (23/604) bolnikov, zdravljenih

z golimumabom. Dvainosemdeset odstotkov (18/22) bolnikov s pozitivnim izvidom na protitelesa je imelo *in vitro* nevtralizirajoča protitelesa.

Za detekcijo protiteles proti golimumabu so v študiji pJIA uporabili za zdravilo tolerantno metodo EIA. Zaradi višje občutljivosti in izboljšane tolerance za zdravilo je bilo pri metodi EIA, ki je tolerantna za zdravilo, pričakovati detekcijo večjega obsega protiteles proti golimumabu, v primerjavi z metodo EIA. V študiji pJIA faze III so do 48. tedna z metodo EIA, ki je tolerantna za zdravilo, zaznali protitelesa proti golimumabu pri 40 % (69/172) otrok, zdravljenih z golimumabom, pri čemer je bil pri večini titer manjši od 1:1000. Vpliv na serumske koncentracije golimumaba je bil viden pri titrih > 1:100, medtem ko vpliva na učinkovitost ni bilo opaziti do titrov > 1:1000, čeprav je bilo število otrok s titri > 1:1000 majhno (N = 8). Med otroki, ki so bili pozitivni na protitelesa proti golimumabu, jih je imelo 39 % (25/65) nevtralizirajoča protitelesa. Večja pojavnost protiteles pri metodi EIA, ki je tolerantna za zdravilo, zaradi večinoma nizkega titra protiteles ni imela opaznega vpliva na koncentracije zdravila, učinkovitost in varnost, zato ne predstavlja novega varnostnega signala.

Prisotnost protiteles proti golimumabu lahko poveča možnost za reakcijo na mestu vboda (glejte poglavje 4.4). Majhno število bolnikov s pozitivnimi testi protiteles proti golimumabu omejuje možnost oblikovanja dokončnih zaključkov glede povezave med nastankom protiteles proti golimumabu in klinično učinkovitostjo zdravila ter varnostnimi ukrepi.

Ker so analize imunogenosti specifične za zdravilo in izbrano preiskavo, primerjava pogostnosti nastanka protiteles s pogostnostmi pri drugih zdravilih ni smiselna.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### *Absorpcija*

Po enkratnem subkutanem injiciranju golimumaba zdravim preiskovancem ali bolnikom z revmatoidnim artritisom je bila mediana vrednost časa do dosega največje serumske koncentracije zdravila ( $t_{max}$ ) od 2 do 6 dni. S subkutanem injiciranjem 50 mg golimumaba zdravim preiskovancem so dosegli srednjo vrednost  $\pm$  standardno deviacijo največje serumske koncentracije zdravila ( $C_{max}$ )  $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$ .

Po enkratni subkutani injekciji 100 mg zdravila je bila absorpcija golimumaba podobna ne glede na to, ali je bilo zdravilo injicirano v nadlaht, trebuh ali stegno, srednja vrednost absolutne biološke uporabnosti pa je bila 51 %. Ker je imel golimumab po subkutani uporabi približno odmerku sorazmerno farmakokinetiko, je pričakovati podobno absolutno biološko uporabnost tudi po 50 mg ali 200 mg odmerku.

### *Porazdelitev*

Po enkratnem intravenskem odmerku zdravila je bila vrednost njegovega srednjega porazdelitvenega volumna  $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$ .

### *Izločanje*

Sistemske očistke golimumaba so ocenili na  $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/dan/kg}$ . Vrednost končne razpolovne dobe zdravila so ocenili na približno  $12 \pm 3$  dni pri zdravih preiskovancih, podobne vrednosti pa so dobili tudi pri bolnikih z RA, PsA, AS ali UK.

Ko so bolnikom z RA, PsA ali AS subkutano injicirali 50 mg golimumaba na vsake 4 tedne, so njegove serumske koncentracije dosegle stanje dinamičnega ravnovesja do 12. tedna. Pri sočasni uporabi MTX je zdravljenje s 50 mg golimumaba subkutano na vsake 4 tedne vodilo do srednje vrednosti ( $\pm$  standardna deviacija) najnižje serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno  $0,6 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$  pri bolnikih z RA z aktivnim RA kljub zdravljenju z MTX, približno  $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$  pri bolnikih z aktivnim PsA in približno  $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$  pri bolnikih z AS. Po subkutani uporabi 50 mg golimumaba vsake 4 tedne je bila povprečna najnižja serumska koncentracija golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z nr-aksialnim SpA podobna kot pri bolnikih z AS.

Bolniki z RA, PsA ali AS, ki sočasno niso prejeli MTX, so imeli približno 30 % manjše najnižje koncentracije golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja od tistih, ki so prejeli golimumab skupaj z MTX. Pri omejenem številu bolnikov z RA, ki so bili zdravljeni z golimumabom subkutano več kot 6 mesecev, je sočasna uporaba MTX zmanjšala navidezni očistek golimumaba za približno 36 %. Vendar je analiza populacijske farmakokinetike pokazala, da sočasna uporaba nesteroidnih antirevmatikov, peroralnih kortikosteroidov ali sulfasalazina ni vplivala na navidezni očistek golimumaba.

Po uvedbi indukcijskega odmerka 200 mg golimumaba v tednu 0 oziroma 100 mg golimumaba v 2. tednu ter poznejšo uporabo vzdrževalnih odmerkov 50 mg ali 100 mg golimumaba subkutano na 4 tedne pri bolnikih z UK je koncentracija golimumaba v serumu dosegla stanje dinamičnega ravnovesja približno 14 tednov po začetku zdravljenja. Zdravljenje s 50 mg ali 100 mg golimumaba subkutano vsake 4 tedne med vzdrževalnim zdravljenjem je povzročilo povprečno najnižjo serumsko koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja  $0,9 \pm 0,5$  µg/ml (odmerek 50 mg) in  $1,8 \pm 1,1$  µg/ml (odmerek 100 mg).

Pri bolnikih z UK, ki so prejeli 50 mg ali 100 mg golimumaba subkutano vsake 4 tedne, sočasna uporaba imunomodulatorjev ni bistveno vplivala na najnižjo koncentracijo golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja.

Bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti golimumabu, so imeli običajno nizke najnižje vrednosti serumskih koncentracij golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja (glejte poglavje 5.1).

#### *Linearnost*

Pri bolnikih z RA se je pri golimumabu pokazala približno odmerku sorazmerna farmakokinetika v razponu od 0,1 do 10,0 mg/kg po enkratnem intravenskem odmerku zdravila. Po enkratnem subkutanem odmerku so pri zdravih preiskovancih v razponu odmerkov od 50 mg do 400 mg opažali približno odmerku sorazmerno farmakokinetiko.

#### *Učinek telesne mase na farmakokinetiko*

Pokazala se je tendenca k naraščanju navideznega očistka golimumaba pri naraščajoči telesni masi bolnika (glejte poglavje 4.2).

#### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetiko golimumaba so določili pri 173 otrocih s pJIA, starih od 2 do 17 let. V študiji pJIA so otroci, ki so prejeli 30 mg/m<sup>2</sup> (največ 50 mg) golimumaba subkutano vsake 4 tedne, dosegli mediane najnižje koncentracije golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja, ki so bile podobne v vseh starostnih skupinah in so bile prav tako podobne ali rahlo zvišane v primerjavi s koncentracijami pri odraslih bolnikih z RA, ki so prejeli 50 mg golimumaba vsake 4 tedne.

Modeliranje in simulacija populacijske farmakokinetike/farmakodinamike pri otrocih s pJIA sta potrdila zvezo med serumsko izpostavljenostjo golimumabu in klinično učinkovitostjo ter pri otrocih s pJIA podpirata režim odmerjanja 30 mg/m<sup>2</sup> golimumaba vsake 4 tedne.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije mutagenosti, študije plodnosti pri živalih in dolgoročne študije kancerogenosti z golimumabom niso bile opravljene.

V študiji plodnosti in splošne sposobnosti razmnoževanja pri miših je bilo ob uporabi analognega protitelesa, ki selektivno zavira funkcionalno aktivnost mišjega TNF $\alpha$ , število brejih miši zmanjšano. Ni znano, ali je bil ta izsledok posledica učinkov zdravila na samce in/ali na samice. V študiji vpliva na razvoj na miših z uporabo istega analognega protitelesa oziroma v študiji na opicah *Cynomolgus* z

uporabo golimumaba ni bilo nobenih znakov toksičnosti zdravila za samice, embriotoksičnosti ali teratogenosti.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

sorbitol (E 420)  
histidin  
histidinijev klorid monohidrat  
polisorbat 80  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2 °C in 8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Zdravilo Simponi se lahko shranjuje pri temperaturah do največ 25 °C za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti, natisnjene na škatli. Novi datum izteka roka uporabnosti je treba napisati na škatlo (do 30 dni od dne, ko se zdravilo vzame iz hladilnika).

Ko se zdravilo Simponi enkrat shranjuje na sobni temperaturi, se ga ne sme vrniti nazaj v hladilnik. Zdravilo Simponi je treba zavreči, če se ga ne uporabi znotraj 30 dni shranjevanja na sobni temperaturi.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

#### Simponi 45 mg/0,45 ml raztopina za injiciranje

0,45 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi (iz stekla tipa 1) s pritrjeno iglo (iz nerjavečega jekla) in ščitnikom igle (iz gume, ki vsebuje lateks) v napolnjenem injekcijskem peresniku. En napolnjen injekcijski peresnik lahko injicira od 0,1 ml do 0,45 ml v korakih po 0,05 ml.

Velikost pakiranja: 1 napolnjen injekcijski peresnik

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

Zdravilo Simponi je na voljo v obliki napolnjenega injekcijskega peresnika VarioJect za enkratno uporabo. V vsakem pakiranju so navodila za uporabo, v katerih je podrobno opisana uporaba peresnika. Ko bolnik vzame napolnjen injekcijski peresnik iz hladilnika, mora počakati 30 minut, preden si injicira zdravilo Simponi, da peresnik doseže sobno temperaturo. Peresnika se ne sme stresati.

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna ter brezbarvna do svetlo rumena in lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev beljakovin. Pri raztopinah, ki vsebujejo beljakovine, tak videz ni neobičajen. Zdravila Simponi se ne sme uporabiti, če je raztopina obarvana, motna ali vsebuje vidne tuje delce.



Obsežna navodila za pripravo in dajanje zdravila Simponi v napolnjenem injekcijskem peresniku so priložena v pakiranju.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

#### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/09/546/009 1 napolnjen injekcijski peresnik

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 1. oktober 2009  
Datum zadnjega podaljšanja: 19. junij 2014

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. IME ZDRAVILA

Simponi 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
Simponi 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Simponi 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
En 0,5 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 50 mg golimumaba\*.

Simponi 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
Ena 0,5 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mg golimumaba\*.

\* Humano monoklonsko protitelo IgG1 $\kappa$ , ki ga izdelujejo v celični liniji mišjega hibridoma s pomočjo tehnologije rekombinantne DNA.

### Pomožna snov z znanim učinkom

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 20,5 mg sorbitola na 50 mg odmerok.  
Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 20,5 mg sorbitola na 50 mg odmerok.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (injekcija), SmartJect

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (injekcija)

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do svetlo rumena.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Revmatoidni artritis (RA)

Zdravilo Simponi v kombinaciji z metotreksatom (MTX) je indicirano za:

- zdravljenje zmernega do hudega, aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, če je bil odziv na zdravljenje z antirevmatiki, ki vplivajo na potek bolezni (*disease-modifying anti-rheumatic drug* - DMARD), vključno z MTX, nezadosten;
- zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki predhodno niso bili zdravljeni z MTX.

Uporaba zdravila Simponi v kombinaciji z MTX je pokazala zmanjšanje hitrosti napredovanja okvare sklepov, kar so merili z rentgenskim slikanjem, in izboljšanje delovanja sklepov.

#### Juvenilni idiopatski artritis

##### *Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)*

Zdravilo Simponi je v kombinaciji z MTX indicirano za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih, starih 2 leti ali več, ki se na predhodno zdravljenje z MTX niso odzvali zadostno.

#### Psoriatični artritis (PsA)

Zdravilo Simponi, samo ali v kombinaciji z MTX, je indicirano za zdravljenje aktivnega in napredujočega psoriatičnega artritisa pri odraslih, pri katerih je bil odziv na prejšnje zdravljenje z

DMARD nezadosten. Pokazalo se je, da zdravilo Simponi zmanjša hitrost napredovanja okvare perifernih sklepov, kar so merili z rentgenskim slikanjem pri bolnikih s poliartrikularnimi simetričnimi podtipi bolezni (glejte poglavje 5.1), in izboljša telesno funkcijo.

#### Aksialni spondiloartritis

##### *Ankilozirajoči spondilitis (AS)*

Zdravilo Simponi je indicirano za zdravljenje hudega, aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, ki so se nezadovoljivo odzvali na običajno terapijo.

##### *Neradiografski aksialni spondiloartritis (nr-aksialni SpA)*

Zdravilo Simponi je indicirano za zdravljenje odraslih s hudim aktivnim neradiografskim aksialnim spondiloartritisom z objektivnimi znaki vnetja, na katera kaže zvišana vrednost C-reaktivnega proteina (CRP) in/ali magnetnoresonančno slikanje (MRI), ki se na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) niso ustrezno odzvali ali jih ne prenašajo.

#### Ulcerozni kolitis (UK)

Zdravilo Simponi je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki so se nezadostno odzvali na običajno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi in 6-merkaptopurinom (6-MP) ali azatioprinom (AZA), in tistih, ki takšnega zdravljenja ne prenesejo ali imajo zanj medicinske kontraindikacije.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje morajo uvesti in nadzorovati usposobljeni zdravniki, ki imajo izkušnje s področja diagnostike in zdravljenja revmatoidnega artritisa, poliartrikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, neradiografskega aksialnega spondiloartritisa ali ulceroznega kolitisa. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Simponi, morajo dobiti opozorilno kartico za bolnika.

#### Odmerjanje

##### *Revmatoidni artritis*

Zdravilo Simponi 50 mg dajemo enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.  
Zdravilo Simponi uporabljamo skupaj z MTX.

##### *Psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis ali neradiografski aksialni spondiloartritis*

Zdravilo Simponi 50 mg dajemo enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.

Za vse zgoraj navedene indikacije podatki, ki so na voljo, kažejo, da je klinični odziv običajno dosežen v 12 do 14 tednih zdravljenja (po 3 do 4 odmerkih). Pri bolnikih, pri katerih ni nobenih znakov koristnega učinka zdravljenja v tem času, pa je treba premisliti, ali je nadaljevanje terapije smiselno.

##### *Bolniki s telesno maso več kot 100 kg*

Za vse zgoraj navedene indikacije pri bolnikih z RA, PsA, AS ali nr-aksialnim SpA s telesno maso več kot 100 kg, ki niso dosegli zadovoljivega kliničnega odziva na zdravljenje po 3 do 4 odmerkih, je potrebno premisliti, ali bi bilo umestno povečanje odmerka golimumaba na 100 mg enkrat na mesec. Upoštevati je potrebno povečano tveganje za pojav določenih resnih neželenih učinkov pri odmerku 100 mg v primerjavi z odmerkom 50 mg (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, pri katerih ni nobenih znakov koristnega učinka zdravljenja niti po prejemu 3 do 4 dodatnih 100 mg odmerkov, pa je treba premisliti, ali je nadaljevanje zdravljenja sploh smiselno.

##### *Ulcerozni kolitis*

##### *Bolniki s telesno maso manj kot 80 kg*

Začetni odmerek zdravila Simponi je 200 mg, ki mu sledi 100 mg v 2. tednu. Bolniki z ustreznim odzivom morajo v 6. tednu ter nato vsake 4 tedne prejeti odmerek 50 mg. Za bolnike z nezadostnim

odzivom je morda bolj koristno, da nadaljujejo s prejetjem odmerka 100 mg v 6. tednu in nato vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1).

Bolniki s telesno maso 80 kg ali več

Začetni odmerek zdravila Simponi je 200 mg, ki mu sledi 100 mg v 2. tednu, nato 100 mg vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1).

Med vzdrževalnim zdravljenjem je mogoče odmerke kortikosteroidov postopoma zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv ponavadi dosežen v 12 do 14 tednih zdravljenja (po 4 odmerkih). O nadaljevanju zdravljenja je treba premisliti pri bolnikih, pri katerih v tem obdobju ni opaznih terapevtskih koristi.

#### Izpuščeni odmerki

Če si bolnik pozabi injicirati zdravilo Simponi na načrtovani datum, si mora pozabljeni odmerek injicirati takoj, ko se spomni. Bolnikom je treba naročiti, naj si ne injicirajo dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Pri naslednjem odmerku je treba upoštevati naslednja navodila:

- če je bolnik zamudil z odmerkom manj kot 2 tedna, si mora injicirati pozabljeni odmerek in ohraniti prvotni režim odmerjanja.
- če je bolnik zamudil z odmerkom več kot 2 tedna, si mora injicirati pozabljeni odmerek in od datuma te injekcije naprej uvesti nov režim odmerjanja.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Starejši (≥ 65 let)*

Pri starejših ni potrebna prilagoditev odmerka.

##### *Okvara ledvic in jeter*

Zdravilo Simponi pri teh populacijah bolnikov ni bilo raziskano. Priporočil za odmerjanje ni mogoče podati.

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Simponi pri bolnikih, starih manj kot 18 let, nista bili ugotovljeni za nobeno indikacijo razen za pJIA.

##### *Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis*

Zdravilo Simponi 50 mg se uporablja enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum, pri otrocih s telesno maso vsaj 40 kg. Pri otrocih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki tehtajo manj kot 40 kg, je na voljo za uporabo napolnjen injekcijski peresnik v odmerku 45 mg/0,45 ml.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv ponavadi dosežen v 12 do 14 tednih zdravljenja (po 3 do 4 odmerkih). Pri otrocih, pri katerih v tem času ni dokazov o terapevtski koristi zdravljenja, je treba premisliti o smiselnosti nadaljevanja zdravljenja.

#### Način uporabe

Zdravilo Simponi je namenjeno za subkutano uporabo. Po ustreznem usposabljanju o tehniki subkutanega injiciranja, si lahko bolniki zdravilo injicirajo sami, če njihov zdravnik presodi, da je to primerno, po potrebi tudi pod zdravniškim nadzorom. Bolnikom je treba naročiti, naj si injicirajo celotno količino zdravila Simponi v skladu z obsežnimi navodili za uporabo, ki so na voljo v navodilu za uporabo. Če je potrebnih več injekcij, jih je treba dati na različna mesta na telesu.

Za navodila glede injiciranja glejte poglavje 6.6.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna tuberkuloza (TB) ali druge hude okužbe, kot je sepsa, ter oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno ali hudo srčno popuščanje (razredov III/IV po klasifikaciji NYHA) (glejte poglavje 4.4).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

#### Okužbe

Bolnike je treba pred, med in po zdravljenju z golimumabom natančno spremljati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko izločanje golimumaba iz telesa traja do 5 mesecev, je treba v tem času bolnika še naprej spremljati. Če se pri bolniku pojavi resna okužba ali sepsa, bolnik golimumaba ne sme več prejemati (glejte poglavje 4.3).

Golimumaba se ne sme dajati bolnikom s klinično pomembno aktivno okužbo. Pri odločanju glede uporabe golimumaba pri bolnikih s kronično okužbo ali ponavljajočimi se okužbami v anamnezi je potrebna previdnost. Bolnike je treba ustrezno poučiti o potencialnih dejavnikih tveganja za okužbe ter o izogibanju izpostavljenosti le-tem.

Bolniki, ki jemljejo zaviralce TNF, so bolj občutljivi za resne okužbe.

Pri bolnikih, ki so prejeli golimumab, so poročali o bakterijskih okužbah (vključno s sepsa in pljučnico), mikobakterijskih okužbah (vključno s TB), invazivnih glivnih okužbah in oportunističnih okužbah, vključno s smrtnimi primeri. Nekatere od teh resnih okužb so se pojavile pri bolnikih na sočasni imunosupresivni terapiji, ki poleg osnovne bolezni prav tako lahko prispeva k povečani občutljivosti za okužbe. Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z golimumabom pojavi nova okužba, je treba natančno spremljati in pri njih opraviti vse diagnostične preiskave. Če se pri bolniku pojavita nova resna okužba ali sepsa, je treba uporabo golimumaba prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protiglivno terapijo, dokler okužba ni obvladana.

Pri bolnikih, ki so bivali v krajih ali potovali v kraje, kjer so invazivne glivne okužbe, kot so histoplazmoza, kokcidiodomikoza ali blastomikoza, endemske, je treba pred uvedbo zdravljenja z golimumabom skrbno pretehtati koristi in tveganja zdravljenja s tem zdravilom. Pri bolnikih s tveganjem, ki so zdravljeni z golimumabom, je treba v primeru pojava resne sistemske bolezni posumiti na invazivno glivno okužbo. Če je mogoče, se je pri teh bolnikih treba o diagnozi in empiričnem protiglivnem zdravljenju posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov z invazivnimi glivnimi okužbami.

#### Tuberkuloza

Pri bolnikih, ki so prejeli golimumab, so poročali o pojavu tuberkuloze. Poudariti je treba, da je bila v večini teh poročil tuberkuloza izven pljuč in je nastopila bodisi v obliki lokalne ali diseminirane bolezni.

Pred začetkom zdravljenja z golimumabom je treba pri vseh bolnikih oceniti, ali imajo morda aktivno oziroma neaktivno ("latentno") tuberkulozo. Ta ocena mora vključevati podrobno zdravstveno anamnezo z osebno anamnezo glede tuberkuloze ali morebitnih predhodnih stikov s tuberkulozo in predhodnim in/ali sedanjim imunosupresivnim zdravljenjem. Pri vseh bolnikih je treba opraviti ustrezne presejalne teste, npr. tuberkulinski kožni test ali krvno preiskavo ter slikanje prsnega koša (v skladu z lokalnimi priporočili). Priporočljivo je, da se izvedba teh preiskav vpiše na opozorilno kartico za bolnika. Zdravnike, ki predpisujejo zdravilo, opozarjamo na tveganje za lažno negativne izvide tuberkulinskega kožnega testa zlasti pri bolnikih, ki so hudo bolni ali imajo oslabilen imunski sistem.

V primeru diagnoze aktivne tuberkuloze se zdravljenja z golimumabom ne sme uvesti (glejte poglavje 4.3).

V primeru suma na latentno tuberkulozo se je treba posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem tuberkuloze. V vseh spodaj opisanih primerih je treba zelo skrbno pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem zdravljenja z golimumabom.

V primeru diagnoze neaktivne ("latentne") tuberkuloze je pred uvedbo golimumaba potrebno začeti zdravljenje latentne tuberkuloze s protituberkulozno terapijo, ter v skladu z lokalnimi priporočili.

Pri bolnikih, ki imajo več dejavnikov tveganja oziroma pomembne dejavnike tveganja za tuberkulozo in negativen test na latentno tuberkulozo, je treba pred uvedbo zdravljenja z golimumabom premisliti o uvedbi protituberkulozne terapije. Tudi pri tistih bolnikih, ki so imeli v preteklosti latentno ali aktivno tuberkulozo in pri katerih ni mogoče potrditi ustreznega zdravljenja, je treba pred uvedbo zdravljenja z golimumabom premisliti o uporabi protituberkulozne terapije.

Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom med ali po zdravljenju latentne tuberkuloze, so se pojavili primeri aktivne tuberkuloze. Bolnike, ki prejemajo golimumab, vključno z bolniki z negativnimi testi za latentno tuberkulozo, z bolniki, ki se zdravijo za latentno tuberkulozo, ali z bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni za okužbo s tuberkulozo, je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov aktivne tuberkuloze.

Vse bolnike je treba opozoriti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se med ali po zdravljenju z golimumabom pojavijo znaki/simptomi, ki kažejo na tuberkulozo (npr. dolgotrajen kašelj, hujšanje/izguba telesne mase, nekoliko zvišana telesna temperatura).

#### Reaktivacija virusa hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, vključno z golimumabom, in so kronični prenašalci tega virusa (t.j. imajo pozitiven izvid na njegov površinski antigen), je nastopila reaktivacija hepatitisa B. V nekaterih primerih je prišlo tudi do smrtnega izida.

Pred začetkom zdravljenja z golimumabom je treba bolnike testirati na okužbo z virusom hepatitisa B (HBV). Pri tistih bolnikih, ki imajo pozitiven izvid na okužbo z virusom HBV, je priporočljiv posvet z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hepatitisa B.

Prenašalce virusa HBV, ki potrebujejo zdravljenje z golimumabom, je treba ves čas zdravljenja in še nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja skrbno spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. Na voljo ni dovolj podatkov o zdravljenju bolnikov, ki so prenašalci HBV, s protivirusno terapijo ob zdravljenju z antagonistom TNF za preprečevanje reaktivacije HBV. Pri bolnikih, pri katerih pride do reaktivacije HBV, je treba golimumab ukiniti in jim uvesti učinkovito protivirusno terapijo ob ustreznem podpornem zdravljenju.

#### Malignomi in limfoproliferativne bolezni

Morebitna vloga zdravljenja z zaviralci TNF pri nastanku malignih bolezni ni znana. Na osnovi sedanjega znanja ni mogoče izključiti morebitnega tveganja za nastanek limfomov, levkemije ali drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, zato je pri premisleku o uvedbi zdravljenja z zaviralci TNF pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti malignom, oziroma pri premisleku glede nadaljevanja zdravljenja pri tistih bolnikih, ki se jim pojavi malignom, potrebna previdnost.

#### *Malignomi pri pediatričnih bolnikih*

Pri otrocih, mladostnikih in mlajših odraslih (do 22 leta starosti), ki so se zdravili z zaviralci TNF (začetek zdravljenja je bil pri starosti  $\leq 18$  let), so v času trženja zdravila poročali o pojavu malignomov, od katerih so bili nekateri smrtni. Približno v polovici primerov je šlo za limfome, drugi primeri pa so zadevali več različnih malignomov, med drugim tudi redke malignome, običajno povezane z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, ki se zdravijo z zaviralci TNF, ni mogoče izključiti tveganja za nastanek malignomov.

### *Limfom in levkemija*

V nadzorovanem delu kliničnih preskušanj z vsemi zaviralci TNF, vključno z golimumabom, so opazili več primerov limfoma pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, kot pri tistih iz kontrolne skupine. V kliničnih preskušanjih faze IIb in faze III z zdravilom Simponi pri bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA), psoriatičnim artritisom (PsA) in ankilozirajočim spondilitisom (AS) je bila incidenca limfoma pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, večja od pričakovane incidence za splošno populacijo. Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, so poročali o primerih levkemije. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in dolgotrajno, močno aktivno vnetno boleznijo, je osnovno tveganje za limfom in levkemijo povečano, kar dodatno zaplete oceno tveganja.

Pri bolnikih, zdravljenih z drugimi zaviralci TNF, so v času trženja poročali o redkih primerih hepatospleničnega T-celičnega limfoma (HSTCL) (glejte poglavje 4.8). Ta redka vrsta T-celičnega limfoma poteka zelo agresivno in se po navadi konča s smrtnim izidom. Večina primerov se je pojavila pri mladostnikih in mladih odraslih moškega spola, od katerih so skoraj vsi sočasno prejeli azatioprin (AZA) ali 6-merkaptopurin (6-MP) za zdravljenje vnetne črevesne bolezni. Možno tveganje kombinirane uporabe AZA ali 6-MP in golimumaba je treba skrbno pretehtati. Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci TNF, ni mogoče izključiti tveganja za nastanek hepatospleničnega T-celičnega limfoma.

### *Drugi malignomi razen limfoma*

V nadzorovanem delu kliničnih preskušanj faze IIb in faze III z zdravilom Simponi pri bolnikih z RA, PsA, AS in ulceroznim kolitisom (UK) je bila incidenca nelimfomskih malignomov (z izjemo nemelanomskega kožnega raka) pri skupini, ki je prejela golimumab, podobna kot pri kontrolnih skupinah.

### *Displazija/karcinom kolona*

Ni znano, ali zdravljenje z golimumabom vpliva na tveganje za nastanek displazije ali raka kolona. Vse bolnike z ulceroznim kolitisom, ki imajo večje tveganje za displazijo ali karcinom kolona (npr. bolnike z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom ali primarnim sklerozirajočim holangitisom) ali imajo anamnezo displazije ali karcinoma kolona, je treba pred zdravljenjem in med potekom bolezni v rednih intervalih spremljati glede displazije. To mora vključevati kolonoskopijo in biopsije v skladu z lokalnimi priporočili. Pri bolnikih z novo diagnosticirano displazijo, zdravljenih z golimumabom, je treba skrbno pregledati tveganja in koristi za posameznega bolnika in razmisliti, ali naj se zdravljenje nadaljuje.

V eksploratornem kliničnem preskušanju za oceno uporabe golimumaba pri bolnikih s hudo trdovratno astmo so pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, poročali o večjem številu malignomov kot pri tistih iz kontrolne skupine (glejte poglavje 4.8). Pomen tega izsledka ni znan.

V eksploratornem kliničnem preskušanju za oceno uporabe drugega zaviralca TNF, infliksimaba, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) so poročali o večjem številu malignomov, večinoma v predelu pljuč ter glave in vratu, pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z infliksimabom, v primerjavi s tistimi iz kontrolne skupine. Vsi ti bolniki so imeli v anamnezi strastno kajenje. To pomeni, da je potrebna previdnost pri uporabi katerega koli antagonista TNF pri bolnikih s KOPB in pri tistih, ki imajo povečano tveganje za nastanek malignoma, ker veliko kadijo.

### *Kožni raki*

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, vključno z golimumabom, so poročali o melanomu in karcinomu Merklvih celic (glejte poglavje 4.8). Periodično pregledovanje kože se priporoča za vse bolnike, predvsem pa za tiste z dejavniki tveganja za kožnega raka.

### Kongestivno srčno popuščanje (*congestive heart failure - CHF*)

Pri uporabi zaviralcev TNF, vključno z golimumabom, so poročali o primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja (CHF) in primerih novonastalega CHF. Nekateri primeri so se končali s smrtnim izidom. V kliničnem preskušanju z drugim antagonistom TNF so opazili poslabšanje CHF in povečano umrljivost zaradi CHF. Golimumaba niso proučevali pri bolnikih s

CHF. Golimumab je treba pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razreda I ali II po klasifikaciji NYHA) previdno uporabljati. Bolnike je treba skrbno spremljati in pri tistih, ki se jim na novo pojavijo znaki srčnega popuščanja oziroma se ti poslabšajo, golimumab ukiniti (glejte poglavje 4.3).

#### Nevrološki dogodki

Uporaba zaviralcev TNF, vključno z golimumabom, je bila povezana s primeri novonastalih kliničnih simptomov in/ali rentgenskih znakov demielinizirajočih bolezni osrednjega živčevja, vključno z multiplo sklerozo ali s poslabšanjem teh znakov in simptomov in perifernimi motnjami demielinizacije. Pri bolnikih, ki so imeli že pred zdravljenjem demielinizirajočo bolezen oziroma se jim je ta pojavila pred kratkim, je treba pred uvedbo zdravljenja z golimumabom skrbno pretehtati koristi in tveganja zdravljenja z zaviralci TNF. Če se te motnje pojavijo, je treba premisliti o prekinitvi zdravljenja z golimumabom (glejte poglavje 4.8).

#### Kirurški posegi

Izkušnje glede varnosti zdravljenja z golimumabom pri bolnikih, ki so imeli kirurški poseg, vključno z artroplastiko, so omejene. Če je pri bolniku načrtovan kirurški poseg, je treba upoštevati dolgo razpolovno dobo zdravila. Bolnike, ki potrebujejo kirurški poseg med zdravljenjem z golimumabom, je treba skrbno spremljati glede morebitnih okužb ter sprejeti ustrezne ukrepe.

#### Imunosupresija

Obstaja možnost, da bodo zaviralci TNF, vključno z golimumabom, vplivali na obrambo osebe proti okužbam in malignim boleznim, saj je TNF mediator vnetja in spremeni celični imunski odziv.

#### Avtoimunski procesi

Relativno pomanjkanje TNF $\alpha$ , ki ga povzroči zdravljenje z zaviralci TNF, lahko vodi do sprožitve avtoimunskega procesa. Če se po zdravljenju z golimumabom pri bolniku pojavijo simptomi, ki kažejo na lupusu podoben sindrom, in ima bolnik pozitiven izvid za protitelesa proti dvojni vijačnici DNA, je treba zdravljenje z golimumabom ukiniti (glejte poglavje 4.8).

#### Hematološki neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, vključno z golimumabom, so poročali o pojavu pancitopenije, levkopenije, nevtropenije, agranulocitoze, aplastične anemije in trombocitopenije. Vsem bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na pojav krvne diskrazije (npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve in bledica). Pri bolnikih s potrjenimi znatnimi hematološkimi motnjami je treba premisliti o ukinitvi zdravljenja z golimumabom.

#### Sočasna uporaba antagonistov TNF in anakinre

V kliničnih študijah so pri sočasni uporabi anakinre in drugega zaviralca TNF, t.j. etanercepta, opazili resne okužbe in nevtropenijo, brez dodatne klinične koristi. Zaradi narave neželenih učinkov, ki so jih opazili pri tej kombinirani terapiji, lahko pride do podobne toksičnosti tudi pri uporabi kombinacije anakinre in drugih zaviralcev TNF, zato kombiniranje golimumaba in anakinre ni priporočljivo.

#### Sočasna uporaba antagonistov TNF in abatacepta

V kliničnih študijah je bila sočasna uporaba antagonistov TNF in abatacepta v primerjavi z uporabo samih antagonistov TNF povezana s povečanim tveganjem za okužbe, vključno z resnimi okužbami, brez dodatne klinične koristi. Kombiniranje golimumaba in abatacepta ni priporočljivo.

#### Sočasna uporaba z drugimi biološkimi zdravili

Na voljo ni zadostnih podatkov o sočasni uporabi golimumaba z drugimi biološkimi zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje enakih bolezni, kot jih zdravimo z golimumabom. Sočasna uporaba golimumaba s temi biološkimi zdravili ni priporočljiva zaradi možnosti povečanega tveganja za okužbe in drugih potencialnih farmakoloških interakcij.



### Prehod med posameznimi biološkimi antirevmatiki, ki vplivajo na potek bolezni (DMARD - *disease-modifying antirheumatic drugs*)

Pri prehodu z enega biološkega zdravila na drugega je potrebna previdnost, bolnike pa je treba še naprej spremljati, ker se zaradi prekrivanja biološke učinkovitosti lahko še poveča tveganje za neželene učinke, vključno z okužbami.

### Cepljenja/povzročitelji okužb v terapevtske namene

Bolniki, zdravljeni z golimumabom, so lahko sočasno cepljeni, vendar ne z živimi cepivi (glejte poglavji 4.5 in 4.6). Pri bolnikih, ki prejemajo anti-TNF terapijo, je na voljo malo podatkov o odzivu na cepljenje z živimi cepivi ali o sekundarnem prenosu okužbe, povzročene z živimi cepivi. Uporaba živih cepiv bi lahko povzročila klinične okužbe, vključno z razsejanimi okužbami.

Uporaba povzročiteljev okužb, kot so žive oslABLJENE bakterije (npr. instilacija BCG v mehur za zdravljenje raka), v druge terapevtske namene bi lahko povzročila klinične okužbe, vključno z razsejanimi okužbami, zato se priporoča, da se jih ne daje sočasno z golimumabom.

### Alergijske reakcije

V okviru izkušenj v obdobju trženja so poročali o resnih sistemskih preobčutljivostnih reakcijah (vključno z anafilaktično reakcijo) po uporabi golimumaba. Nekatere od teh reakcij so nastopile že po prvi uporabi golimumaba. Če se pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna alergijska reakcija, je treba golimumab nemudoma ukiniti in uvesti ustrezno drugo terapijo.

### *Občutljivost za lateks*

Ščitnik igle na napolnjenem injekcijskem peresniku ali napolnjeni injekcijski brizgi je izdelan iz suhe naravne gume, ki vsebuje lateks, in lahko povzroča alergijske reakcije pri posameznikih, ki so občutljivi za lateks.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starejši (≥ 65 let)*

V študijah faze III pri bolnikih z RA, PsA, AS in UK na splošno niso opazili nobenih razlik v neželenih učinkih (NU), resnih neželenih učinkih (RNU) in resnih okužbah pri bolnikih, starih 65 let ali več, ki so prejeli golimumab, v primerjavi z mlajšimi bolniki. Pri starejših je potrebna previdnost pri zdravljenju, še posebej glede pojava okužb. V študiji nr-aksialnega SpA ni bilo bolnikov, starih 45 let ali več.

#### *Okvara ledvic in jeter*

Specifičnih študij golimumaba pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter niso izvedli. Golimumab je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo okvarjeno delovanje jeter (glejte poglavje 4.2).

#### *Pediatrična populacija*

##### Cepljenja

Priporočljivo je, da se pred uvedbo zdravljenja z golimumabom, če je le mogoče, pri pediatričnih bolnikih opravijo vsa cepljenja v skladu s trenutno veljavnimi smernicami za cepljenje (glejte poglavje Cepljenja/povzročitelji okužb v terapevtske namene zgoraj).

##### Pomožne snovi

Zdravilo Simponi vsebuje sorbitol (E420). Pri bolnikih z redko dedno intoleranco za fruktozo je treba upoštevati aditivni učinek sočasno prejetih zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), ter zaužito količino sorbitola (ali fruktoze) (glejte poglavje 2).

##### Možnost napak pri zdravljenju

Zdravilo Simponi ima dovoljenje za promet v jakostih 50 mg in 100 mg za subkutano uporabo. Za aplikacijo pravilnega odmerka je pomembno, da uporabite pravo jakost, kot je navedeno v poglavju o odmerjanju (glejte poglavje 4.2). Previdnost je potrebna pri izbiri prave jakosti, da bolniki ne dobijo premajhnega ali prevelikega odmerka.

## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

### Sočasna uporaba z drugimi biološkimi zdravili

Kombiniranje golimumaba z drugimi biološkimi zdravili za zdravljenje enakih bolezni, kot jih zdravimo z golimumabom, vključno z anakinro in abataceptom, ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4).

### Živa cepiva/povzročitelji okužb v terapevtske namene

Živih cepiv se ne sme dajati sočasno z golimumabom (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Povzročiteljev okužb v terapevtske namene se ne sme dajati sočasno z golimumabom (glejte poglavje 4.4).

### Metotreksat

Čeprav sočasna uporaba MTX vodi do večjih najnižjih koncentracij golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z RA, PsA ali AS, podatki, ki so na voljo, ne kažejo potrebe po prilagoditvi odmerka, bodisi pri golimumabu ali pri MTX (glejte poglavje 5.2).

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati ustrezno kontracepcijo za preprečevanje nosečnosti, in sicer še vsaj 6 mesecev po zadnjem zdravljenju z golimumabom.

### Nosečnost

Obstaja manjša količina (približno 400) prospektivno zbranih podatkov o izpostavljenosti golimumabu med nosečnostjo, ki se je končala z rojstvom živorojenega otroka z znanimi izidi, vključno z 220 primeri izpostavljenosti golimumabu v prvem trimesečju nosečnosti. V severnoevropski populacijski študiji, ki je vključevala 131 nosečnosti (in 134 dojenčkov), je bilo po *in utero* izpostavljenosti zdravilu Simponi 6/134 (4,5 %) dogodkov večjih prirojenih anomalij v primerjavi s 599/10 823 (5,5 %) dogodkov po izpostavljenosti nebiološkemu sistemskemu zdravljenju, ter 4,6 % dogodkov v primerjavi s študijo splošne populacije. Razmerja obetov, prilagojena za moteče dejavnike, so bila OR 0,79 (95 % IZ 0,35-1,81) za zdravilo Simponi v primerjavi z nebiološkim sistemskim zdravljenjem oziroma OR 0,95 (95 % IZ 0,42-2,16) za zdravilo Simponi v primerjavi s splošno populacijo.

Ker je golimumab zaviralec TNF, bi lahko njegova uporaba v času nosečnosti vplivala na normalen imunski odziv pri novorojenčku. Študije pri živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka ali ploda, porod ali poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3). Razpoložljivih kliničnih izkušenj je malo. Golimumab se sme med nosečnostjo uporabljati le, če je nujno potrebno.

Golimumab prehaja skozi placento. V serumu dojenčka matere, ki je bila v času nosečnosti zdravljena z monoklonskimi protitelesi, ki zavirajo TNF, so še 6 mesecev zaznavali navzočnost teh protiteles. Posledično lahko pri teh dojenčkih obstaja večje tveganje za okužbe. Dajanje živih cepiv dojenčkom, ki so bili izpostavljeni golimumabu *in utero*, ni priporočljivo še 6 mesecev po zadnji injekciji golimumaba, ki jo je mati prejela v času nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

### Dojenje

Ni znano, ali se golimumab izloča v materino mleko pri človeku in ali se po zaužitju absorbira v sistemski krvni obtok. Pokazalo se je, da golimumab pri opicah prehaja v materino mleko, in ker se tudi humani imunoglobulini izločajo v materino mleko, ženske med zdravljenjem z golimumabom in še najmanj 6 mesecev po njem ne smejo dojiti.

### Plodnost

Študije vpliva golimumaba na plodnost pri živalih niso bile opravljene. Študija vpliva na plodnost pri miših z uporabo analognega protitelesa, ki selektivno zavira funkcionalno delovanje mišjega TNF $\alpha$ , ni pokazala nobenih pomembnih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Simponi ima majhen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med uporabo zdravila Simponi se lahko vseeno pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila zdravila

V kontroliranem obdobju ključnih preskušanj pri bolnikih z RA, PsA, AS, nr-aksialnim SpA in UK je bil najpogostejši neželeni učinek zdravila okužba zgornjih dihal, ki se je pojavila pri 12,6 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, v primerjavi z 11,0 % bolnikov iz kontrolne skupine. Med najresnejše neželene učinke zdravila, o katerih so poročali pri golimumabu, sodijo resne okužbe (vključno s sepsa, pljučnico, TB, invazivnimi glivnimi in oportunističnimi okužbami), motnje demielinizacije, reaktivacija okužbe s HBV, kongestivno srčno popuščanje, avtoimunski procesi (lupusu podoben sindrom), hematološke reakcije, resna sistemska preobčutljivost (vključno z anafilaktično reakcijo), vaskulitis, limfom in levkemija (glejte poglavje 4.4).

#### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah in pri uporabi golimumaba v obdobju trženja po vsem svetu, so navedeni v Preglednici 1. Neželeni učinki za navedene organske sisteme so podani po posameznih kategorijah pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ), neznan pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 1**  
**Seznam neželenih učinkov v preglednici**

Infekcijske in parazitske bolezni	Zelo pogosti: okužbe zgornjih dihal (nazofaringitis, faringitis, laringitis in rinitis)
	Pogosti: bakterijske okužbe (npr. celulitis), okužba spodnjih dihal (npr. pljučnica), virusne okužbe (npr. gripa in herpes), bronhitis, sinusitis, površinske glivične okužbe, absces
	Občasni: sepsa, vključno s septičnim šokom, pielonefritis
	Redki: tuberkuloza, oportunistične okužbe (npr. invazivne glivne okužbe [histoplazmoza, kokcidioidomikoza, pnevmocitoza], bakterijske, atipične mikobakterijske okužbe ter okužbe s protozoji), reaktivacija hepatitisa B, bakterijski artritis, infekcijski bursitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe	Občasni: novotvorbe (npr. kožni rak, ploščatocelični karcinom in melanocitni nevus)
	Redki: limfom, levkemija, melanom, karcinom Merklvih celic
	Neznana pogostnost: hepatosplenični T-celični limfom*, Kaposijev sarkom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti: levkopenija (vključno z nevtropenijo), anemija
	Občasni: trombocitopenija, pancitopenija
	Redki: aplastična anemija, agranulocitoza

Bolezni imunskega sistema	Pogosti: alergijske reakcije (bronhospazem, preobčutljivost, urtikarija), pozitiven izvid na avtoprotitelesa Redki: resne sistemske preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaktično reakcijo), vaskulitis (sistemski), sarkoidoza
Bolezni endokrinega sistema	Občasni: bolezni ščitnice (npr. hipotiroza, hipertiroza in golša)
Presnovne in prehranske motnje	Občasni: zvečana vrednost glukoze v krvi, zvečana vrednost lipidov
Psihiatrične motnje	Pogosti: depresija, nespečnost
Bolezni živčevja	Pogosti: omotica, glavobol, parestezija Občasni: motnje ravnotežja Redki: motnje demielinizacije (centralne in periferne), disgevizija
Očesne bolezni	Občasni: motnje vida (npr. zamegljen vid in zmanjšana ostrina vida), konjunktivitis, očesne alergije (na primer pruritus in draženje)
Srčne bolezni	Občasni: aritmija, ishemična bolezen koronarnih arterij Redki: kongestivno srčno popuščanje (novonastalo ali poslabšanje obstoječega)
Žilne bolezni	Pogosti: hipertenzija Občasni: tromboza (npr. globoka venska tromboza in aortna tromboza), vročinski oblivi Redki: Raynaudov fenomen
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti: astma in sorodni simptomi (npr. piskanje v pljučih in hiperaktivnost bronhijev) Občasni: intersticijska pljučna bolezen
Bolezni prebavil	Pogosti: dispepsija, bolečine v prebavilih in trebuhu, navzea, vnetne bolezni prebavil (npr. gastritis in kolitis), stomatitis Občasni: zaprtost, gastro-ezofagealna refluksna bolezen
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti: zvišana vrednost alaninaminotransferaze, zvišana vrednost aspartataminotransferaze Občasni: holelitiaza, jetrne bolezni
Bolezni kože in podkožja	Pogosti: pruritus, izpuščaji, alopecija, dermatitis Občasni: bulozne kožne reakcije, psoriaza (novonastala ali poslabšanje že obstoječe psorije, palmarno/plantarna in pustulozna), urtikarija Redki: lihenoidne reakcije, luščenje kože, vaskulitis (kožni) Neznana pogostnost: poslabšanje simptomov dermatomiozitisa
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Redki: lupusu podoben sindrom
Bolezni sečil	Redki: bolezni sečnega mehurja, bolezni ledvic
Motnje reprodukcije in dojk	Občasni: bolezni dojk, menstrualne motnje

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti: zvišana telesna temperatura, astenija, reakcija na mestu injiciranja (npr. eritem na mestu injiciranja, urtikarija, zatrdlina, bolečina, podplutba, pruritus, draženje in parestezija), tiščanje v prsnem košu
	Redki: slabše celjenje
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	Pogosti: zlomi kosti

\* Opaženo pri drugih zaviralcih TNF.

V tem poglavju je mediano trajanje spremljanja bolnikov (približno 4 leta) na splošno predstavljeno za vse načine uporabe golimumaba. Kjer je uporaba golimumaba opredeljena z odmerkom, je mediano trajanje spremljanja bolnikov spremenljivo (približno 2 leti za odmerek 50 mg in približno 3 leta za odmerek 100 mg), saj so bolniki morda prehajali med odmerki.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Okužbe*

V kontroliranem obdobju ključnih preskušanj je bil najpogostejši neželeni učinek okužba zgornjih dihal, ki se je pojavil pri 12,6 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom (incidenca na 100 preiskovanec-let: 60,8; 95 % IZ: 55,0, 67,1) v primerjavi z 11,0 % bolnikov iz kontrolne skupine (incidenca na 100 preiskovanec-let: 54,5; 95 % IZ: 46,1, 64,0). V kontroliranih in nekontroliranih delih študij z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 4 leta je bila incidenca okužb zgornjih dihal na 100 preiskovanec-let 34,9 dogodka; 95 % IZ: 33,8, 36,0 za bolnike, zdravljene z golimumabom.

V kontroliranem obdobju ključnih preskušanj so opazili okužbe pri 23,0 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom (incidenca na 100 preiskovanec-let: 132,0; 95 % IZ: 123,3, 141,1), v primerjavi z 20,2 % bolnikov iz kontrolne skupine (incidenca na 100 preiskovanec-let: 122,3; 95 % IZ: 109,5, 136,2). V kontroliranih in nekontroliranih delih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 4 leta je bila incidenca okužb na 100 preiskovanec-let 81,1 dogodka; 95 % IZ: 79,5, 82,8 za bolnike, zdravljene z golimumabom.

V kontroliranem obdobju preskušanj pri bolnikih z RA, PsA, AS in nr-aksialnim SpA so opazili resne okužbe pri 1,2 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in pri 1,2 % bolnikov, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Incidenca resnih okužb na 100 preiskovanec-let spremljanja je bila v kontroliranem obdobju preskušanj pri bolnikih z RA, PsA, AS in nr-aksialnim SpA 7,3; 95 % IZ: 4,6, 11,1 za skupino, ki je prejela golimumab v odmerku 100 mg, 2,9; 95 % IZ: 1,2, 6,0 za skupino, ki je prejela golimumab v odmerku 50 mg, in 3,6; 95 % IZ: 1,5, 7,0 za skupino, ki je prejela placebo. V kontroliranem obdobju preskušanj indukcije z golimumabom pri bolnikih z UK so se resne okužbe pojavile pri 0,8 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, v primerjavi z 1,5 % bolnikov iz kontrolnih skupin. Resne okužbe, ki so jih opazili pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, so vključevale tuberkulozo, bakterijske okužbe, vključno s sepsa in pljučnico, invazivne glivne in ostale oportunistične okužbe. Nekatere od njih so bile smrtne. V kontroliranih in nekontroliranih delih ključnih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov do 3 let je bila incidenca resnih okužb, vključno z oportunističnimi okužbami in tuberkulozo, večja med bolniki, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, kot med tistimi, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg. Incidenca vseh resnih okužb na 100 preiskovanec-let je bila 4,1; 95 % IZ: 3,6, 4,5, pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, in 2,5; 95 % IZ: 2,0, 3,1, pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg.

#### *Malignomi*

##### Limfom

Incidenca limfoma je bila v ključnih preskušanjih pri bolnikih zdravljenih z golimumabom večja od pričakovane za splošno populacijo. V kontroliranih in nekontroliranih delih teh preskušanj z medianim trajanjem spremljanja do 3 let, so opazili večjo incidenco limfoma med bolniki, ki so prejeli

golimumab v odmerku 100 mg, kot med bolniki, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg. Diagnozo limfoma so postavili pri 11 preiskovancih (pri 1 iz skupine, ki je prejela golimumab v odmerku 50 mg, in pri 10 iz skupine, ki je prejela golimumab v odmerku 100 mg). Incidenca (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja je bila 0,03 dogodka (0,00, 0,15) za zdravljenje s 50 mg golimumaba, 0,13 dogodka (0,06, 0,24) za zdravljenje s 100 mg golimumaba in 0,00 dogodka (0,00, 0,57) za placebo. Večina limfomov se je pojavila v študiji GO-AFTER, v katero so bili vključeni bolniki, ki so bili že prej izpostavljeni zdravilom proti TNF in pri katerih je bilo trajanje bolezni daljše in je bila le-ta bolj odporna na zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

#### Drugi malignomi razen limfoma

V kontroliranih obdobjih ključnih preskušanj in v času približno 4-letnega spremljanja bolnikov je bila incidenca nelimfomskih malignomov (z izjemo nemelanomskega kožnega raka) pri skupini, ki je prejela golimumab, podobna kot pri kontrolnih skupinah. V približno 4 letih spremljanja je bila incidenca nelimfomskih malignih bolezni (z izjemo nemelanomskega kožnega raka) podobna kot v splošni populaciji.

V kontroliranih in nekontroliranih obdobjih ključnih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov do 3 let so diagnozo nemelanomskega kožnega raka postavili pri 5 preiskovancih, ki so prejeli placebo, 10 preiskovancih, zdravljenih s 50 mg golimumaba, in 31 preiskovancih, zdravljenih s 100 mg golimumaba z naslednjima incidencama (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja: 0,36 (0,26, 0,49) skupno za golimumab in 0,87 (0,28, 2,04) za placebo.

V kontroliranih in nekontroliranih obdobjih ključnih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov do 3 let so diagnozo drugih malignomov poleg melanoma, nemelanomskega kožnega raka in limfoma postavili pri 5 preiskovancih, ki so prejeli placebo, 21 preiskovancih, zdravljenih s 50 mg golimumaba, in 34 preiskovancih, zdravljenih s 100 mg golimumaba z naslednjima incidencama (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja: 0,48 (0,36, 0,62) skupno za golimumab in 0,87 (0,28, 2,04) za placebo (glejte poglavje 4.4).

#### Prijavljeni primeri v kliničnih študijah pri bolnikih z astmo

V eksploratorni klinični študiji so bolniki s hudo persistentno astmo subkutano prejeli uvaljni odmerek golimumaba (150 % določenega terapevtskega odmerka) v tednu 0, potem pa so subkutano prejeli 200 mg golimumaba, 100 mg golimumaba ali 50 mg golimumaba na vsake 4 tedne, do 52. tedna. Poročali so o osmih malignomih v skupinah, zdravljenih z golimumabom (n = 230), in nobenem v skupini, ki je prejela placebo (n = 79). O limfomu so poročali pri 1 bolniku, o nemelanomskem kožnem raku pri 2 bolnikih in o drugih malignomih pri 5 bolnikih. Pri tem niso opazili, da bi se določena vrsta malignoma pojavljala bolj pogosto.

Med s placebom kontroliranim delom te študije je bila incidenca (95 % IZ) vseh malignomov na 100 preiskovanec-let spremljanja v skupini, ki je prejela golimumab, 3,19 (1,38, 6,28). V tej študiji je bila incidenca (95 % IZ) limfoma na 100 preiskovanec-let spremljanja v skupini, ki je prejela golimumab, 0,40 (0,01, 2,20), medtem ko je za nemelanomske vrste kožnega raka znašala 0,79 (0,10, 2,86) in 1,99 (0,64, 4,63) za druge malignome. Pri preiskovancih, ki so prejeli placebo, pa je bila incidenca (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja teh malignomov 0,00 (0,00, 2,94). Pomen tega izsledka ni znan.

#### Nevrološki dogodki

V kontroliranih in nekontroliranih obdobjih ključnih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov do 3 let so opazili večjo incidenco demielinizirajočih bolezni pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, kot pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg (glejte poglavje 4.4).

#### Zvišanje jetrnih encimov

V kontroliranih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in PsA se je pojavilo blago zvišanje vrednosti ALT (> 1 in < 3 x zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN)), in sicer v podobnih odstotkih pri bolnikih iz skupine, ki je prejela golimumab, kot pri tistih iz kontrolne skupine (22,1 % do 27,4 % bolnikov). V študijah AS in nr-aksialnega SpA je imelo blago zvišanje vrednosti ALT večje

število bolnikov, zdravljenih z golimumabom (26,9 %), kot bolnikov iz kontrolne skupine (10,6 %). V kontroliranih in nekontroliranih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in PsA z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 5 let je bila incidenca blagega zvišanja vrednosti ALT pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, podobna kot pri tistih iz kontrolne skupine v študijah RA in PsA. V kontroliranem obdobju ključnih preskušanj indukcije z golimumabom pri bolnikih z UK se je blago zvišanje ALT ( $> 1$  in  $< 3 \times \text{ZMN}$ ) pojavilo pri podobnem deležu bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in bolnikov v kontrolni skupini (8,0 % pri prvih in 6,9 % pri drugih). V kontroliranih in nekontroliranih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z UK z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 2 leti je bil delež bolnikov z blagimi zvišanji ALT med vzdrževalnim delom študije UK med prejemniki golimumaba 24,7 %.

V kontroliranem obdobju ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in AS so bila zvišanja vrednosti ALT  $\geq 5 \times \text{ZMN}$  občasna in so jih opažali več pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom (0,4 % do 0,9 %), kot pri tistih iz kontrolne skupine (0,0 %). Takšne tendence niso opazili v skupini bolnikov s PsA. V kontroliranih in nekontroliranih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in PsA in AS z medianim trajanjem spremljanja bolnikov 5 let je bila incidenca zvišanja vrednosti ALT  $\geq 5 \times \text{ZMN}$  pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, podobna kot pri tistih iz kontrolne skupine. Na splošno so bila ta zvišanja asimptomatična in nenormalne vrednosti so se zmanjšale ali vrnila na normalo bodisi ob nadaljnjem zdravljenju, po ukinitvi golimumaba ali po spremembi sočasno predpisanih zdravil. V kontroliranih in nekontroliranih obdobjih študije (do 1 leta) pri bolnikih z nr-aksialnim SpA niso poročali o nobenih primerih. V kontroliranih obdobjih ključnih preskušanj indukcije z golimumabom pri UK so se zvišanja ALT na  $\geq 5 \times \text{ZMN}$  pojavila pri podobnem deležu bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in bolnikov, ki so prejeli placebo (0,3 % pri prvih in 1,0 % pri drugih). V kontroliranih in nekontroliranih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z UK z medianim spremljanjem bolnikov približno 2 leti je bil delež bolnikov z zvišanji ALT na  $\geq 5 \times \text{ZMN}$  0,8 % pri bolnikih, ki so med vzdrževalnim delom študije UK prejeli golimumab.

V okviru ključnih preskušanj pri bolnikih z RA, PsA, AS in nr-aksialnim SpA se je pri enem bolniku (v preskušanju RA) z obstoječimi motnjami jeter, ki je med zdravljenjem z golimumabom prejel tudi druga zdravila, ki so zameglila stanje, pojavil neinfekcijski hepatitis z zlatenico s smrtnim izidom. Vloge golimumaba kot dejavnika, ki dodatno prispeva k takemu stanju ali ga poslabša, pri tem dogodku ni mogoče izključiti.

#### *Reakcije na mestu injiciranja*

V kontroliranih obdobjih ključnih preskušanj je imelo 5,4 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, reakcije na mestu injiciranja, v primerjavi z 2,0 % bolnikov iz kontrolne skupine. Prisotnost protiteles proti golimumabu lahko poveča tveganje za reakcije na mestu injiciranja. Večinoma so bile reakcije na mestu injiciranja blage do zmerne, najpogostejši znak te reakcije pa je bil eritem na mestu injiciranja. Pojav reakcije na mestu injiciranja običajno ne zahteva ukinitve zdravljenja.

V kontroliranih preskušanjih faze IIb in/ali faze III pri bolnikih z RA, PsA, AS, nr-aksialnim SpA, hudo persistentno astmo in preskušanjih faze II/III pri bolnikih z UK se pri nobenem bolniku, zdravljenem z golimumabom, niso pojavile anafilaktične reakcije.

#### *Avtoimunska protitelesa*

V kontroliranih in nekontroliranih obdobjih ključnih preskušanj je bil v času enoletnega spremljanja bolnikov izvid na protitelesa ANA na novo pozitiven pri 3,5 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in pri 2,3 % bolnikov iz kontrolne skupine (s titri 1:160 ali več). Po 1 letu spremljanja bolnikov, ki so imeli na začetku študije negativen izvid na dsDNA, je bila pogostnost pojava protiteles proti dsDNA 1,1 %.

#### *Pediatrična populacija*

##### *Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis*

Varnost golimumaba so preučevali v študiji faze III pri 173 bolnikih s pJIA, starih od 2 do 17 let. Povprečni čas spremljanja je bil približno dve leti. V tej študiji sta bila tip in pogostnost poročenih neželenih učinkov na splošno podobna tistima iz študij RA pri odraslih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V klinični študiji so bolniki prejeli enkratne intravenske odmerke do 10 mg/kg in ni prišlo do toksičnosti, ki bi omejevala odmerek. V primeru prevelikega odmerjanja se priporoča, da se bolnika spremlja glede kakršnih koli znakov ali simptomov neželenih učinkov in se mu nemudoma uvede ustrezno simptomatično zdravljenje.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- $\alpha$ ), oznaka ATC: L04AB06

#### Mehanizem delovanja

Golimumab je humano monoklonsko protitelo, ki z veliko afiniteto tvori stabilne komplekse tako s topnimi kot s transmembranskimi bioaktivnimi oblikami človeškega TNF- $\alpha$ , kar preprečuje vezavo TNF- $\alpha$  na njegove receptorje.

#### Farmakodinamični učinki

Vezava humanega TNF na golimumab nevtralizira ekspresijo adhezijskih molekul E-selektina, žilne celične adhezijske molekule (VCAM)-1 in medcelične adhezijske molekule (ICAM)-1 na celični površini človeških endotelijskih celic, ki jo sproži TNF- $\alpha$ . *In vitro* pa golimumab zavira tudi s TNF sproženo sekrecijo interlevkina (IL)-6, IL-8 in spodbujevalnega faktorja za granulocitno-makrofagne kolonije (GM-CSF) iz človeških endotelijskih celic.

Opazili so tudi izboljšanje vrednosti C-reaktivnega proteina (CRP) v primerjavi s skupinami, ki so prejemale placebo. Zdravljenje z zdravilom Simponi je v primerjavi s kontrolno skupino povzročilo tudi pomembno zmanjšanje serumske koncentracije IL-6, ICAM-1, matriksne metaloproteinaze (MMP)-3 in žilnega endotelijskega rastnega faktorja (VEGF) glede na izhodišče. Poleg tega so bile koncentracije TNF- $\alpha$  zmanjšane pri bolnikih z RA in AS, koncentracije IL-8 pa so bile zmanjšane pri bolnikih s PsA. Te spremembe so opazili ob prvi oceni stanja (v 4. tednu) po prvem prejemu zdravila Simponi in so se običajno ohranjale do 24. tedna.

#### Klinična učinkovitost

##### *Revmatoidni artritis*

Učinkovitost zdravila Simponi so dokazali v treh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih in s placebom nadzorovanim študijah pri 1500 bolnikih, starih  $\geq 18$  let, ki so jim postavili diagnozo zmerno do močno aktivnega revmatoidnega artritisa po kriterijih Ameriškega združenja za revmatologijo (*American College of Rheumatology* - ACR) najmanj 3 mesece pred presejalnim pregledom. Ti bolniki so imeli najmanj 4 otekle in 4 boleče sklepe. Zdravilo Simponi ali placebo so jim subkutano dajali na vsake 4 tedne.

V študiji GO-FORWARD so ovrednotili 444 bolnikov, ki so imeli aktivni revmatoidni artritis kljub prejetemu stalnemu odmerku MTX najmanj 15 mg/teden in pred tem niso bili zdravljeni z zaviralcem TNF. Te bolnike so naključno razvrstili bodisi v skupino, ki bo prejela placebo in MTX, zdravilo Simponi 50 mg in MTX, zdravilo Simponi 100 mg in MTX, ali pa zdravilo Simponi 100 mg in placebo. Bolniki, ki so prejeli placebo in MTX, so po 24. tednu prešli na zdravljenje z zdravilom Simponi 50 mg in MTX. V 52. tednu pa so bolnike vključili v podaljšek odprte dolgoročne študije.



V študiji GO-AFTER pa so ovrednotili 445 bolnikov, ki so se pred tem zdravili z enim ali več zaviralcev TNF, t.j. adalimumabom, etanerceptom ali infliksimabom. Te bolnike so naključno razvrstili bodisi v skupino, ki bo prejela placebo, zdravilo Simponi 50 mg ali zdravilo Simponi 100 mg. Bolnikom so dovolili, da v času študije nadaljujejo s sočasno DMARD terapijo z MTX, sulfasalazinom (SSZ) in/ali hidroklorokinom (HCQ). Navedeni razlogi za ukinitve predhodne terapije z zaviralci TNF so bili nezadostna učinkovitost (58 %), neprenašanje zdravila (13 %) in drugi razlogi poleg varnosti ali učinkovitosti (29 %, večinoma iz finančnih razlogov).

V študiji GO-BEFORE so ovrednotili 637 bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom, ki še niso prejeli MTX in pred tem niso bili zdravljeni z zdravilom proti TNF. Bolnike so naključno razvrstili v več skupin: za prejetje placeba in MTX, za prejetje zdravila Simponi 50 mg in MTX, za prejetje zdravila Simponi 100 mg in MTX ali pa za prejetje zdravila Simponi 100 mg in placeba. V 52. tednu so bolnike vključili v odprto, dolgoročno podaljšanje študije, v katerem so pri bolnikih, ki so prejeli placebo in MTX in so imeli najmanj en boleč ali otekel sklep, prešli na prejetje zdravila Simponi 50 mg in MTX.

V študiji GO-FORWARD je bil primarni opazovani dogodek sestavljen iz odstotka bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20 v 14. tednu in izboljšanje rezultatov vprašalnika za oceno zdravstvenega stanja (Health Assessment Questionnaire - HAQ) v 24. tednu glede na začetek študije. V študiji GO-AFTER je bil primarni opazovani dogodek odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20 v 14. tednu. V študiji GO-BEFORE je bil primarni opazovani dogodek sestavljen iz odstotka bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 50 v 24. tednu, in spremembe rezultata na po Sharpu modificirani lestvici van der Heijde (vdH-S) v 52. tednu glede na izhodiščne vrednosti. Poleg določitve primarnega končnega rezultata(ov) so opravili tudi dodatne ocene vpliva zdravljenja z zdravilom Simponi na znake in simptome artritisa, radiografski odziv, telesno funkcijo in z zdravjem povezano kakovost življenja.

V 104. tednu študij GO-FORWARD in GO-BEFORE ter 24. tednu študije GO-AFTER na splošno niso opazili nikakršnih klinično pomembnih razlik v merilih učinkovitosti med shemama odmerjanja zdravila Simponi s 50 mg ali 100 mg ob sočasnem jemanju MTX. V skladu z načrtom vsake izmed študij revmatoidnega artritisa so bolniki v dolgotrajnem podaljšanju po presoji zdravnika lahko zamenjali med 50-mg in 100-mg odmerkom zdravila Simponi.

#### Znaki in simptomi

Bistveni rezultati za ACR za zdravilo Simponi v odmerku 50 mg v 14., 24. in 52. tednu za GO-FORWARD, GO-AFTER in GO-BEFORE so prikazani v Preglednici 2 in opisani v nadaljevanju. Odzive so opazili že ob prvi oceni (v 4. tednu) po prvi uporabi zdravila Simponi.

V študiji GO-FORWARD med 89 preiskovanci, ki so bili naključno razvrščeni v skupino, ki je prejela 50 mg zdravila Simponi in MTX, jih je v 104. tednu 48 še vedno prejelo to zdravljenje. Od tega je imelo v 104. tednu 40 bolnikov odziv ACR 20, 33 jih je imelo odziv ACR 50, 24 pa odziv ACR 70. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podobne stopnje odziva ACR (20/50/70) opazili od 104. do 256. tedna.

V študiji GO-AFTER je bil odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20, večji pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Simponi kot pri tistih, ki so prejeli placebo, ne glede na prijavljen razlog za ukinitve enega ali več prej uporabljenih zaviralcev TNF.

## Preglednica 2

### Ključni rezultati glede učinkovitosti iz nadzorovanih delov študij GO-FORWARD, GO-AFTER in GO-BEFORE

	GO-FORWARD aktiven RA kljub prejemanju metotreksata		GO-AFTER aktiven RA, ki je bil pred tem zdravljen z enim ali več zaviralci TNF		GO-BEFORE aktiven RA, predhodno še nezdravljen z MTX	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n <sup>a</sup>	133	89	150	147	160	159
<b>Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov</b>						
<b>ACR 20</b>						
14. teden	<b>33 %</b>	<b>55 %*</b>	<b>18 %</b>	<b>35 %*</b>	NA	NA
24. teden	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
52. teden	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
<b>ACR 50</b>						
14. teden	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
24. teden	14 %	37 %*	4 %	16 %*	<b>29 %</b>	<b>40 %</b>
52. teden	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
<b>ACR 70</b>						
14. teden	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
24. teden	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
52. teden	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

<sup>a</sup> n odraža število randomiziranih bolnikov; dejansko število bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti za vsak končni rezultat, pa se lahko razlikuje med časovnimi točkami.

\* p ≤ 0,001

NA (not applicable): ni relevantno

V študiji GO-BEFORE primarne analize pri bolnikih z zmernim do hudim revmatoidnim artritismom (skupno za skupini, ki sta prejemale zdravilo Simponi 50 mg in 100 mg z MTX, v primerjavi s skupino, ki je prejemale samo MTX za ACR50) v 24. tednu niso bile statistično značilne (p = 0,053). V 52. tednu je bil pri celotni populaciji odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR, v skupini, ki je prejemale zdravilo Simponi 50 mg in MTX, na splošno višji, vendar ne značilno drugačen kot v skupini, ki je prejemale samo MTX (glejte Preglednico 2). Izvedene so bile tudi dodatne analize pri podskupinah, ki so reprezentativne za navedeno populacijo bolnikov s hudim, aktivnim in napredujočim revmatoidnim artritismom. Na splošno se je pokazal večji učinek zdravila Simponi 50 mg z MTX v primerjavi s samim MTX pri navedeni populaciji v primerjavi s celotno populacijo.

V študijah GO-FORWARD in GO-AFTER so opazili klinično pomembne in statistično značilne odzive na lestvici aktivnosti bolezni (Disease Activity Scale – DAS 28) ob vsaki predhodno določeni časovni točki, v 14. tednu in v 24. tednu (p ≤ 0,001). Med bolniki, na začetku študije naključno razporejenimi v skupino, ki je prejemale zdravilo Simponi, so se pri tistih, ki so se še naprej zdravili z zdravilom Simponi, odzivi DAS 28 ohranili vse do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podobne vrednosti odzivov DAS 28 opažali od 104. do 256. tedna.

V študiji GO-BEFORE so merili velik klinični odziv, ki je bil opredeljen kot ohranjanje odziva ACR 70 skozi neprekinjeno obdobje 6 mesecev. V 52. tednu je v skupini, ki je prejemale zdravilo Simponi 50 mg z MTX, 15 % bolnikov doseglo velik klinični odziv, v primerjavi s samo 7 % bolnikov iz skupine, ki je prejemale placebo z MTX (p = 0,018). Med 159 preiskovanci, ki so bili naključno razvrščeni v skupino, ki je prejemale zdravilo Simponi 50 mg z MTX, jih je bilo v 104. tednu 96 še vedno na tem zdravljenju. Med njimi je imelo v 104. tednu 85 bolnikov odziv ACR 20, 66 bolnikov

odziv ACR 50 in 53 bolnikov odziv ACR 70. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podobne stopnje odziva ACR (20/50/70) opažali od 104. do 256. tedna.

#### Radiografski odziv

V študiji GO-BEFORE so uporabili spremembo od začetne vrednosti rezultata vdH-S, ki je sestavljeni rezultat za strukturne okvare in na podlagi katerega radiografsko merimo število in velikost erozij v sklepih ter stopnjo zoženja sklepne špranje v rokah/zapestjih in stopalih za oceno stopnje strukturnih okvar. Ključni rezultati za uporabo zdravila Simponi v odmerku 50 mg v 52. tednu so predstavljeni v Preglednici 3.

Število bolnikov brez novih erozij ali s spremembo glede na začetne vrednosti skupnega rezultata vdH-S  $\leq 0$  je bilo statistično značilno večje pri skupini bolnikov, zdravljenih z zdravilom Simponi, kot pa v kontrolni skupini ( $p = 0,003$ ). Tudi radiografski učinki, ki so jih ugotovili v 52. tednu, so se ohranili do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podobne radiografske učinke opažali od 104. do 256. tedna.

**Preglednica 3**  
**Radiografska srednja vrednost (SD) sprememb glede na začetne vrednosti skupnega rezultata vdH-S v 52. tednu pri celotni skupini bolnikov, vključenih v študijo GO-BEFORE**

	<b>Placebo + MTX</b>	<b>Simponi 50 mg + MTX</b>
n <sup>a</sup>	<b>160</b>	<b>159</b>
<b>Skupni rezultat</b>		
Začetna vrednost	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Sprememba glede na začetno vrednost	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
<b>Rezultat za erozije</b>		
Začetna vrednost	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Sprememba glede na začetno vrednost	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
<b>Rezultat JSN</b>		
Začetna vrednost	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Sprememba glede na začetno vrednost	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

<sup>a</sup> n odraža randomizirane bolnike

\*  $p = 0,015$

\*\*  $p = 0,044$

#### Telesna funkcija in z zdravjem povezana kakovost življenja

Telesno funkcijo in stopnjo invalidnosti so v študijah GO-FORWARD in GO-AFTER ocenjevali kot ločena končna rezultata s pomočjo indeksa invalidnosti HAQ DI. V teh študijah so z zdravilom Simponi dosegli klinično pomembno in statistično značilno izboljšanje rezultata HAQ DI glede na začetek študije v primerjavi s kontrolno skupino v 24. tednu. Med bolniki, na začetku študije naključno razporejenimi v skupino, ki je prejela zdravilo Simponi, se je pri tistih, ki so se še naprej zdravili z zdravilom Simponi, izboljšanje rezultata na lestvici HAQ DI ohranilo vse do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podobno izboljšanje rezultata HAQ DI opažali od 104. do 256. tedna.

V študiji GO-FORWARD so pokazali klinično pomembno in statistično značilno izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja, merjene z oceno vprašalnika SF-36 (dela, povezanega s telesnim zdravjem) pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simponi, v primerjavi s placebom v 24. tednu. Med bolniki, na začetku študije naključno razporejenimi v skupino, ki je prejela zdravilo Simponi, se je pri tistih, ki so se še naprej zdravili z zdravilom Simponi, izboljšanje rezultata vprašalnika SF-36 glede telesnega zdravja ohranilo vse do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podobno izboljšanje rezultata vprašalnika SF-36 glede telesnega zdravja opažali od 104. do 256. tedna. V študijah GO-FORWARD in GO-AFTER so opazili statistično značilno izboljšanje utrujenosti, kar so merili s funkcionalno oceno na lestvici utrujenosti pri zdravljenju kronične bolezni (FACIT-F).

### *Psoriatični artritis*

Varnost in učinkovitost zdravila Simponi so ovrednotili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji (GO-REVEAL) pri 405 odraslih bolnikih z aktivnim PsA (z  $\geq 3$  oteklimi sklepi in  $\geq 3$  bolečimi sklepi) kljub prejetju nesteroidnih antirevmatikov (NSAID) ali terapije DMARD. Bolniki v tej študiji so imeli diagnozo psoriatičnega artritisa najmanj 6 mesecev in so imeli najmanj blago psoriatično bolezen. V študijo so bili vključeni bolniki z vsemi podvrstami psoriatičnega artritisa, vključno s poliartikularnim artritidom brez revmatoidnih vozličev (43 %), asimetričnim perifernim artritidom (30 %), distalnim artritidom interfalangealnih sklepov (DIP) (15 %), spondilitisom s perifernim artritidom (11 %) in artritidom mutilans (1 %). Prejšnje zdravljenje z zaviralci TNF pa ni bilo več dovoljeno. Bolniki so prejeli zdravilo Simponi ali placebo subkutano na vsake 4 tedne. Vse bolnike so naključno razvrstili bodisi v skupino za placebo, zdravilo Simponi v odmerku 50 mg, ali zdravilo Simponi v odmerku 100 mg. Bolniki, ki so prejeli placebo, so po 24. tednu prešli na zdravilo Simponi v odmerku 50 mg. V 52. tednu pa so ti bolniki vstopili v odprto, dolgoročno podaljšanje študije. Približno 48 % bolnikov je še naprej jemalo stalne odmerke metotreksata ( $\leq 25$  mg/teden). Sočasna primarna končna opazovana dogodka sta bila odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20 v 14. tednu, in sprememba v skupni oceni vdH-S, prilagojeni za PsA, v 24. tednu glede na začetne vrednosti

V 104. tednu na splošno niso opazili nikakršnih klinično pomembnih razlik v merilih učinkovitosti med shemama odmerjanja zdravila Simponi s 50 mg ali 100 mg. V skladu z načrtom študije so bolniki v dolgotrajnem podaljšanju lahko po presoji zdravnika zamenjali med 50-mg in 100-mg odmerkom zdravila Simponi.

### *Znaki in simptomi*

Ključni rezultati za 50 mg odmerke v 14. tednu in 24. tednu so prikazani v Preglednici 4 in opisani v nadaljevanju.

**Preglednica 4**  
**Ključni rezultati glede učinkovitosti iz študije GO-REVEAL**

	Placebo	Simponi 50 mg*
n <sup>a</sup>	113	146
<b>Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov</b>		
<b>ACR 20</b>		
14. teden	9 %	51 %
24. teden	12 %	52 %
<b>ACR 50</b>		
14. teden	2 %	30 %
24. teden	4 %	32 %
<b>ACR 70</b>		
14. teden	1 %	12 %
24. teden	1 %	19 %
<b>PASI<sup>b</sup> 75<sup>c</sup></b>		
14. teden	3 %	40 %
24. teden	1 %	56 %

\*  $p < 0,05$  za vse primerjave

<sup>a</sup> n odraža število randomiziranih bolnikov; dejansko število bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti za vsak končni rezultat, pa se lahko razlikuje med časovnimi točkami

<sup>b</sup> *Indeks površine psoriaze in jakosti bolezni (PASI)*

<sup>c</sup> Na podlagi podskupine bolnikov z  $\geq 3$  % prizadete telesne površine (BSA) na začetku študije, 79 bolnikov (69,9 %) v skupini za prejetje placeba in 109 (74,3 %) v skupini za prejetje zdravila Simponi v odmerku 50 mg.

Odziv so opazili že pri prvi oceni (v 4. tednu) po prvi uporabi zdravila Simponi. Podobne odzive ACR 20 v 14. tednu so opazili pri bolnikih s podvrstami psoriatičnega artritisa, t.j. pri poliartikularnem artritidu brez revmatoidnih vozličev in pri asimetričnem perifernem artritidu. Število bolnikov z drugimi podvrstami psoriatičnega artritisa pa je bilo premajhno, da bi omogočilo smiselno oceno.

Odzivi, ki so jih opazili v skupini bolnikov, zdravljenih z zdravilom Simponi, so bili podobni kot pri bolnikih, ki so sočasno prejeli MTX oziroma ga niso prejeli. Od 146 bolnikov, ki so bili naključno razvrščeni v skupino za prejemanje zdravila Simponi v odmerku 50 mg, jih je bilo v 104. tednu 70 še vedno na tem zdravljenju. Od teh 70 bolnikov jih je imelo 64 odziv ACR 20, 46 odziv ACR 50 in 31 odziv ACR 70. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podobne stopnje odziva ACR (20/50/70) opazili od 104. do 256. tedna.

Statistično značilen odziv na zdravljenje, merjen z DAS28, so opazili tudi v 14. in 24. tednu ( $p < 0,05$ ).

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simponi, so v 24. tednu opazili izboljšanje parametrov periferne aktivnosti psoriatičnega artritisa (npr. števila oteklih sklepov, števila bolečih oziroma občutljivih sklepov, daktilitisa in entezitisa). Zdravljenje z zdravilom Simponi je vodilo do bistvenega izboljšanja telesne funkcije, ki so jo ocenili z vprašalnikom HAQ DI, pa tudi do bistvenega izboljšanja z zdravjem povezane kakovosti življenja, ki so jo izmerili z rezultati za telesno in duševno komponento vprašalnika SF-36. Pri bolnikih, ki so se ves čas zdravili z zdravilom Simponi, odkar so bili v to skupino naključno razvrščeni na začetku študije, so se vrednosti odzivov DAS28 in HAQ DI ohranjale vse do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podobne vrednosti odzivov DAS 28 in rezultatov HAQ DI opazili od 104. do 256. tedna.

#### Radiografski odziv

Strukturne okvare v obojem - v dlaneh in stopalih - so ocenjevali z rentgenskim slikanjem na podlagi sprememb v oceni vdH-S, prilagojeni za PsA z dodatkom distalnih interfalangealnih sklepov roke, v primerjavi z začetnimi vrednostmi.

Zdravljenje z zdravilom Simponi v odmerku 50 mg je zmanjšalo hitrost napredovanja okvare perifernih sklepov v primerjavi s placebom v 24. tednu. To so merili na podlagi sprememb v skupni modificirani oceni vdH-S glede na začetne vrednosti (v skupini za prejemanje placeba je srednja vrednost ocene  $\pm$  SD znašala  $0,27 \pm 1,3$ , v primerjavi z  $-0,16 \pm 1,3$  v skupini za prejemanje zdravila Simponi;  $p = 0,011$ ). Od 146 bolnikov, ki so bili naključno razvrščeni v skupino za prejemanje zdravila Simponi v odmerku 50 mg, so bili rentgenski podatki za 52. teden na voljo pri 126 bolnikih, od katerih jih 77 % ni kazalo nikakršnega napredovanja bolezni v primerjavi z začetnimi vrednostmi. V 104. tednu pa so bili rentgenski podatki na voljo za 114 bolnikov in 77 % jih ni kazalo nikakršnega napredovanja bolezni v primerjavi z začetnimi vrednostmi. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, se pri podobnem odstotku bolnikov od 104. do 256. tedna ni pokazalo nobeno poslabšanje bolezni glede na začetno stanje.

#### Aksialni spondiloartritis

##### *Ankilozirajoči spondilitis*

Varnost in učinkovitost zdravila Simponi so ovrednotili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji (GO-RAISE) pri 356 odraslih bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom (opredeljenim z Bathovim indeksom aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (BASDAI)  $\geq 4$  in VAS za skupno jakost bolečin v hrbtu  $\geq 4$  na lestvici od 0 do 10 cm). Bolniki, ki so bili vključeni v to študijo, so imeli aktivno bolezen kljub obstoječemu ali prejšnjemu zdravljenju z nesteroidnimi antirevmatiki ali terapijo DMARD in se pred tem niso zdravili z zaviralci TNF. Zdravilo Simponi ali placebo so jim dajali subkutano na vsake 4 tedne. Te bolnike so naključno razporedili v skupine za prejemanje placeba, zdravila Simponi 50 mg ali zdravila Simponi 100 mg in so jim dovolili nadaljevati s sočasno terapijo DMARD (MTX, sulfasalazin in/ali hidroklorokin). Primarni končni rezultat je bil odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ASAS 20 na lestvici študijske skupine za oceno ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group - ASAS) v 14. tednu. S placebom nadzorovani podatki o učinkovitosti zdravila so bili zbrani in analizirani za čas do 24. tedna.

Bistveni rezultati za 50 mg odmerek so prikazani v Preglednici 5 in opisani v nadaljevanju. V 24. tednu na splošno niso opazili nikakršnih klinično pomembnih razlik v merilih učinkovitosti med shemama odmerjanja zdravila Simponi s 50 mg ali 100 mg. V skladu z načrtom študije, so bolniki v

dolgotrajnem podaljšanju po presoji zdravnika lahko zamenjali med 50-mg in 100-mg odmerkom zdravila Simponi.

**Preglednica 5**  
**Ključni rezultati glede učinkovitosti iz študije GO-RAISE**

	Placebo	Simponi 50 mg*
n <sup>a</sup>	78	138
<b>Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov</b>		
<b>ASAS 20</b>		
14. teden	22 %	59 %
24. teden	23 %	56 %
<b>ASAS 40</b>		
14. teden	15 %	45 %
24. teden	15 %	44 %
<b>ASAS 5/6</b>		
14. teden	8 %	50 %
24. teden	13 %	49 %

\*  $p \leq 0,001$  za vse primerjave

<sup>a</sup> n odraža število randomiziranih bolnikov; dejansko število bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti za vsak končni rezultat, pa se lahko razlikuje med časovnimi točkami

Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podoben delež bolnikov z odzivom ASAS 20 in ASAS 40 opažali od 24. do 256. tedna.

V 14. in 24. tednu so opazili tudi statistično značilne odzive glede BASDAI 50, 70 in 90 ( $p \leq 0,017$ ). Izboljšanje bistvenih meril aktivnosti boleznin so opazili že ob prvi oceni (v 4. tednu) po prvi uporabi zdravila Simponi in se je ohranjalo v času do 24. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podoben delež spremembe odziva BASDAI glede na začetno vrednost opažali od 24. do 256. tedna. Pri bolnikih so ugotovili stalno učinkovitost ne glede na uporabo terapije DMARD (MTX, sulfasalazin in/ali hidroklorokvin), izvid antigena HLA-B27 ali vrednosti CRP na začetku študije, ki so jih določili na podlagi odziva ASAS 20 v 14. tednu.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simponi, se signifikantno izboljšanje telesne funkcije glede na BASFI kažejo v času 14. in 24. tedna. Tudi z zdravjem povezana kakovost življenja, merjena s telesno komponento rezultata SF-36, se je bistveno izboljšala v 14. in 24. tednu. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podobno izboljšanje telesne funkcije in z zdravjem povezane kakovosti življenja opažali od 24. do 256. tedna.

#### *Neradiografski aksialni spondiloartritis*

#### GO-AHEAD

Varnost in učinkovitost zdravila Simponi so ocenili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (GO-AHEAD) pri 197 odraslih bolnikih s hudim aktivnim nr-aksialnim SpA (opredeljenih kot tisti bolniki, ki so izpolnjevali razvrstitvena merila ASAS za aksialni spondiloartritis, vendar niso izpolnjevali modificiranih newyorških meril za AS). Bolniki, vključeni v to študijo, so imeli aktivno bolezen (opredeljeno z BASDAI  $\geq 4$  in oceno vseh bolečin v hrbtu na vizualni analogni skali (VAS)  $\geq 4$ , vsako na lestvici od 0 do 10 cm) kljub trenutnemu ali predhodnemu zdravljenju z NSAID ter se predhodno niso zdravili z nobenim biološkim zdravilom, vključno z zdravili proti TNF. Bolnike so randomizirali v placebo skupino in skupino, ki je prejela zdravilo Simponi 50 mg subkutano vsake 4 tedne. V 16. tednu so bolniki vstopili v obdobje odprtega zdravljenja, v katerem so vsi bolniki prejeli 50 mg zdravila Simponi subkutano vsake 4 tedne do 48. tedna z ocenjevanjem učinkovitosti do 52. tedna in spremljanjem varnosti do 60. tedna. Približno 93 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Simponi na začetku obdobja odprtega zdravljenja v podaljšanju študije (16. teden), je nadaljevalo zdravljenje do konca študije (52. teden). Analize so bile narejene za obe populaciji: populacijo vseh zdravljenih (*All Treated* - AT, N = 197) in populacijo z

objektivnimi znaki vnetja (*Objective Signs of Inflammation* - OSI, N = 158, opredeljeni z zvišanjem CRP in/ali dokazi sakroilitisa na MRI v izhodišču). S placebo nadzorovane podatke o učinkovitosti so zbirali in analizirali za obdobje do 16 tednov. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so v 16. tednu dosegli odziv ASAS 20. Ključni rezultati so prikazani v preglednici 6 in opisani spodaj.

**Preglednica 6**  
**Ključni izidi učinkovitosti v študiji GO-AHEAD v 16. tednu**

<b>Izboljšanje znakov in simptomov</b>				
	Populacija vseh zdravljenih (AT)		Populacija z objektivnimi znaki vnetja (OSI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n <sup>a</sup>	100	97	80	78
<b>Odzivni, % bolnikov</b>				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
ASAS delna remisija	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C <sup>b</sup> < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
<b>Zavrto vnetje v sakroiliakalnih (SI) sklepih, merjeno z MRI</b>				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n <sup>c</sup>	87	74	69	61
Povprečna sprememba seštevka SPARCC <sup>d</sup> MRI v sakroiliakalnih sklepih	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

<sup>a</sup> n odraža randomizirane in zdravljene bolnike

<sup>b</sup> *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein* (AT-placebo, N = 90; AT-Simponi 50 mg, N = 88; OSI-Placebo, N = 71; OSI-Simponi 50 mg, N = 71)

<sup>c</sup> n pomeni število bolnikov s podatki MRI v izhodišču in 16. tednu

<sup>d</sup> SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada* - Kanadski konzorcij za raziskovanje spondilartritisa)

\*\* p < 0,0001 za primerjave zdravila Simponi s placebom

\* p < 0,05 za primerjave zdravila Simponi s placebom

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simponi 50 mg, so v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, v 16. tednu ugotovili statistično značilno izboljšanje znakov in simptomov hudega aktivnega nr-aksialnega SpA (preglednica 6). Izboljšanja so opazili tekom prvega ocenjevanja (4. teden) po prvi uporabi zdravila Simponi. Rezultat SPARCC, merjen z MRI, je v 16. tednu pokazal statistično značilno zmanjšanje vnetja SI sklepov pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simponi 50 mg, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (preglednica 6). Tudi bolečine, ocenjene z VAS za vse bolečine v hrbtu in za nočne bolečine v hrbtu, ter aktivnost bolezni, merjena z ASDAS-C, so se pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simponi 50 mg, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, od izhodišča do 16. tedna statistično značilno izboljšale (p < 0,0001).

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simponi 50 mg, so v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, dokazali statistično značilno izboljšanje gibljivosti hrbtenice, merjene z BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*), in telesne funkcije, merjene z BASFI (p < 0,0001). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simponi, je bilo značilno več izboljšanj z zdravjem povezane kakovosti življenja, ocenjene z ASQoL, EQ-5D ter telesno in duševno komponento SF-36, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Prav tako je bilo v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, značilno več izboljšanj v produktivnosti, ocenjene z večjim zmanjšanjem splošne nezmožnosti za delo in aktivnosti, kar so ocenili z vprašalnikom WPAI.

Za vse zgoraj opisane opazovane dogodke so bili v 16. tednu rezultati statistično značilni tudi v populaciji OSI.

Pri obeh populacijah, AT in OSI, so se izboljšanja znakov in simptomov, gibljivosti hrbtenice, telesne funkcije, kakovosti življenja in produktivnosti, ki so jih opazili v 16. tednu pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Simponi 50 mg, nadaljevala tudi pri tistih, ki so ostali v študiji v 52. tednu.

## GO-BACK

Učinkovitost in varnost nadaljnega zdravljenja z golimumabom (s polno ali zmanjšano pogostnostjo odmerjanja) v primerjavi s prenehanjem zdravljenja so ocenili pri odraslih bolnikih (starih od 18 do 45 let) z aktivnim nr-aksialnim SpA, ki so dosegli trajno remisijo med 10-mesečnim odprtim zdravljenjem z zdravilom Simponi vsak mesec (GO-BACK). Primerni bolniki (ki so do 4. meseca dosegli klinični odziv ter so imeli 7. in 10. mesec neaktivno bolezen [ASDAS - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score < 1,3]), ki so vstopili v dvojno slepo fazo prenehanja zdravljenja, so bili randomizirani na nadaljnje zdravljenje z zdravilom Simponi vsak mesec (polna shema zdravljenja, N = 63), na nadaljnje zdravljenje z zdravilom Simponi na 2 meseca (shema zmanjšane zdravljenja, N = 63) ali na prejetje placeba vsak mesec (prenehanje zdravljenja, N = 62) za obdobje do približno 12 mesecev.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil delež bolnikov brez ponovnega zagona aktivnosti bolezn. Bolnikom, pri katerih se je pojavil ponoven zagon bolezn, tj. so imeli na 2 zaporednih pregledih obkraj bodisi absolutno vrednost ASDAS  $\geq 2,1$  bodisi povečano vrednost po prenehanju zdravljenja za  $\geq 1,1$  glede na 10. mesec (konec obdobja odprtega zdravljenja), so v odprti fazi ponovnega zdravljenja znova uvedli zdravilo Simponi vsak mesec za ugotovitev kliničnega odziva.

### *Klinični odziv po prenehanju dvojno slepega zdravljenja*

Med 188 bolniki z neaktivno boleznijo, ki so prejeli vsaj en odmerek iz sheme dvojno slepega zdravljenja, je bil delež bolnikov brez ponovnega zagona bolezn značilno ( $p < 0,001$ ) večji med tistimi, ki so nadaljevali zdravljenje z zdravilom Simponi po shemi polnega (84,1 %) ali zmanjšane (68,3 %) zdravljenja, kot med tistimi, ki so prenehali prejemati zdravilo (33,9 %) (preglednica 7).

**Preglednica 7**  
**Analiza deleža udeležencev brez ponovnega zagona bolezn<sup>a</sup>**  
**Populacija celotnega nabora za analizo (2. obdobje – dvojno slepo)**

Zdravljenje	n/N	%	Razlika v % v primerjavi s placebom	
			Ocena (95 % IZ) <sup>b</sup>	Vrednost p <sup>b</sup>
GLM s.c. vsak mesec	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM s.c. na 2 meseca	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
placebo	21/62	33,9		

Celotni nabor za analizo vključuje vse randomizirane udeležence, ki so v 1. obdobju dosegli neaktivno bolezen in so prejeli vsaj en odmerek zdravljenja iz slepe študije.

<sup>a</sup> Opredeljeno kot ocena ASDAS, ki je na 2 zaporednih obiskih znašala obkraj absolutno  $\geq 2,1$  ali pa je bila po prenehanju zdravljenja za  $\geq 1,1$  večja kot 10. mesec (23. obisk).

<sup>b</sup> Stopnja napake tipa I zaradi primerjave več zdravljenj (GLM (Generalized linear models) s.c. enkrat na mesec v primerjavi s placebom ter GLM s.c. na 2 meseca v primerjavi s placebom) je bila nadzorovana z uporabo zaporednega (postopno zniževanje) postopka testiranja. Izračunano na podlagi stratificirane metode Miettinen in Nurminen z vrednostjo CRP ( $> 6$  mg/l ali  $\leq 6$  mg/l) kot stratifikacijskim dejavnikom.

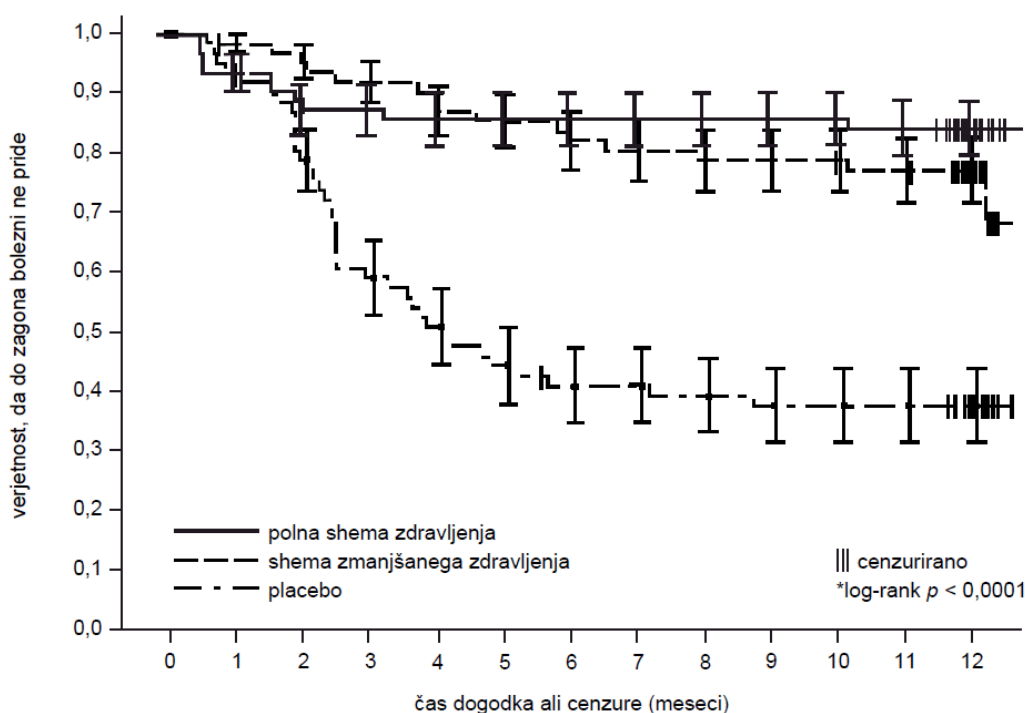
Udeleženci, ki so 2. obdobje prekinili predčasno in pred "ponovnim zagonom bolezn", bodo obravnavani kot udeleženci s "ponovnim zagonom bolezn".

N = celotno število udeležencev, n = število udeležencev brez ponovnega zagona bolezn, GLM = golimumab, s.c. = subkutano.

Razlika v času do prvega ponovnega zagona bolezn med skupino, ki je prenehala z zdravljenjem, ter obema skupinama z zdravilom Simponi je prikazana na sliki 1 (log-rank  $p < 0,0001$  za vsako od obeh primerjav). V skupini s placebom so se ponovni zagoni bolezn začeli približno 2 meseca po prenehanju uporabe zdravila Simponi, večina pa se jih je pojavila v 4 mesecih po prenehanju zdravljenja (slika 1).



**Slika 1: Kaplan-Meierjeva analiza časa do prvega ponovnega zagona bolezni**



**udeleženci s tveganjem**

GLM vsak mesec	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM na 2 meseca	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	19
placebo	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	10

\*Opazovani dogodek ni prilagojen za multipliciteto. Stratificirano glede na vrednost CRP (> 6 mg/l ali ≤ 6 mg/l). Ponovni zagon bolezni je bil opredeljen kot ocena ASDAS, ki je na 2 zaporednih obiskih znašala obakrat absolutno ≥ 2,1 ali pa je bila po prenehanju zdravljenja za ≥ 1,1 večja kot 10. mesec (23. obisk). Udeleženci brez ponovnega zagona bolezni so bili cenzurirani v času prekinitve ali 13. mesec 2. obdobja dvojno slepega zdravljenja. Začetek 2. obdobja predstavlja 1. dan Kaplan-Meierjeve analize za celoten nabor za analizo.

*Klinični odziv na ponovno zdravljenje ponovnega zagona bolezni*

Klinični odziv je bil opredeljen kot izboljšanje ocene BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) za ≥ 2 ali ≥ 50 % glede na povprečje 2 zaporednih ocen BASDAI, pripisanih ponovnemu zagonu bolezni. Od 53 udeležencev v shemah z zmanjšanim odmerjanjem ali prenehanjem zdravljenja, ki so imeli potrjen ponovni zagon bolezni, jih je 51 (96,2 %) doseglo klinični odziv na zdravilo Simponi v prvih 3 mesecih ponovnega zdravljenja, čeprav je manj bolnikov (71,7 %) odziv ohranilo vse 3 mesece.

*Ulcerozni kolitis*

Učinkovitost zdravila Simponi so ocenili v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih kliničnih študijah pri odraslih bolnikih.

V indukcijski študiji (*PURSUIT-Induction*) so ocenili bolnike z zmerno do zelo aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12; endoskopska delna ocena ≥ 2), ki so se nezadostno odzvali na konvencionalne načine zdravljenja, jih niso prenašali ali so bili odvisni od kortikosteroidov. V delu študije, namenjenemu potrditvi odmerka, so 761 bolnikov randomizirali na eno od treh shem: 400 mg zdravila Simponi subkutano v tednu 0 in 200 mg v 2. tednu, 200 mg zdravila Simponi subkutano v tednu 0 in 100 mg v 2. tednu ali placebo subkutano v tednih 0 in 2. Dovoljeni so bili sočasni ustaljeni odmerki peroralnih aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulatorjev. V tej študiji so ocenili učinkovitost zdravila Simponi do 6. tedna.

Rezultati vzdrževalne študije (*PURSUIT-Maintenance*) so temeljili na oceni 456 bolnikov, ki so med predhodno indukcijo z zdravilom Simponi dosegli klinični odziv. Bolnike so randomizirali tako, da so

prejemali 50 mg zdravila Simponi, 100 mg zdravila Simponi ali placebo subkutano vsake 4 tedne. Dovoljeni so bili sočasni ustaljeni odmerki peroralnih aminosalicilatov in/ali imunomodulatorjev. Odmerke kortikosteroidov je bilo treba postopoma zmanjšati ob začetku vzdrževalne študije. V tej študiji so ocenili učinkovitost zdravila Simponi do 54. tedna. Bolniki, ki so do 54. tedna zaključili vzdrževalno študijo, so nadaljevali z zdravljenjem v podaljšanju študije, kjer so ocenili učinkovitost do 216. tedna. Ocena učinkovitosti v podaljšanju študije je temeljila na spremembah glede uporabe kortikosteroidov, zdravnikovi splošni oceni (*Physician's Global Assessment - PGA*) aktivnosti boleznici ter izboljšanju kakovosti življenja, merjenim z vprašalnikom IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*).

**Preglednica 8**  
**Ključni izidi učinkovitosti iz študij PURSUIT - Induction in PURSUIT - Maintenance**

<b>PURSUIT-Induction</b>			
	<b>Placebo</b> N = 251	<b>Simponi</b> <b>200/100 mg</b> N = 253	
<b>Odstotek bolnikov</b>			
Bolniki s kliničnim odzivom v 6. tednu <sup>a</sup>	30 %	51 %**	
Bolniki v klinični remisiji v 6. tednu <sup>b</sup>	6 %	18 %**	
Bolniki s celjenjem sluznice v 6. tednu <sup>c</sup>	29 %	42 %*	
<b>PURSUIT-Maintenance</b>			
	<b>Placebo<sup>d</sup></b> N = 154	<b>Simponi</b> <b>50 mg</b> N = 151	<b>Simponi</b> <b>100 mg</b> N = 151
<b>Odstotek bolnikov</b>			
Vzdrževanje odziva (bolniki s kliničnim odzivom do 54. tedna) <sup>e</sup>	31 %	47 %*	50 %**
Trajna remisija (bolniki v klinični remisiji tako v 30. tednu kot v 54. tednu) <sup>f</sup>	16 %	23 % <sup>g</sup>	28 %*

N = število bolnikov

\*\* p ≤ 0,001

\* p ≤ 0,01

<sup>a</sup> Opredeljeno kot zmanjšanje ocene Mayo za ≥ 30 % in ≥ 3 točke v primerjavi z izhodiščem ob hkratnem zmanjšanju ocene rektalne krvavitve za ≥ 1 ali ob hkratni oceni rektalne krvavitve 0 ali 1.

<sup>b</sup> Opredeljeno kot ocena Mayo ≤ 2 točki in nobena posamezna ocena > 1

<sup>c</sup> Opredeljeno kot 0 ali 1 na endoskopskem delu ocene Mayo.

<sup>d</sup> Samo indukcija z zdravilom Simponi.

<sup>e</sup> Aktivnost UK so ocenili z oceno Mayo na 4 tedne (izginotje odziva so potrdili endoskopsko). Zato je bolnik, ki je ohranil odziv, imel kontinuirano klinični odgovor ob vsakem ocenjevanju do 54. tedna.

<sup>f</sup> Da je bolnik dosegel trajno remisijo, je moral biti v remisiji tako v 30. tednu kot v 54. tednu (in brez izginotja odziva kadar koli do 54. tedna).

<sup>g</sup> Med bolniki, lažjimi od 80 kg, je imel trajno klinično remisijo večji delež tistih bolnikov, ki so prejemali vzdrževalno zdravljenje s 50 mg, kot bolnikov, ki so prejemali placebo.

Trajno zacelitev sluznice (zaceljena sluznica v 30. in 54. tednu) je doseglo več bolnikov, ki so prejemali zdravilo Simponi, tako prejemnikov odmerka 50 mg (42 %, nominalna vrednost p < 0,05) kot prejemnikov odmerka 100 mg (42 %, vrednost p < 0,005), v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo (27 %).

Med 54 % bolnikov (247/456), ki so na začetku študije PURSUIT-Maintenance sočasno prejemali kortikosteroide, je bil delež bolnikov, ki se jim je klinični odziv ohranil do 54. tedna in v tem tednu niso sočasno prejemali kortikosteroidov, večji v skupini s 50 mg (38 %, 30/78) in skupini s 100 mg (30 %, 25/82) kot v skupini, ki je prejela placebo (21 %, 18/87). Delež bolnikov, ki do 54. tedna niso več uporabljali kortikosteroidov, je bil večji v skupini s 50 mg (41 %, 32/78) in v skupini s 100 mg (33 %, 27/82) kot v skupini, ki je prejela placebo (22 %, 19/87). Med bolniki, ki so bili vključeni v podaljšano študijo, se je delež tistih, ki niso uporabljali kortikosteroidov, v splošnem ohranil do 216. tedna.

Bolniki, ki v študijah PURSUIT-Induction v 6. tednu niso dosegli kliničnega odziva, so v študiji PURSUIT-Maintenance prejeli 100 mg zdravila Simponi vsake 4 tedne. V 14. tednu je 28 % teh bolnikov doseglo odziv, opredeljen z delno oceno Mayo (znižanje za  $\geq 3$  točke v primerjavi z začetkom indukcije). V 54. tednu so bili klinični izidi, ki so jih opazili pri teh bolnikih, podobni kliničnim izidom, ki so jih poročali pri bolnikih, ki so dosegli klinični odziv v 6. tednu.

V 6. tednu je zdravilo Simponi v primerjavi z izhodiščem značilno izboljšalo kakovost življenja, merjeno s spremembo za bolezen specifične mere, vprašalnika IBDQ. Med bolniki, ki so prejeli vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Simponi, se je izboljšanje kakovosti življenja, merjeno z IBDQ, ohranilo do 54. tedna.

Približno 63 % bolnikov, ki je prejelo zdravilo Simponi na začetku podaljšanja študije (56. teden), je nadaljevalo zdravljenje do konca študije (zadnji odmerek golimumaba v 212. tednu).

### Imunogenost

V študijah faze III so pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom ali ankilozirajočim spondilitisom v času do 52. tedna z encimsko-immunsko metodo (EIA - *enzyme immunoassay*) ugotovili protitelesa proti golimumabu pri 5 % (105/2062) bolnikov, zdravljenih z golimumabom. Protitelesa, ki so jih testirali, so bila *in vitro* skoraj vsa nevtralizirajoča. Podobne pogostnosti so dobili za vse revmatološke indikacije. Sočasno zdravljenje z MTX je vodilo do manjšega odstotka bolnikov s protitelesi proti golimumabu v primerjavi z bolniki, ki so prejeli golimumab brez MTX (približno 3 % [41/1235] v primerjavi z 8 % [64/827]).

Pri nr-aksialnem SpA so protitelesa proti golimumabu do 52. tedna z metodo EIA odkrili pri 7 % (14/193) bolnikov, zdravljenih z golimumabom.

V študijah faze II in III so pri bolnikih z ulceroznim kolitisom v času do 54. tedna z metodo EIA ugotovili protitelesa proti golimumabu pri 3 % (26/946) bolnikov, zdravljenih z golimumabom. Osemindeset odstotkov (21/31) bolnikov s pozitivnim izvidom na protitelesa je imelo nevtralizirajoča protitelesa *in vitro*. Sočasno zdravljenje z imunomodulatorji (azatioprinom, 6-merkaptopurinom in MTX) je vodilo do manjšega odstotka bolnikov s protitelesi proti golimumabu v primerjavi z bolniki, ki so prejeli golimumab brez imunomodulatorjev (1 % (4/308) v primerjavi s 3 % (22/638)). Med bolniki, ki so bili vključeni v podaljšanje študije in so imeli do 228. tedna vzorce, primerne za analizo, so protitelesa proti golimumabu ugotovili pri 4 % (23/604) bolnikov, zdravljenih z golimumabom. Dvainosemdeset odstotkov (18/22) bolnikov s pozitivnim izvidom na protitelesa je imelo *in vitro* nevtralizirajoča protitelesa.

Za detekcijo protiteles proti golimumabu so v študiji pJIA uporabili za zdravilo tolerantno metodo EIA. Zaradi višje občutljivosti in izboljšane tolerance za zdravilo je bilo pri metodi EIA, ki je tolerantna za zdravilo, pričakovati detekcijo večjega obsega protiteles proti golimumabu, v primerjavi z metodo EIA. V študiji pJIA faze III so do 48. tedna z metodo EIA, ki je tolerantna za zdravilo, zaznali protitelesa proti golimumabu pri 40 % (69/172) otrok, zdravljenih z golimumabom, pri čemer je bil pri večini titer manjši od 1:1000. Vpliv na serumske koncentracije golimumaba je bil viden pri titrih  $> 1:100$ , medtem ko vpliva na učinkovitost ni bilo opaziti do titrov  $> 1:1000$ , čeprav je bilo število otrok s titri  $> 1:1000$  majhno ( $N = 8$ ). Med otroki, ki so bili pozitivni na protitelesa proti golimumabu, jih je imelo 39 % (25/65) nevtralizirajoča protitelesa. Večja pojavnost protiteles pri metodi EIA, ki je tolerantna za zdravilo, zaradi večinoma nizkega titra protiteles ni imela opaznega vpliva na koncentracije zdravila, učinkovitost in varnost, zato ne predstavlja novega varnostnega signala.

Prisotnost protiteles proti golimumabu lahko poveča možnost za reakcijo na mestu vboda (glejte poglavje 4.4). Majhno število bolnikov s pozitivnimi testi protiteles proti golimumabu omejuje možnost oblikovanja dokončnih zaključkov glede povezave med nastankom protiteles proti golimumabu in klinično učinkovitostjo zdravila ter varnostnimi ukrepi.

Ker so analize imunogenosti specifične za zdravilo in izbrano preiskavo, primerjava pogostnosti nastanka protiteles s pogostnostmi pri drugih zdravilih ni smiselna.

### Pediatrična populacija

#### *Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis*

Varnost in učinkovitost zdravila Simponi so ovrednotili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji odtegnitve zdravila (GO-KIDS) pri 173 otrocih (starih od 2 do 17 let) z aktivnim pJIA z vsaj 5 aktivno prizadetimi sklepi in nezadostnim odzivom na MTX. V študijo so bili vključeni otroci s poliartikularnim potekom JIA (poliartritis s pozitivnim ali negativnim revmatoidnim faktorjem, razširjen oligoartritis, juvenilni psoriatični artritis ali sistemski JIA brez trenutnih sistemskih simptomov). Izhodiščno mediano število aktivno prizadetih sklepov je bilo 12, mediana vrednost CRP pa 0,17 mg/dl.

Prvi del študije je obsegal 16-tedensko odprto fazo, v kateri je 173 vključenih otrok prejelo 30 mg/m<sup>2</sup> (največ 50 mg) zdravila Simponi subkutano vsake 4 tedne v kombinaciji z MTX. 154 otrok, ki je v 16. tednu doseglo odziv ACR Ped 30, so vključili v drugi del študije, in sicer v randomizirano fazo odtegnitve zdravila, v kateri so vsake 4 tedne prejeli 30 mg/m<sup>2</sup> (največ 50 mg) zdravila Simponi in MTX ali placebo in MTX. Po ponovnem zagonu bolezni so otroci prejeli 30 mg/m<sup>2</sup> (največ 50 mg) zdravila Simponi in MTX. V 48. tednu so otroke vključili v dolgoročno podaljšano študijo.

V tej študiji so otroci že od 4. tedna pokazali odzive ACR Ped 30, 50, 70 in 90.

V 16. tednu je imelo 87 % otrok odziv ACR Ped 30, 79 % otrok odziv ACR Ped 50, 66 % otrok odziv ACR Ped 70 in 36 % otrok odziv ACR Ped 90. V 16. tednu je imelo 34 % otrok neaktivno bolezen, kar je pomenilo, da je zanje veljalo vse od naštetega v nadaljevanju: odsotnost sklepov z aktivnim artritisom; odsotnost zvišane telesne temperature, izpuščajev, serozitisa, splenomegalije, hepatomegalije ali generalizirane limfadenopatije povezane z JIA; brez aktivnega uveitisa; normalne vrednosti ESR (< 20 mm/uro) ali CRP (< 1,0 mg/dl); splošna ocena aktivnosti bolezni s strani zdravnika (≤ 5 mm glede na VAS); trajanje jutranje okorelosti < 15 minut.

V 16. tednu se je pri vseh komponentah ACR Ped pokazalo klinično pomembno izboljšanje glede na izhodiščno vrednost (glejte preglednico 9).

**Preglednica 9**  
**Izboljšanje komponent ACR Ped glede na izhodiščno vrednost v 16. tednu<sup>a</sup>**

	<b>Mediani odstotek izboljšanja</b>
	Simponi 30 mg/m <sup>2</sup> n <sup>b</sup> = 173
Splošna ocena aktivnosti bolezni s strani zdravnika (VAS <sup>c</sup> 0-10 cm)	88 %
Splošna ocena počutja s strani bolnika ali staršev (VAS 0-10 cm)	67 %
Število aktivno prizadetih sklepov	92 %
Število sklepov z omejenim obsegom gibljivosti	80 %
Telesna funkcija po CHAQ <sup>d</sup>	50 %
ESR (mm/h) <sup>e</sup>	33 %

<sup>a</sup> izhodišče = teden 0

<sup>b</sup> "n": število vključenih bolnikov

<sup>c</sup> VAS (*Visual Analogue Scale*): vizualna analogna skala

<sup>d</sup> CHAQ (*Child Health Assessment Questionnaire*): vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja otrok

<sup>e</sup> ESR (*erythrocyte sedimentation rate*) (mm/h): hitrost sedimentacije eritrocitov (milimetri na uro)

Primarni opazovani dogodek, opredeljen kot delež otrok z odzivom ACR Ped 30 v 16. tednu ter brez ponovnega zagona bolezni med 16. in 48. tednom, ni bil dosežen. Pri večini otrok med 16. in 48. tednom ni prišlo do ponovnega zagona bolezni (59 % v skupini, ki je prejela zdravilo Simponi in MTX ter 53 % v skupini, ki je prejela placebo in MTX; p = 0,41).

Analize primarnega opazovanega dogodka pri vnaprej določeni podskupini glede na izhodiščni CRP ( $\geq 1$  mg/dl v primerjavi z  $< 1$  mg/dl) so med osebami z izhodiščnim CRP  $\geq 1$  mg/dl pokazale višjo stopnjo ponovnega zagona bolezni pri tistih, zdravljenih s placebom in MTX (87 %), v primerjavi s tistimi, zdravljenimi z zdravilom Simponi in MTX (40 %) ( $p = 0,0068$ ).

V 48. tednu je 53 % otrok iz skupine, ki je prejela zdravilo Simponi in MTX, in 55 % otrok iz skupine, ki je prejela placebo in MTX, doseglo odziv ACR Ped 30; 40 % otrok iz skupine, ki je prejela zdravilo Simponi in MTX, in 28 % otrok iz skupine, ki je prejela placebo in MTX, je doseglo neaktivno bolezen.

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Simponi za eno ali več skupin pediatrične populacije z ulceroznim kolitisom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### *Absorpcija*

Po enkratnem subkutanem injiciranju golimumaba zdravim preiskovancem ali bolnikom z revmatoidnim artritisom je bila mediana vrednost časa do dosega največje serumske koncentracije zdravila ( $t_{max}$ ) od 2 do 6 dni. S subkutanem injiciranjem 50 mg golimumaba zdravim preiskovancem so dosegli srednjo vrednost  $\pm$  standardno deviacijo največje serumske koncentracije zdravila ( $C_{max}$ )  $3,1 \pm 1,4$   $\mu\text{g/ml}$ .

Po enkratni subkutani injekciji 100 mg zdravila je bila absorpcija golimumaba podobna ne glede na to, ali je bilo zdravilo injicirano v nadlaht, trebuh ali stegno, srednja vrednost absolutne biološke uporabnosti pa je bila 51 %. Ker je imel golimumab po subkutani uporabi približno odmerku sorazmerno farmakokinetiko, je pričakovati podobno absolutno biološko uporabnost tudi po 50 mg ali 200 mg odmerku.

### *Porazdelitev*

Po enkratnem intravenskem odmerku zdravila je bila vrednost njegovega srednjega porazdelitvenega volumna  $115 \pm 19$  ml/kg.

### *Izločanje*

Sistemske očistke golimumaba so ocenili na  $6,9 \pm 2,0$  ml/dan/kg. Vrednost končne razpolovne dobe zdravila so ocenili na približno  $12 \pm 3$  dni pri zdravih preiskovancih, podobne vrednosti pa so dobili tudi pri bolnikih z RA, PsA, AS ali UK.

Ko so bolnikom z RA, PsA ali AS subkutano injicirali 50 mg golimumaba na vsake 4 tedne, so njegove serumske koncentracije dosegle stanje dinamičnega ravnovesja do 12. tedna. Pri sočasni uporabi MTX je zdravljenje s 50 mg golimumaba subkutano na vsake 4 tedne vodilo do srednje vrednosti ( $\pm$  standardna deviacija) najnižje serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno  $0,6 \pm 0,4$   $\mu\text{g/ml}$  pri bolnikih z RA z aktivnim RA kljub zdravljenju z MTX, približno  $0,5 \pm 0,4$   $\mu\text{g/ml}$  pri bolnikih z aktivnim PsA in približno  $0,8 \pm 0,4$   $\mu\text{g/ml}$  pri bolnikih z AS. Po subkutani uporabi 50 mg golimumaba vsake 4 tedne je bila povprečna najnižja serumska koncentracija golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z nr-aksialnim SpA podobna kot pri bolnikih z AS.

Bolniki z RA, PsA ali AS, ki sočasno niso prejeli MTX, so imeli približno 30 % manjše najnižje koncentracije golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja od tistih, ki so prejeli golimumab skupaj z MTX. Pri omejenem številu bolnikov z RA, ki so bili zdravljeni z golimumabom subkutano več kot 6 mesecev, je sočasna uporaba MTX zmanjšala navidezni očistek golimumaba za približno 36 %. Vendar je analiza populacijske farmakokinetike pokazala, da sočasna uporaba nesteroidnih antirevmatikov, peroralnih kortikosteroidov ali sulfasalazina ni vplivala na navidezni očistek golimumaba.

Po uvedbi indukcijskega odmerka 200 mg golimumaba v tednu 0 oziroma 100 mg golimumaba v 2. tednu ter poznejšo uporabo vzdrževalnih odmerkov 50 mg ali 100 mg golimumaba subkutano na 4 tedne pri bolnikih z UK je koncentracija golimumaba v serumu dosegla stanje dinamičnega ravnovesja približno 14 tednov po začetku zdravljenja. Zdravljenje s 50 mg ali 100 mg golimumaba subkutano vsake 4 tedne med vzdrževalnim zdravljenjem je povzročilo povprečno najnižjo serumsko koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja  $0,9 \pm 0,5$  µg/ml (odmerek 50 mg) in  $1,8 \pm 1,1$  µg/ml (odmerek 100 mg).

Pri bolnikih z UK, ki so prejeli 50 mg ali 100 mg golimumaba subkutano vsake 4 tedne, sočasna uporaba imunomodulatorjev ni bistveno vplivala na najnižjo koncentracijo golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja.

Bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti golimumabu, so imeli običajno nizke najnižje vrednosti serumskih koncentracij golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja (glejte poglavje 5.1).

#### *Linearnost*

Pri bolnikih z RA se je pri golimumabu pokazala približno odmerku sorazmerna farmakokinetika v razponu od 0,1 do 10,0 mg/kg po enkratnem intravenskem odmerku zdravila. Po enkratnem subkutanem odmerku so pri zdravih preiskovancih v razponu odmerkov od 50 mg do 400 mg opazili približno odmerku sorazmerno farmakokinetiko.

#### *Učinek telesne mase na farmakokinetiko*

Pokazala se je tendenca k naraščanju navideznega očistka golimumaba pri naraščajoči telesni masi bolnika (glejte poglavje 4.2).

#### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetiko golimumaba so določili pri 173 otrocih s pJIA, starih od 2 do 17 let. V študiji pJIA so otroci, ki so prejeli 30 mg/m<sup>2</sup> (največ 50 mg) golimumaba subkutano vsake 4 tedne, dosegli mediane najnižje koncentracije golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja, ki so bile podobne v vseh starostnih skupinah in so bile prav tako podobne ali rahlo zvišane v primerjavi s koncentracijami pri odraslih bolnikih z RA, ki so prejeli 50 mg golimumaba vsake 4 tedne.

Modeliranje in simulacija populacijske farmakokinetike/farmakodinamike pri otrocih s pJIA sta potrdila zvezo med serumsko izpostavljenostjo golimumabu in klinično učinkovitostjo ter dokazujeta, da pri otrocih s pJIA, ki so težki najmanj 40 kg, režim odmerjanja 50 mg golimumaba vsake 4 tedne dosega podobne izpostavljenosti tistim, ki so se pokazale kot učinkovite pri odraslih.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije mutagenosti, študije plodnosti pri živalih in dolgoročne študije kancerogenosti z golimumabom niso bile opravljene.

V študiji plodnosti in splošne sposobnosti razmnoževanja pri miših je bilo ob uporabi analognega protitelesa, ki selektivno zavira funkcionalno aktivnost mišjega TNF $\alpha$ , število brejih miši zmanjšano. Ni znano, ali je bil ta izsledek posledica učinkov zdravila na samce in/ali na samice. V študiji vpliva na razvoj na miših z uporabo istega analognega protitelesa oziroma v študiji na opicah Cynomolgus z uporabo golimumaba ni bilo nobenih znakov toksičnosti zdravila za samice, embriotoksičnosti ali teratogenosti.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

sorbitol (E 420)  
histidin  
histidinijev klorid monohidrat  
polisorbat 80  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2 °C in 8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik ali napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Simponi se lahko shranjuje pri temperaturah do največ 25 °C za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti, natisnjene na škatli. Novi datum izteka roka uporabnosti je treba napisati na škatlo (do 30 dni od dne, ko se zdravilo vzame iz hladilnika).

Ko se zdravilo Simponi enkrat shranjuje na sobni temperaturi, se ga ne sme vrniti nazaj v hladilnik. Zdravilo Simponi je treba zavreči, če se ga ne uporabi znotraj 30 dni shranjevanja na sobni temperaturi.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

#### Simponi 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

0,5 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi (brizga iz stekla tipa 1) s pritrjeno iglo (iz nerjavečega jekla) in ščitnikom igle (iz gume, ki vsebuje lateks) v napolnjenem injekcijskem peresniku. Zdravilo Simponi je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 napolnjen injekcijski peresnik oziroma 3 (3 pakiranja po 1) napolnjene injekcijske peresnike.

#### Simponi 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,5 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi (brizga iz stekla tipa 1) s pritrjeno iglo (iz nerjavečega jekla) in ščitnikom igle (iz gume, ki vsebuje lateks). Zdravilo Simponi je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo oziroma 3 (3 pakiranja po 1) napolnjene injekcijske brizge.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

Zdravilo Simponi je na voljo v obliki napolnjenih injekcijskih peresnikov za enkratno uporabo, imenovanih SmartJect, ali v obliki napolnjenih injekcijskih brizg za enkratno uporabo. V vsakem pakiranju so navodila za uporabo, v katerih je podrobno opisana uporaba peresnika ali brizge. Ko bolnik vzame napolnjen injekcijski peresnik ali napolnjeno injekcijsko brizgo iz hladilnika, mora počakati 30 minut, preden si injicira zdravilo Simponi, da bosta peresnik oziroma brizga dosegla sobno temperaturo. Peresnika ali brizge se ne sme stresati.

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna ter brezbarvna do svetlo rumena in lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev beljakovin. Pri raztopinah, ki vsebujejo beljakovine, tak videz ni neobičajen. Zdravila Simponi se ne sme uporabiti, če je raztopina obarvana, motna ali vsebuje vidne tuje delce.

Obsežna navodila za pripravo in dajanje zdravila Simponi v napolnjenem injekcijskem peresniku ali napolnjeni injekcijski brizgi so podana v navodilu za uporabo.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/09/546/001 1 napolnjen injekcijski peresnik  
EU/1/09/546/002 3 napolnjeni injekcijski peresniki

EU/1/09/546/003 1 napolnjena injekcijska brizga  
EU/1/09/546/004 3 napolnjene injekcijske brizge

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 1. oktober 2009  
Datum zadnjega podaljšanja: 19. junij 2014

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.



## 1. IME ZDRAVILA

Simponi 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
Simponi 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Simponi 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
En 1 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 100 mg golimumaba\*.

Simponi 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
Ena 1 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 100 mg golimumaba\*.

\* Humano monoklonsko protitelo IgG1 $\kappa$ , ki ga izdelujejo v celični liniji mišjega hibridoma s pomočjo tehnologije rekombinantne DNA.

### Pomožna snov z znanim učinkom

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 41 mg sorbitola na 100 mg odmerka.

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 41 mg sorbitola na 100 mg odmerka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (injekcija), SmartJect

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (injekcija)

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do svetlo rumena.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Revmatoidni artritis (RA)

Zdravilo Simponi v kombinaciji z metotreksatom (MTX) je indicirano za:

- zdravljenje zmernega do hudega, aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, če je bil odziv na zdravljenje z antirevmatiki, ki vplivajo na potek bolezni (*disease-modifying anti-rheumatic drug* - DMARD), vključno z MTX, nezadosten;
- zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki predhodno niso bili zdravljeni z MTX.

Uporaba zdravila Simponi v kombinaciji z MTX je pokazala zmanjšanje hitrosti napredovanja okvare sklepov, kar so merili z rentgenskim slikanjem, in izboljšanje delovanja sklepov.

Za informacije glede indikacije poliartikularni juvenilni idiopatski artritis, prosimo, glejte SmPC za zdravilo Simponi 50 mg.

#### Psoriatični artritis (PsA)

Zdravilo Simponi, samo ali v kombinaciji z MTX, je indicirano za zdravljenje aktivnega in napredujočega psoriatičnega artritisa pri odraslih, pri katerih je bil odziv na prejšnje zdravljenje z DMARD nezadosten. Pokazalo se je, da zdravilo Simponi zmanjša hitrost napredovanja okvare

perifernih sklepov, kar so merili z rentgenskim slikanjem pri bolnikih s poliartikularnimi simetričnimi podtipi bolezni (glejte poglavje 5.1), in izboljša telesno funkcijo.

#### Aksialni spondiloarthritis

##### *Ankilozirajoči spondilitis (AS)*

Zdravilo Simponi je indicirano za zdravljenje hudega, aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, ki so se nezadovoljivo odzvali na običajno terapijo.

##### *Neradiografski aksialni spondiloarthritis (nr-aksialni SpA)*

Zdravilo Simponi je indicirano za zdravljenje odraslih s hudim aktivnim neradiografskim aksialnim spondiloartritisom z objektivnimi znaki vnetja, na katera kažeta zvišana vrednost C-reaktivnega proteina (CRP) in/ali magnetnoresonančno slikanje (MRI), ki se na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) niso ustrezno odzvali ali jih ne prenašajo.

#### Ulcerozni kolitis (UK)

Zdravilo Simponi je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki so se nezadostno odzvali na običajno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi in 6-merkaptopurinom (6-MP) ali azatioprinom (AZA), in tistih, ki takšnega zdravljenja ne prenesejo ali imajo zanj medicinske kontraindikacije.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje morajo uvesti in nadzorovati usposobljeni zdravniki, ki imajo izkušnje s področja diagnostike in zdravljenja revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, neradiografskega aksialnega spondiloartritisa ali ulceroznega kolitisa. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Simponi, morajo dobiti opozorilno kartico za bolnika.

#### Odmerjanje

##### *Revmatoidni artritis*

Zdravilo Simponi 50 mg dajemo enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.

Zdravilo Simponi uporabljamo skupaj z MTX.

##### *Psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis ali neradiografski aksialni spondiloarthritis*

Zdravilo Simponi 50 mg dajemo enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.

Za vse zgoraj navedene indikacije podatki, ki so na voljo, kažejo, da je klinični odziv običajno dosežen v 12 do 14 tednih zdravljenja (po 3 do 4 odmerkih). Pri bolnikih, pri katerih ni nobenih znakov koristnega učinka zdravljenja v tem času, pa je treba premisliti, ali je nadaljevanje terapije smiselno.

##### *Bolniki s telesno maso več kot 100 kg*

Za vse zgoraj navedene indikacije pri bolnikih z RA, PsA, AS ali nr-aksialnim SpA s telesno maso več kot 100 kg, ki niso dosegli zadovoljivega kliničnega odziva na zdravljenje po 3 do 4 odmerkih, je potrebno premisliti, ali bi bilo umestno povečanje odmerka golimumaba na 100 mg enkrat na mesec. Upoštevati je potrebno povečano tveganje za pojav določenih resnih neželenih učinkov pri odmerku 100 mg v primerjavi z odmerkom 50 mg (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, pri katerih ni nobenih znakov koristnega učinka zdravljenja niti po prejemu 3 do 4 dodatnih 100 mg odmerkov, pa je treba premisliti, ali je nadaljevanje zdravljenja sploh smiselno.

##### *Ulcerozni kolitis*

Bolniki s telesno maso manj kot 80 kg

Začetni odmerek zdravila Simponi je 200 mg, ki mu sledi 100 mg v 2. tednu. Bolniki z ustreznim odzivom morajo v 6. tednu ter nato vsake 4 tedne prejeti odmerek 50 mg. Za bolnike z nezadostnim odzivom je morda bolj koristno, da nadaljujejo s prejemanjem odmerka 100 mg v 6. tednu in nato vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1).

Bolniki s telesno maso 80 kg ali več  
Začetni odmerek zdravila Simponi je 200 mg, ki mu sledi 100 mg v 2. tednu, nato 100 mg vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1).

Med vzdrževalnim zdravljenjem je mogoče odmerke kortikosteroidov postopoma zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv ponavadi dosežen v 12 do 14 tednih zdravljenja (po 4 odmerkih). O nadaljevanju zdravljenja je treba premisliti pri bolnikih, pri katerih v tem obdobju ni opaznih terapevtskih koristi.

#### Izpuščeni odmerek

Če si bolnik pozabi injicirati zdravilo Simponi na načrtovani datum, si mora pozabljeni odmerek injicirati takoj, ko se spomni. Bolnikom je treba naročiti, naj si ne injicirajo dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Pri naslednjem odmerku je treba upoštevati naslednja navodila:

- če je bolnik zamudil z odmerkom manj kot 2 tedna, si mora injicirati pozabljeni odmerek in ohraniti prvotni režim odmerjanja.
- če je bolnik zamudil z odmerkom več kot 2 tedna, si mora injicirati pozabljeni odmerek in od datuma te injekcije naprej uvesti nov režim odmerjanja.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Starejši (≥ 65 let)*

Pri starejših ni potrebna prilagoditev odmerka.

##### *Okvara ledvic in jeter*

Zdravilo Simponi pri teh populacijah bolnikov ni bilo raziskano. Priporočil za odmerjanje ni mogoče podati.

##### *Pediatrična populacija*

Uporaba zdravila Simponi 100 mg ni priporočljiva za otroke, mlajše od 18 let.

#### Način uporabe

Zdravilo Simponi je namenjeno za subkutano uporabo. Po ustreznem usposabljanju o tehniki subkutanega injiciranja, si lahko bolniki zdravilo injicirajo sami, če njihov zdravnik presodi, da je to primerno, po potrebi tudi pod zdravniškim nadzorom. Bolnikom je treba naročiti, naj si injicirajo celotno količino zdravila Simponi v skladu z obsežnimi navodili za uporabo, ki so na voljo v navodilu za uporabo. Če je potrebnih več injekcij, jih je treba dati na različna mesta na telesu.

Za navodila glede injiciranja glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna tuberkuloza (TB) ali druge hude okužbe, kot je sepsa, ter oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno ali hudo srčno popuščanje (razredov III/IV po klasifikaciji NYHA) (glejte poglavje 4.4).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### Okužbe

Bolnike je treba pred, med in po zdravljenju z golimumabom natančno spremljati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko izločanje golimumaba iz telesa traja do 5 mesecev, je treba v tem času bolnika še naprej spremljati. Če se pri bolniku pojavi resna okužba ali sepsa, bolnik golimumaba ne sme več prejemati (glejte poglavje 4.3).

Golimumaba se ne sme dajati bolnikom s klinično pomembno aktivno okužbo. Pri odločanju glede uporabe golimumaba pri bolnikih s kronično okužbo ali ponavljajočimi se okužbami v anamnezi je potrebna previdnost. Bolnike je treba ustrezno poučiti o potencialnih dejavnikih tveganja za okužbe ter o izogibanju izpostavljenosti le-tem.

Bolniki, ki jemljejo zaviralce TNF, so bolj občutljivi za resne okužbe.

Pri bolnikih, ki so prejeli golimumab, so poročali o bakterijskih okužbah (vključno s sepsa in pljučnico), mikobakterijskih okužbah (vključno s TB), invazivnih glivnih okužbah in oportunističnih okužbah, vključno s smrtnimi primeri. Nekatere od teh resnih okužb so se pojavile pri bolnikih na sočasni imunosupresivni terapiji, ki poleg osnovne bolezni prav tako lahko prispeva k povečani občutljivosti za okužbe. Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z golimumabom pojavi nova okužba, je treba natančno spremljati in pri njih opraviti vse diagnostične preiskave. Če se pri bolniku pojavita nova resna okužba ali sepsa, je treba uporabo golimumaba prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protiglivno terapijo, dokler okužba ni obvladana.

Pri bolnikih, ki so bivali v krajih ali potovali v kraje, kjer so invazivne glivne okužbe, kot so histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza, endemske, je treba pred uvedbo zdravljenja z golimumabom skrbno pretehtati koristi in tveganja zdravljenja s tem zdravilom. Pri bolnikih s tveganjem, ki so zdravljeni z golimumabom, je treba v primeru pojava resne sistemske bolezni posumiti na invazivno glivno okužbo. Če je mogoče, se je pri teh bolnikih treba o diagnozi in empiričnem protiglivnem zdravljenju posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov z invazivnimi glivnimi okužbami.

### Tuberkuloza

Pri bolnikih, ki so prejeli golimumab, so poročali o pojavu tuberkuloze. Poudariti je treba, da je bila v večini teh poročil tuberkuloza izven pljuč in je nastopila bodisi v obliki lokalne ali diseminirane bolezni.

Pred začetkom zdravljenja z golimumabom je treba pri vseh bolnikih oceniti, ali imajo morda aktivno oziroma neaktivno ("latentno") tuberkulozo. Ta ocena mora vključevati podrobno zdravstveno anamnezo z osebno anamnezo glede tuberkuloze ali morebitnih predhodnih stikov s tuberkulozo in predhodnim in/ali sedanjim imunosupresivnim zdravljenjem. Pri vseh bolnikih je treba opraviti ustrezne presejalne teste, npr. tuberkulinski kožni test ali krvno preiskavo ter slikanje prsnega koša (v skladu z lokalnimi priporočili). Priporočljivo je, da se izvedba teh preiskav vpiše na opozorilno kartico za bolnika. Zdravnike, ki predpisujejo zdravilo, opozarjamo na tveganje za lažno negativne izvide tuberkulinskega kožnega testa zlasti pri bolnikih, ki so hudo bolni ali imajo oslabljen imunski sistem.

V primeru diagnoze aktivne tuberkuloze se zdravljenja z golimumabom ne sme uvesti (glejte poglavje 4.3).

V primeru suma na latentno tuberkulozo se je treba posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem tuberkuloze. V vseh spodaj opisanih primerih je treba zelo skrbno pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem zdravljenja z golimumabom.

V primeru diagnoze neaktivne ("latentne") tuberkuloze je pred uvedbo golimumaba potrebno začeti zdravljenje latentne tuberkuloze s protituberkulozno terapijo, ter v skladu z lokalnimi priporočili.

Pri bolnikih, ki imajo več dejavnikov tveganja oziroma pomembne dejavnike tveganja za tuberkulozo in negativen test na latentno tuberkulozo, je treba pred uvedbo zdravljenja z golimumabom premisliti o uvedbi protituberkulozne terapije. Tudi pri tistih bolnikih, ki so imeli v preteklosti latentno ali

aktivno tuberkulozo in pri katerih ni mogoče potrditi ustreznega zdravljenja, je treba pred uvedbo zdravljenja z golimumabom premisliti o uporabi protituberkulozne terapije.

Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom med ali po zdravljenju latentne tuberkuloze, so se pojavili primeri aktivne tuberkuloze. Bolnike, ki prejemajo golimumab, vključno z bolniki z negativnimi testi za latentno tuberkulozo, z bolniki, ki se zdravijo za latentno tuberkulozo, ali z bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni za okužbo s tuberkulozo, je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov aktivne tuberkuloze.

Vse bolnike je treba opozoriti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se med ali po zdravljenju z golimumabom pojavijo znaki/simptomi, ki kažejo na tuberkulozo (npr. dolgotrajen kašelj, hujšanje/izguba telesne mase, nekoliko zvišana telesna temperatura).

#### Reaktivacija virusa hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, vključno z golimumabom, in so kronični prenašalci tega virusa (t.j. imajo pozitiven izvid na njegov površinski antigen), je nastopila reaktivacija hepatitisa B. V nekaterih primerih je prišlo tudi do smrtnega izida.

Pred začetkom zdravljenja z golimumabom je treba bolnike testirati na okužbo z virusom hepatitisa B (HBV). Pri tistih bolnikih, ki imajo pozitiven izvid na okužbo z virusom HBV, je priporočljiv posvet z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hepatitisa B.

Prenašalce virusa HBV, ki potrebujejo zdravljenje z golimumabom, je treba ves čas zdravljenja in še nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja skrbno spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. Na voljo ni dovolj podatkov o zdravljenju bolnikov, ki so prenašalci HBV, s protivirusno terapijo ob zdravljenju z antagonistom TNF za preprečevanje reaktivacije HBV. Pri bolnikih, pri katerih pride do reaktivacije HBV, je treba golimumab ukiniti in jim uvesti učinkovito protivirusno terapijo ob ustreznem podpornem zdravljenju.

#### Malignomi in limfoproliferativne bolezni

Morebitna vloga zdravljenja z zaviralci TNF pri nastanku malignih bolezni ni znana. Na osnovi sedanjega znanja ni mogoče izključiti morebitnega tveganja za nastanek limfomov, levkemije ali drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, zato je pri premisleku o uvedbi zdravljenja z zaviralci TNF pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti malignom, oziroma pri premisleku glede nadaljevanja zdravljenja pri tistih bolnikih, ki se jim pojavi malignom, potrebna previdnost.

#### *Malignomi pri pediatričnih bolnikih*

Pri otrocih, mladostnikih in mlajših odraslih (do 22 leta starosti), ki so se zdravili z zaviralci TNF (začetek zdravljenja je bil pri starosti  $\leq 18$  let), so v času trženja zdravila poročali o pojavu malignomov, od katerih so bili nekateri smrtni. Približno v polovici primerov je šlo za limfome, drugi primeri pa so zadevali več različnih malignomov, med drugim tudi redke malignome, običajno povezane z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, ki se zdravijo z zaviralci TNF, ni mogoče izključiti tveganja za nastanek malignomov.

#### *Limfom in levkemija*

V nadzorovanem delu kliničnih preskušanj z vsemi zaviralci TNF, vključno z golimumabom, so opazili več primerov limfoma pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, kot pri tistih iz kontrolne skupine. V kliničnih preskušanjih faze IIb in faze III z zdravilom Simponi pri bolnikih z revmatoidnim artritismom (RA), psoriatičnim artritismom (PsA) in ankilozirajočim spondilitisom (AS) je bila incidenca limfoma pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, večja od pričakovane incidence za splošno populacijo. Pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, so poročali o primerih levkemije. Pri bolnikih z revmatoidnim artritismom in dolgotrajno, močno aktivno vnetno boleznijo, je osnovno tveganje za limfom in levkemijo povečano, kar dodatno zaplete oceno tveganja.

Pri bolnikih, zdravljenih z drugimi zaviralci TNF, so v času trženja poročali o redkih primerih hepatospleničnega T-celičnega limfoma (HSTCL) (glejte poglavje 4.8). Ta redka vrsta T-celičnega limfoma poteka zelo agresivno in se po navadi konča s smrtnim izidom. Večina primerov se je

pojavi pri mladostnikih in mladih odraslih moškega spola, od katerih so skoraj vsi sočasno prejeli azatioprin (AZA) ali 6-merkaptopurin (6-MP) za zdravljenje vnetne črevesne bolezni. Možno tveganje kombinirane uporabe AZA ali 6-MP in golimumaba je treba skrbno pretehtati. Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci TNF, ni mogoče izključiti tveganja za nastanek hepatospleničnega T-celičnega limfoma.

#### *Drugi malignomi razen limfoma*

V nadzorovanem delu kliničnih preskušanj faze IIb in faze III z zdravilom Simponi pri bolnikih z RA, PsA, AS in ulceroznim kolitisom (UK) je bila incidenca nelimfomskih malignomov (z izjemo nemelanomskega kožnega raka) pri skupini, ki je prejela golimumab, podobna kot pri kontrolnih skupinah.

#### *Displazija/karcinom kolona*

Ni znano, ali zdravljenje z golimumabom vpliva na tveganje za nastanek displazije ali raka kolona. Vse bolnike z ulceroznim kolitisom, ki imajo večje tveganje za displazijo ali karcinom kolona (npr. bolnike z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom ali primarnim sklerozirajočim holangitisom) ali imajo anamnezo displazije ali karcinoma kolona, je treba pred zdravljenjem in med potekom bolezni v rednih intervalih spremljati glede displazije. To mora vključevati kolonoskopijo in biopsije v skladu z lokalnimi priporočili. Pri bolnikih z novo diagnosticirano displazijo, zdravljenih z golimumabom, je treba skrbno pregledati tveganja in koristi za posameznega bolnika in razmisliti, ali naj se zdravljenje nadaljuje.

V eksploratornem kliničnem preskušanju za oceno uporabe golimumaba pri bolnikih s hudo trdovratno astmo so pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, poročali o večjem številu malignomov kot pri tistih iz kontrolne skupine (glejte poglavje 4.8). Pomen tega izsledka ni znan.

V eksploratornem kliničnem preskušanju za oceno uporabe drugega zaviralca TNF, infliksimaba, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) so poročali o večjem številu malignomov, večinoma v predelu pljuč ter glave in vratu, pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z infliksimabom, v primerjavi s tistimi iz kontrolne skupine. Vsi ti bolniki so imeli v anamnezi strastno kajenje. To pomeni, da je potrebna previdnost pri uporabi katerega koli antagonista TNF pri bolnikih s KOPB in pri tistih, ki imajo povečano tveganje za nastanek malignoma, ker veliko kadijo.

#### *Kožni raki*

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, vključno z golimumabom, so poročali o melanomu in karcinomu Merklvih celic (glejte poglavje 4.8). Periodično pregledovanje kože se priporoča za vse bolnike, predvsem pa za tiste z dejavniki tveganja za kožnega raka.

#### Kongestivno srčno popuščanje (*congestive heart failure - CHF*)

Pri uporabi zaviralcev TNF, vključno z golimumabom, so poročali o primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja (CHF) in primerih novonastalega CHF. Nekateri primeri so se končali s smrtnim izidom. V kliničnem preskušanju z drugim antagonistom TNF so opazili poslabšanje CHF in povečano umrljivost zaradi CHF. Golimumaba niso proučevali pri bolnikih s CHF. Golimumab je treba pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razreda I ali II po klasifikaciji NYHA) previdno uporabljati. Bolnike je treba skrbno spremljati in pri tistih, ki se jim na novo pojavijo znaki srčnega popuščanja oziroma se ti poslabšajo, golimumab ukiniti (glejte poglavje 4.3).

#### Nevrološki dogodki

Uporaba zaviralcev TNF, vključno z golimumabom, je bila povezana s primeri novonastalih kliničnih simptomov in/ali rentgenskih znakov demielinizirajočih bolezni osrednjega živčevja, vključno z multiplo sklerozo ali s poslabšanjem teh znakov in simptomov in perifernimi motnjami demielinizacije. Pri bolnikih, ki so imeli že pred zdravljenjem demielinizirajočo bolezen oziroma se jim je ta pojavila pred kratkim, je treba pred uvedbo zdravljenja z golimumabom skrbno pretehtati koristi in tveganja zdravljenja z zaviralci TNF. Če se te motnje pojavijo, je treba premisliti o prekinitvi zdravljenja z golimumabom (glejte poglavje 4.8).

### Kirurški posegi

Izkušnje glede varnosti zdravljenja z golimumabom pri bolnikih, ki so imeli kirurški poseg, vključno z artroplastiko, so omejene. Če je pri bolniku načrtovan kirurški poseg, je treba upoštevati dolgo razpolovno dobo zdravila. Bolnike, ki potrebujejo kirurški poseg med zdravljenjem z golimumabom, je treba skrbno spremljati glede morebitnih okužb ter sprejeti ustrezne ukrepe.

### Imunosupresija

Obstaja možnost, da bodo zaviralci TNF, vključno z golimumabom, vplivali na obrambo osebe proti okužbam in malignim boleznim, saj je TNF mediator vnetja in spremeni celični imunski odziv.

### Avtoimunski procesi

Relativno pomanjkanje TNF $\alpha$ , ki ga povzroči zdravljenje z zaviralci TNF, lahko vodi do sprožitve avtoimunskega procesa. Če se po zdravljenju z golimumabom pri bolniku pojavijo simptomi, ki kažejo na lupusu podoben sindrom, in ima bolnik pozitiven izvid za protitelesa proti dvojni vijačnici DNA, je treba zdravljenje z golimumabom ukiniti (glejte poglavje 4.8).

### Hematološki neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, vključno z golimumabom, so poročali o pojavu pancitopenije, levkopenije, nevtropenije, agranulocitoze, aplastične anemije in trombocitopenije. Vsem bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na pojav krvne diskrazije (npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve in bledica). Pri bolnikih s potrjenimi znatnimi hematološkimi motnjami je treba premisliti o ukinitvi zdravljenja z golimumabom.

### Sočasna uporaba antagonistov TNF in anakinre

V kliničnih študijah so pri sočasni uporabi anakinre in drugega zaviralca TNF, t.j. etanercepta, opazili resne okužbe in nevtropenijo, brez dodatne klinične koristi. Zaradi narave neželenih učinkov, ki so jih opazili pri tej kombinirani terapiji, lahko pride do podobne toksičnosti tudi pri uporabi kombinacije anakinre in drugih zaviralcev TNF, zato kombiniranje golimumaba in anakinre ni priporočljivo.

### Sočasna uporaba antagonistov TNF in abatacepta

V kliničnih študijah je bila sočasna uporaba antagonistov TNF in abatacepta v primerjavi z uporabo samih antagonistov TNF povezana s povečanim tveganjem za okužbe, vključno z resnimi okužbami, brez dodatne klinične koristi. Kombiniranje golimumaba in abatacepta ni priporočljivo.

### Sočasna uporaba z drugimi biološkimi zdravili

Na voljo ni zadostnih podatkov o sočasni uporabi golimumaba z drugimi biološkimi zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje enakih bolezni, kot jih zdravimo z golimumabom. Sočasna uporaba golimumaba s temi biološkimi zdravili ni priporočljiva zaradi možnosti povečanega tveganja za okužbe in drugih potencialnih farmakoloških interakcij.

### Prehod med posameznimi biološkimi antirevmatiki, ki vplivajo na potek bolezni (DMARD - *disease-modifying antirheumatic drugs*)

Pri prehodu z enega biološkega zdravila na drugega je potrebna previdnost, bolnike pa je treba še naprej spremljati, ker se zaradi prekrivanja biološke učinkovitosti lahko še poveča tveganje za neželene učinke, vključno z okužbami.

### Cepljenja/povzročitelji okužb v terapevtske namene

Bolniki, zdravljeni z golimumabom, so lahko sočasno cepljeni, vendar ne z živimi cepivi (glejte poglavji 4.5 in 4.6). Pri bolnikih, ki prejema anti-TNF terapijo, je na voljo malo podatkov o odzivu na cepljenje z živimi cepivi ali o sekundarnem prenosu okužbe, povzročene z živimi cepivi. Uporaba živih cepiv bi lahko povzročila klinične okužbe, vključno z razsejanimi okužbami.

Uporaba povzročiteljev okužb, kot so žive oslABLJENE bakterije (npr. instilacija BCG v mehur za zdravljenje raka), v druge terapevtske namene bi lahko povzročila klinične okužbe, vključno z razsejanimi okužbami, zato se priporoča, da se jih ne daje sočasno z golimumabom.

### Alergijske reakcije

V okviru izkušenj v obdobju trženja so poročali o resnih sistemskih preobčutljivostnih reakcijah (vključno z anafilaktično reakcijo) po uporabi golimumaba. Nekatere od teh reakcij so nastopile že po prvi uporabi golimumaba. Če se pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna alergijska reakcija, je treba golimumab nemudoma ukiniti in uvesti ustrezno drugo terapijo.

### *Občutljivost za lateks*

Ščitnik igle na napolnjenem injekcijskem peresniku ali napolnjeni injekcijski brizgi je izdelan iz suhe naravne gume, ki vsebuje lateks, in lahko povzroča alergijske reakcije pri posameznikih, ki so občutljivi za lateks.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starejši (≥ 65 let)*

V študijah faze III pri bolnikih z RA, PsA, AS in UK na splošno niso opazili nobenih razlik v neželenih učinkih (NU), resnih neželenih učinkih (RNU) in resnih okužbah pri bolnikih, starih 65 let ali več, ki so prejeli golimumab, v primerjavi z mlajšimi bolniki. Pri starejših je potrebna previdnost pri zdravljenju, še posebej glede pojava okužb. V študiji nr-aksialnega SpA ni bilo bolnikov, starih 45 let ali več.

#### *Okvara ledvic in jeter*

Specifičnih študij golimumaba pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter niso izvedli. Golimumab je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo okvarjeno delovanje jeter (glejte poglavje 4.2).

### Pomožne snovi

Zdravilo Simponi vsebuje sorbitol (E420). Pri bolnikih z redko dedno intoleranco za fruktozo je treba upoštevati aditivni učinek sočasno prejetih zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), ter zaužito količino sorbitola (ali fruktoze) (glejte poglavje 2).

### Možnost napak pri zdravljenju

Zdravilo Simponi ima dovoljenje za promet v jakostih 50 mg in 100 mg za subkutano uporabo. Za aplikacijo pravilnega odmerka je pomembno, da uporabite pravo jakost, kot je navedeno v poglavju o odmerjanju (glejte poglavje 4.2). Previdnost je potrebna pri izbiri prave jakosti, da bolniki ne dobijo premajhnega ali prevelikega odmerka.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

### Sočasna uporaba z drugimi biološkimi zdravili

Kombiniranje golimumaba z drugimi biološkimi zdravili za zdravljenje enakih bolezni, kot jih zdravimo z golimumabom, vključno z anakinro in abataceptom, ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4).

### Živa cepiva/povzročitelji okužb v terapevtske namene

Živih cepiv se ne sme dajati sočasno z golimumabom (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Povzročiteljev okužb v terapevtske namene se ne sme dajati sočasno z golimumabom (glejte poglavje 4.4).

### Metotreksat

Čeprav sočasna uporaba MTX vodi do večjih najnižjih koncentracij golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z RA, PsA ali AS, podatki, ki so na voljo, ne kažejo potrebe po prilagoditvi odmerka, bodisi pri golimumabu ali pri MTX (glejte poglavje 5.2).



## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati ustrezno kontracepcijo za preprečevanje nosečnosti, in sicer še vsaj 6 mesecev po zadnjem zdravljenju z golimumabom.

### Nosečnost

Obstaja manjša količina (približno 400) prospektivno zbranih podatkov o izpostavljenosti golimumabu med nosečnostjo, ki se je končala z rojstvom živorojenega otroka z znanimi izidi, vključno z 220 primeri izpostavljenosti golimumabu v prvem trimesečju nosečnosti. V severnoevropski populacijski študiji, ki je vključevala 131 nosečnosti (in 134 dojenčkov), je bilo po *in utero* izpostavljenosti zdravilu Simponi 6/134 (4,5 %) dogodkov večjih prirojenih anomalij v primerjavi s 599/10 823 (5,5 %) dogodkov po izpostavljenosti nebiološkemu sistemskemu zdravljenju, ter 4,6 % dogodkov v primerjavi s študijo splošne populacije. Razmerja obetov, prilagojena za moteče dejavnike, so bila OR 0,79 (95 % IZ 0,35-1,81) za zdravilo Simponi v primerjavi z nebiološkim sistemskim zdravljenjem oziroma OR 0,95 (95 % IZ 0,42-2,16) za zdravilo Simponi v primerjavi s splošno populacijo.

Ker je golimumab zaviralec TNF, bi lahko njegova uporaba v času nosečnosti vplivala na normalen imunski odziv pri novorojenčku. Študije pri živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka ali ploda, porod ali poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3). Razpoložljivih kliničnih izkušenj je malo. Golimumab se sme med nosečnostjo uporabljati le, če je nujno potrebno.

Golimumab prehaja skozi placento. V serumu dojenčka matere, ki je bila v času nosečnosti zdravljena z monoklonskimi protitelesi, ki zavirajo TNF, so še 6 mesecev zaznavali navzočnost teh protiteles. Posledično lahko pri teh dojenčkih obstaja večje tveganje za okužbe. Dajanje živih cepiv dojenčkom, ki so bili izpostavljeni golimumabu *in utero*, ni priporočljivo še 6 mesecev po zadnji injekciji golimumaba, ki jo je mati prejela v času nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

### Dojenje

Ni znano, ali se golimumab izloča v materino mleko pri človeku in ali se po zaužitju absorbira v sistemski krvni obtok. Pokazalo se je, da golimumab pri opicah prehaja v materino mleko, in ker se tudi humani imunoglobulini izločajo v materino mleko, ženske med zdravljenjem z golimumabom in še najmanj 6 mesecev po njem ne smejo dojiti.

### Plodnost

Študije vpliva golimumaba na plodnost pri živalih niso bile opravljene. Študija vpliva na plodnost pri miših z uporabo analognega protitelesa, ki selektivno zavira funkcionalno delovanje mišjega TNF $\alpha$ , ni pokazala nobenih pomembnih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Simponi ima majhen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med uporabo zdravila Simponi se lahko vseeno pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

## 4.8 Neželene učinki

### Povzetek varnostnega profila zdravila

V kontroliranem obdobju ključnih preskušanj pri bolnikih z RA, PsA, AS, nr-aksialnim SpA in UK je bil najpogostejši neželeni učinek zdravila okužba zgornjih dihal, ki se je pojavila pri 12,6 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, v primerjavi z 11,0 % bolnikov iz kontrolne skupine. Med najresnejše neželene učinke zdravila, o katerih so poročali pri golimumabu, sodijo resne okužbe (vključno s sepsa, pljučnico, TB, invazivnimi glivnimi in oportunističnimi okužbami), motnje demielinizacije, reaktivacija okužbe s HBV, kongestivno srčno popuščanje, avtoimunski procesi (lupusu podoben sindrom), hematološke reakcije, resna sistemska preobčutljivost (vključno z anafilaktično reakcijo), vaskulitis, limfom in levkemija (glejte poglavje 4.4).

### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah in pri uporabi golimumaba v obdobju trženja po vsem svetu, so navedeni v Preglednici 1. Neželeni učinki za navedene organske sisteme so podani po posameznih kategorijah pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

#### **Preglednica 1 Seznam neželenih učinkov v preglednici**

Infekcijske in parazitske bolezni	Zelo pogosti: okužbe zgornjih dihal (nazofaringitis, faringitis, laringitis in rinitis)
	Pogosti: bakterijske okužbe (npr. celulitis), okužba spodnjih dihal (npr. pljučnica), virusne okužbe (npr. gripa in herpes), bronhitis, sinusitis, površinske glivične okužbe, absces
	Občasni: sepsa, vključno s septičnim šokom, pielonefritis
	Redki: tuberkuloza, oportunistične okužbe (npr. invazivne glivne okužbe [histoplazmoza, kokcidioidomikoza, pnevmocitoza], bakterijske, atipične mikobakterijske okužbe ter okužbe s protozoji), reaktivacija hepatitisa B, bakterijski artritis, infekcijski bursitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe	Občasni: novotvorbe (npr. kožni rak, ploščatocelični karcinom in melanocitni nevus)
	Redki: limfom, levkemija, melanom, karcinom Merklvih celic
	Neznana pogostnost: hepatosplenični T-celični limfom*, Kaposijev sarkom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti: levkopenija (vključno z nevtropenijo), anemija
	Občasni: trombocitopenija, pancitopenija
	Redki: aplastična anemija, agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema	Pogosti: alergijske reakcije (bronhospazem, preobčutljivost, urtikarija), pozitiven izvid na avtoprotitelesa
	Redki: resne sistemske preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaktično reakcijo), vaskulitis (sistemski), sarkoidoza
Bolezni endokrinega sistema	Občasni: bolezni ščitnice (npr. hipotiroza, hipertiroza in golša)
Presnovne in prehranske motnje	Občasni: zvečana vrednost glukoze v krvi, zvečana vrednost lipidov
Psihiatrične motnje	Pogosti: depresija, nespečnost
Bolezni živčevja	Pogosti: omotica, glavobol, parestezija
	Občasni: motnje ravnotežja
	Redki: motnje demielinizacije (centralne in periferne), disgevizija
Očesne bolezni	Občasni: motnje vida (npr. zamegljen vid in zmanjšana ostrina vida), konjunktivitis, očesne alergije (na primer pruritus in draženje)
Srčne bolezni	Občasni: aritmija, ishemična bolezen koronarnih arterij
	Redki: kongestivno srčno popuščanje (novonastalo ali poslabšanje obstoječega)

Žilne bolezni	Pogosti: hipertenzija Občasni: tromboza (npr. globoka venska tromboza in aortna tromboza), vročinski oblivi Redki: Raynaudov fenomen
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti: astma in sorodni simptomi (npr. piskanje v pljučih in hiperaktivnost bronhijev) Občasni: intersticijska pljučna bolezen
Bolezni prebavil	Pogosti: dispepsija, bolečine v prebavilih in trebuhu, navzea, vnetne bolezni prebavil (npr. gastritis in kolitis), stomatitis Občasni: zaprtost, gastro-ezofagealna refluksna bolezen
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti: zvišana vrednost alaninaminotransferaze, zvišana vrednost aspartataminotransferaze Občasni: holelitiaza, jetrne bolezni
Bolezni kože in podkožja	Pogosti: pruritus, izpuščaj, alopecija, dermatitis Občasni: bulozne kožne reakcije, psoriaza (novonastala ali poslabšanje že obstoječe psorizacije, palmarno/plantarna in pustulozna), urtikarija Redki: lihenoidne reakcije, luščenje kože, vaskulitis (kožni) Neznana pogostnost: poslabšanje simptomov dermatomiozitisa
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Redki: lupusu podoben sindrom
Bolezni sečil	Redki: bolezni sečnega mehurja, bolezni ledvic
Motnje reprodukcije in dojk	Občasni: bolezni dojk, menstrualne motnje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti: zvišana telesna temperatura, astenija, reakcija na mestu injiciranja (npr. eritem na mestu injiciranja, urtikarija, zatrdlina, bolečina, podplutba, pruritus, draženje in parestezija), tiščanje v prsnem košu Redki: slabše celjenje
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	Pogosti: zlomi kosti

\* Opaženo pri drugih zaviralcih TNF.

V tem poglavju je mediano trajanje spremljanja bolnikov (približno 4 leta) na splošno predstavljeno za vse načine uporabe golimumaba. Kjer je uporaba golimumaba opredeljena z odmerkom, je mediano trajanje spremljanja bolnikov spremenljivo (približno 2 leti za odmerek 50 mg in približno 3 leta za odmerek 100 mg), saj so bolniki morda prehajali med odmerki.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Okužbe*

V kontroliranem obdobju ključnih preskušanj je bil najpogostejši neželeni učinek okužba zgornjih dihal, ki se je pojavil pri 12,6 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom (incidenca na 100 preiskovanec-let: 60,8; 95 % IZ: 55,0, 67,1) v primerjavi z 11,0 % bolnikov iz kontrolne skupine (incidenca na 100 preiskovanec-let: 54,5; 95 % IZ: 46,1, 64,0). V kontroliranih in nekontroliranih

delih študij z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 4 leta je bila incidenca okužb zgornjih dihal na 100 preiskovanec-let 34,9 dogodka; 95 % IZ: 33,8, 36,0 za bolnike, zdravljene z golimumabom.

V kontroliranem obdobju ključnih preskušanj so opazili okužbe pri 23,0 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom (incidenca na 100 preiskovanec-let: 132,0; 95 % IZ: 123,3, 141,1), v primerjavi z 20,2 % bolnikov iz kontrolne skupine (incidenca na 100 preiskovanec-let: 122,3; 95 % IZ: 109,5, 136,2). V kontroliranih in nekontroliranih delih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 4 leta je bila incidenca okužb na 100 preiskovanec-let 81,1 dogodka; 95 % IZ: 79,5, 82,8 za bolnike, zdravljene z golimumabom.

V kontroliranem obdobju preskušanj pri bolnikih z RA, PsA, AS in nr-aksialnim SpA so opazili resne okužbe pri 1,2 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in pri 1,2 % bolnikov, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Incidenca resnih okužb na 100 preiskovanec-let spremljanja je bila v kontroliranem obdobju preskušanj pri bolnikih z RA, PsA, AS in nr-aksialnim SpA 7,3; 95 % IZ: 4,6, 11,1 za skupino, ki je prejela golimumab v odmerku 100 mg, 2,9; 95 % IZ: 1,2, 6,0 za skupino, ki je prejela golimumab v odmerku 50 mg, in 3,6; 95 % IZ: 1,5, 7,0 za skupino, ki je prejela placebo. V kontroliranem obdobju preskušanj indukcije z golimumabom pri bolnikih z UK so se resne okužbe pojavile pri 0,8 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, v primerjavi z 1,5 % bolnikov iz kontrolnih skupin. Resne okužbe, ki so jih opazili pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, so vključevale tuberkulozo, bakterijske okužbe, vključno s sepsa in pljučnico, invazivne glivne in ostale oportunistične okužbe. Nekatere od njih so bile smrtne. V kontroliranih in nekontroliranih delih ključnih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov do 3 let je bila incidenca resnih okužb, vključno z oportunističnimi okužbami in tuberkulozo, večja med bolniki, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, kot med tistimi, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg. Incidenca vseh resnih okužb na 100 preiskovanec-let je bila 4,1; 95 % IZ: 3,6, 4,5, pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, in 2,5; 95 % IZ: 2,0, 3,1, pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg.

### *Malignomi*

#### Limfom

Incidenca limfoma je bila v ključnih preskušanjih pri bolnikih zdravljenih z golimumabom večja od pričakovane za splošno populacijo. V kontroliranih in nekontroliranih delih teh preskušanj z medianim trajanjem spremljanja do 3 let, so opazili večjo incidenco limfoma med bolniki, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, kot med bolniki, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg. Diagnozo limfoma so postavili pri 11 preiskovancih (pri 1 iz skupine, ki je prejela golimumab v odmerku 50 mg, in pri 10 iz skupine, ki je prejela golimumab v odmerku 100 mg). Incidenca (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja je bila 0,03 dogodka (0,00, 0,15) za zdravljenje s 50 mg golimumaba, 0,13 dogodka (0,06, 0,24) za zdravljenje s 100 mg golimumaba in 0,00 dogodka (0,00, 0,57) za placebo. Večina limfomov se je pojavila v študiji GO-AFTER, v katero so bili vključeni bolniki, ki so bili že prej izpostavljeni zdravilom proti TNF in pri katerih je bilo trajanje bolezni daljše in je bila le-ta bolj odporna na zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

#### Drugi malignomi razen limfoma

V kontroliranih obdobjih ključnih preskušanj in v času približno 4-letnega spremljanja bolnikov je bila incidenca nelimfomskih malignomov (z izjemo nemelanomskega kožnega raka) pri skupini, ki je prejela golimumab, podobna kot pri kontrolnih skupinah. V približno 4 letih spremljanja je bila incidenca nelimfomskih malignih bolezni (z izjemo nemelanomskega kožnega raka) podobna kot v splošni populaciji.

V kontroliranih in nekontroliranih obdobjih ključnih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov do 3 let so diagnozo nemelanomskega kožnega raka postavili pri 5 preiskovancih, ki so prejeli placebo, 10 preiskovancih, zdravljenih s 50 mg golimumaba, in 31 preiskovancih, zdravljenih s 100 mg golimumaba z naslednjima incidencama (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja: 0,36 (0,26, 0,49) skupno za golimumab in 0,87 (0,28, 2,04) za placebo.

V kontroliranih in nekontroliranih obdobjih ključnih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov do 3 let so diagnozo drugih malignomov poleg melanoma, nemelanomskega kožnega raka in

limfoma postavili pri 5 preiskovancih, ki so prejeli placebo, 21 preiskovancih, zdravljenih s 50 mg golimumaba, in 34 preiskovancih, zdravljenih s 100 mg golimumaba z naslednjima incidencama (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja: 0,48 (0,36, 0,62) skupno za golimumab in 0,87 (0,28, 2,04) za placebo (glejte poglavje 4.4).

#### *Prijavljeni primeri v kliničnih študijah pri bolnikih z astmo*

V eksploratorni klinični študiji so bolniki s hudo persistentno astmo subkutano prejeli uvajalni odmerek golimumaba (150 % določenega terapevtskega odmerka) v tednu 0, potem pa so subkutano prejeli 200 mg golimumaba, 100 mg golimumaba ali 50 mg golimumaba na vsake 4 tedne, do 52. tedna. Poročali so o osmih malignomih v skupinah, zdravljenih z golimumabom (n = 230), in nobenem v skupini, ki je prejela placebo (n = 79). O limfomu so poročali pri 1 bolniku, o nemelanomskem kožnem raku pri 2 bolnikih in o drugih malignomih pri 5 bolnikih. Pri tem niso opazili, da bi se določena vrsta malignoma pojavljala bolj pogosto.

Med s placebom kontroliranim delom te študije je bila incidenca (95 % IZ) vseh malignomov na 100 preiskovanec-let spremljanja v skupini, ki je prejela golimumab, 3,19 (1,38, 6,28). V tej študiji je bila incidenca (95 % IZ) limfoma na 100 preiskovanec-let spremljanja v skupini, ki je prejela golimumab, 0,40 (0,01, 2,20), medtem ko je za nemelanomske vrste kožnega raka znašala 0,79 (0,10, 2,86) in 1,99 (0,64, 4,63) za druge malignome. Pri preiskovancih, ki so prejeli placebo, pa je bila incidenca (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja teh malignomov 0,00 (0,00, 2,94). Pomen tega izsledka ni znan.

#### *Nevrološki dogodki*

V kontroliranih in nekontroliranih obdobjih ključnih preskušanj z medianim trajanjem spremljanja bolnikov do 3 let so opazili večjo incidenco demielinizirajočih bolezni pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, kot pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg (glejte poglavje 4.4).

#### *Zvišanje jetrnih encimov*

V kontroliranih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in PsA se je pojavilo blago zvišanje vrednosti ALT ( $> 1$  in  $< 3$  x zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN)), in sicer v podobnih odstotkih pri bolnikih iz skupine, ki je prejela golimumab, kot pri tistih iz kontrolne skupine (22,1 % do 27,4 % bolnikov). V študijah AS in nr-aksialnega SpA je imelo blago zvišanje vrednosti ALT večje število bolnikov, zdravljenih z golimumabom (26,9 %), kot bolnikov iz kontrolne skupine (10,6 %). V kontroliranih in nekontroliranih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in PsA z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 5 let je bila incidenca blagega zvišanja vrednosti ALT pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, podobna kot pri tistih iz kontrolne skupine v študijah RA in PsA. V kontroliranem obdobju ključnih preskušanj indukcije z golimumabom pri bolnikih z UK se je blago zvišanje ALT ( $> 1$  in  $< 3$  x(ZMN)) pojavilo pri podobnem deležu bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in bolnikov v kontrolni skupini (8,0 % pri prvih in 6,9 % pri drugih). V kontroliranih in nekontroliranih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z UK z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 2 leti je bil delež bolnikov z blagimi zvišanji ALT med vzdrževalnim delom študije UK med prejemniki golimumaba 24,7 %.

V kontroliranem obdobju ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in AS so bila zvišanja vrednosti ALT  $\geq 5$  x ZMN občasna in so jih opazili več pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom (0,4 % do 0,9 %), kot pri tistih iz kontrolne skupine (0,0 %). Takšne tendence niso opazili v skupini bolnikov s PsA. V kontroliranih in nekontroliranih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z RA in PsA in AS z medianim trajanjem spremljanja bolnikov 5 let je bila incidenca zvišanja vrednosti ALT  $\geq 5$  x ZMN pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, podobna kot pri tistih iz kontrolne skupine. Na splošno so bila ta zvišanja asimptomatična in nenormalne vrednosti so se zmanjšale ali vrnila na normalo bodisi ob nadaljnjem zdravljenju, po ukinitvi golimumaba ali po spremembi sočasno predpisanih zdravil. V kontroliranih in nekontroliranih obdobjih študije (do 1 leta) pri bolnikih z nr-aksialnim SpA niso poročali o nobenih primerih. V kontroliranih obdobjih ključnih preskušanj indukcije z golimumabom pri UK so se zvišanja ALT na  $\geq 5$  x ZMN pojavila pri podobnem deležu bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in bolnikov, ki so prejeli placebo (0,3 % pri prvih in 1,0 % pri drugih). V kontroliranih in nekontroliranih obdobjih ključnih preskušanj pri bolnikih z UK z medianim

spremljanjem bolnikov približno 2 leti je bil delež bolnikov z zvišanji ALT na  $\geq 5 \times \text{ZMN}$  0,8 % pri bolnikih, ki so med vzdrževalnim delom študije UK prejeli golimumab.

V okviru ključnih preskušanj pri bolnikih z RA, PsA, AS in nr-aksialnim SpA se je pri enem bolniku (v preskušanju RA) z obstoječimi motnjami jeter, ki je med zdravljenjem z golimumabom prejel tudi druga zdravila, ki so zameglila stanje, pojavil neinfekcijski hepatitis z zlatenico s smrtnim izidom. Vloge golimumaba kot dejavnika, ki dodatno prispeva k takemu stanju ali ga poslabša, pri tem dogodku ni mogoče izključiti.

#### *Reakcije na mestu injiciranja*

V kontroliranih obdobjih ključnih preskušanj je imelo 5,4 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, reakcije na mestu injiciranja, v primerjavi z 2,0 % bolnikov iz kontrolne skupine. Prisotnost protiteles proti golimumabu lahko poveča tveganje za reakcije na mestu injiciranja. Večinoma so bile reakcije na mestu injiciranja blage do zmerne, najpogostejši znak te reakcije pa je bil eritem na mestu injiciranja. Pojav reakcije na mestu injiciranja običajno ne zahteva ukinitve zdravljenja.

V kontroliranih preskušanjih faze IIb in/ali faze III pri bolnikih z RA, PsA, AS, nr-aksialnim SpA, hudo persistentno astmo in preskušanjih faze II/III pri bolnikih z UK se pri nobenem bolniku, zdravljenem z golimumabom, niso pojavile anafilaktične reakcije.

#### *Avtoimunska protitelesa*

V kontroliranih in nekontroliranih obdobjih ključnih preskušanj je bil v času enoletnega spremljanja bolnikov izvid na protitelesa ANA na novo pozitiven pri 3,5 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in pri 2,3 % bolnikov iz kontrolne skupine (s titri 1:160 ali več). Po 1 letu spremljanja bolnikov, ki so imeli na začetku študije negativen izvid na dsDNA, je bila pogostnost pojava protiteles proti dsDNA 1,1 %.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V klinični študiji so bolniki prejeli enkratne intravenske odmerke do 10 mg/kg in ni prišlo do toksičnosti, ki bi omejevala odmerek. V primeru prevelikega odmerjanja se priporoča, da se bolnika spremlja glede kakršnih koli znakov ali simptomov neželenih učinkov in se mu nemudoma uvede ustrezno simptomatično zdravljenje.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- $\alpha$ ), oznaka ATC: L04AB06

#### Mehanizem delovanja

Golimumab je humano monoklonsko protitelo, ki z veliko afiniteto tvori stabilne komplekse tako s topnimi kot s transmembranskimi bioaktivnimi oblikami človeškega TNF- $\alpha$ , kar preprečuje vezavo TNF- $\alpha$  na njegove receptorje.

#### Farmakodinamični učinki

Vezava humanega TNF na golimumab nevtralizira ekspresijo adhezijskih molekul E-selektina, žilne celične adhezijske molekule (VCAM)-1 in medcelične adhezijske molekule (ICAM)-1 na celični površini človeških endotelijskih celic, ki jo sproži TNF- $\alpha$ . *In vitro* pa golimumab zavira tudi s TNF

sproženo sekrecijo interleukina (IL)-6, IL-8 in spodbujevalnega faktorja za granulocitno-makrofagne kolonije (GM-CSF) iz človeških endotelijskih celic.

Opazili so tudi izboljšanje vrednosti C-reaktivnega proteina (CRP) v primerjavi s skupinami, ki so prejemale placebo. Zdravljenje z zdravilom Simponi je v primerjavi s kontrolno skupino povzročilo tudi pomembno zmanjšanje serumske koncentracije IL-6, ICAM-1, matriksne metaloproteinaze (MMP)-3 in žilnega endotelijskega rastnega faktorja (VEGF) glede na izhodišče. Poleg tega so bile koncentracije TNF- $\alpha$  zmanjšane pri bolnikih z RA in AS, koncentracije IL-8 pa so bile zmanjšane pri bolnikih s PsA. Te spremembe so opazili ob prvi oceni stanja (v 4. tednu) po prvem prejemu zdravila Simponi in so se običajno ohranjale do 24. tedna.

### Klinična učinkovitost

#### *Revmatoidni artritis*

Učinkovitost zdravila Simponi so dokazali v treh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih in s placebo nadzorovanim študijah pri 1500 bolnikih, starih  $\geq 18$  let, ki so jim postavili diagnozo zmerno do močno aktivnega revmatoidnega artritisa po kriterijih Ameriškega združenja za revmatologijo (*American College of Rheumatology* - ACR) najmanj 3 mesece pred presejalnim pregledom. Ti bolniki so imeli najmanj 4 otekle in 4 boleče sklepe. Zdravilo Simponi ali placebo so jim subkutano dajali na vsake 4 tedne.

V študiji GO-FORWARD so ovrednotili 444 bolnikov, ki so imeli aktivni revmatoidni artritis kljub prejetemu stalnemu odmerku MTX najmanj 15 mg/teden in pred tem niso bili zdravljeni z zaviralcem TNF. Te bolnike so naključno razvrstili bodisi v skupino, ki bo prejela placebo in MTX, zdravilo Simponi 50 mg in MTX, zdravilo Simponi 100 mg in MTX, ali pa zdravilo Simponi 100 mg in placebo. Bolniki, ki so prejeli placebo in MTX, so po 24. tednu prešli na zdravljenje z zdravilom Simponi 50 mg in MTX. V 52. tednu pa so bolnike vključili v podaljšek odprte dolgoročne študije.

V študiji GO-AFTER pa so ovrednotili 445 bolnikov, ki so se pred tem zdravili z enim ali več zaviralci TNF, t.j. adalimumabom, etanerceptom ali infliksimabom. Te bolnike so naključno razvrstili bodisi v skupino, ki bo prejela placebo, zdravilo Simponi 50 mg ali zdravilo Simponi 100 mg. Bolnikom so dovolili, da v času študije nadaljujejo s sočasno DMARD terapijo z MTX, sulfasalazinom (SSZ) in/ali hidroksiklorokinom (HCQ). Navedeni razlogi za ukinitve predhodne terapije z zaviralci TNF so bili nezadostna učinkovitost (58 %), neprenašanje zdravila (13 %) in drugi razlogi poleg varnosti ali učinkovitosti (29 %, večinoma iz finančnih razlogov).

V študiji GO-BEFORE so ovrednotili 637 bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom, ki še niso prejeli MTX in pred tem niso bili zdravljeni z zdravilom proti TNF. Bolnike so naključno razvrstili v več skupin: za prejetje placebe in MTX, za prejetje zdravila Simponi 50 mg in MTX, za prejetje zdravila Simponi 100 mg in MTX ali pa za prejetje zdravila Simponi 100 mg in placebo. V 52. tednu so bolnike vključili v odprto, dolgoročno podaljšanje študije, v katerem so pri bolnikih, ki so prejeli placebo in MTX in so imeli najmanj en boleč ali otekel sklep, prešli na prejetje zdravila Simponi 50 mg in MTX.

V študiji GO-FORWARD je bil primarni opazovani dogodek sestavljen iz odstotka bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20 v 14. tednu in izboljšanje rezultatov vprašalnika za oceno zdravstvenega stanja (Health Assessment Questionnaire - HAQ) v 24. tednu glede na začetek študije. V študiji GO-AFTER je bil primarni opazovani dogodek odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20 v 14. tednu. V študiji GO-BEFORE je bil primarni opazovani dogodek sestavljen iz odstotka bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 50 v 24. tednu, in spremembe rezultata na po Sharpu modificirani lestvici van der Heijde (vdH-S) v 52. tednu glede na izhodiščne vrednosti. Poleg določitve primarnega končnega rezultata(ov) so opravili tudi dodatne ocene vpliva zdravljenja z zdravilom Simponi na znake in simptome artritisa, radiografski odziv, telesno funkcijo in z zdravjem povezano kakovost življenja.

V 104. tednu študij GO-FORWARD in GO-BEFORE ter 24. tednu študije GO-AFTER na splošno niso opazili nikakršnih klinično pomembnih razlik v merilih učinkovitosti med shemama odmerjanja zdravila Simponi s 50 mg ali 100 mg ob sočasnem jemanju MTX. V skladu z načrtom vsake izmed

študij revmatoidnega artritisa so bolniki v dolgotrajnem podaljšanju po presoji zdravnika lahko zamenjali med 50-mg in 100-mg odmerkom zdravila Simponi.

### Znaki in simptomi

Bistveni rezultati za ACR za zdravilo Simponi v odmerku 50 mg v 14., 24. in 52. tednu za GO-FORWARD, GO-AFTER in GO-BEFORE so prikazani v Preglednici 2 in opisani v nadaljevanju. Odzive so opazili že ob prvi oceni (v 4. tednu) po prvi uporabi zdravila Simponi.

V študiji GO-FORWARD med 89 preiskovanci, ki so bili naključno razvrščeni v skupino, ki je prejela 50 mg zdravila Simponi in MTX, jih je v 104. tednu 48 še vedno prejelo to zdravljenje. Od tega je imelo v 104. tednu 40 bolnikov odziv ACR 20, 33 jih je imelo odziv ACR 50, 24 pa odziv ACR 70. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podobne stopnje odziva ACR (20/50/70) opažali od 104. do 256. tedna.

V študiji GO-AFTER je bil odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20, večji pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Simponi kot pri tistih, ki so prejeli placebo, ne glede na prijavljen razlog za ukinitvev enega ali več prej uporabljenih zaviralcev TNF.

### **Preglednica 2**

#### **Ključni rezultati glede učinkovitosti iz nadzorovanih delov študij GO-FORWARD, GO-AFTER in GO-BEFORE**

	GO-FORWARD aktiven RA kljub prejemanju metotreksata		GO-AFTER aktiven RA, ki je bil pred tem zdravljen z enim ali več zaviralci TNF		GO-BEFORE aktiven RA, predhodno še nezdravljen z MTX	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n <sup>a</sup>	133	89	150	147	160	159
<b>Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov</b>						
<b>ACR 20</b>						
14. teden	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
24. teden	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
52. teden	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
<b>ACR 50</b>						
14. teden	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
24. teden	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
52. teden	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
<b>ACR 70</b>						
14. teden	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
24. teden	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
52. teden	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

<sup>a</sup> n odraža število randomiziranih bolnikov; dejansko število bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti za vsak končni rezultat, pa se lahko razlikuje med časovnimi točkami.

\* p ≤ 0,001

NA (not applicable): ni relevantno

V študiji GO-BEFORE primarne analize pri bolnikih z zmernim do hudim revmatoidnim artritidom (skupno za skupini, ki sta prejeli zdravilo Simponi 50 mg in 100 mg z MTX, v primerjavi s skupino, ki je prejela samo MTX za ACR50) v 24. tednu niso bile statistično značilne (p = 0,053). V 52. tednu je bil pri celotni populaciji odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR, v skupini, ki je prejela zdravilo Simponi 50 mg in MTX, na splošno višji, vendar ne značilno drugačen kot v skupini, ki je prejela samo MTX (glejte Preglednico 2). Izvedene so bile tudi dodatne analize pri podskupinah, ki so reprezentativne za navedeno populacijo bolnikov s hudim, aktivnim in



napredujočim revmatoidnim artritisom. Na splošno se je pokazal večji učinek zdravila Simponi 50 mg z MTX v primerjavi s samim MTX pri navedeni populaciji v primerjavi s celotno populacijo.

V študijah GO-FORWARD in GO-AFTER so opazili klinično pomembne in statistično značilne odzive na lestvici aktivnosti bolezni (Disease Activity Scale – DAS 28) ob vsaki predhodno določeni časovni točki, v 14. tednu in v 24. tednu ( $p \leq 0,001$ ). Med bolniki, na začetku študije naključno razporejenimi v skupino, ki je prejela zdravilo Simponi, so se pri tistih, ki so se še naprej zdravili z zdravilom Simponi, odzivi DAS 28 ohranili vse do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podobne vrednosti odzivov DAS 28 opažali od 104. do 256. tedna.

V študiji GO-BEFORE so merili velik klinični odziv, ki je bil opredeljen kot ohranjanje odziva ACR 70 skozi neprekinjeno obdobje 6 mesecev. V 52. tednu je v skupini, ki je prejela zdravilo Simponi 50 mg z MTX, 15 % bolnikov doseglo velik klinični odziv, v primerjavi s samo 7 % bolnikov iz skupine, ki je prejela placebo z MTX ( $p = 0,018$ ). Med 159 preiskovanci, ki so bili naključno razvrščeni v skupino, ki je prejela zdravilo Simponi 50 mg z MTX, jih je bilo v 104. tednu 96 še vedno na tem zdravljenju. Med njimi je imelo v 104. tednu 85 bolnikov odziv ACR 20, 66 bolnikov odziv ACR 50 in 53 bolnikov odziv ACR 70. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podobne stopnje odziva ACR (20/50/70) opažali od 104. do 256. tedna.

#### Radiografski odziv

V študiji GO-BEFORE so uporabili spremembo od začetne vrednosti rezultata vdH-S, ki je sestavljen rezultat za strukturne okvare in na podlagi katerega radiografsko merimo število in velikost erozij v sklepih ter stopnjo zoženja sklepne špranje v rokah/zapestjih in stopalih za oceno stopnje strukturnih okvar. Ključni rezultati za uporabo zdravila Simponi v odmerku 50 mg v 52. tednu so predstavljeni v Preglednici 3.

Število bolnikov brez novih erozij ali s spremembo glede na začetne vrednosti skupnega rezultata  $vdH-S \leq 0$  je bilo statistično značilno večje pri skupini bolnikov, zdravljenih z zdravilom Simponi, kot pa v kontrolni skupini ( $p = 0,003$ ). Tudi radiografski učinki, ki so jih ugotovili v 52. tednu, so se ohranili do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podobne radiografske učinke opažali od 104. do 256. tedna.

### Preglednica 3

#### Radiografska srednja vrednost (SD) sprememb glede na začetne vrednosti skupnega rezultata vdH-S v 52. tednu pri celotni skupini bolnikov, vključenih v študijo GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n <sup>a</sup>	160	159
<b>Skupni rezultat</b>		
Začetna vrednost	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Sprememba glede na začetno vrednost	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
<b>Rezultat za erozije</b>		
Začetna vrednost	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Sprememba glede na začetno vrednost	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
<b>Rezultat JSN</b>		
Začetna vrednost	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Sprememba glede na začetno vrednost	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

<sup>a</sup> n odraža randomizirane bolnike

\*  $p = 0,015$

\*\*  $p = 0,044$

#### Telesna funkcija in z zdravjem povezana kakovost življenja

Telesno funkcijo in stopnjo invalidnosti so v študijah GO-FORWARD in GO-AFTER ocenjevali kot ločena končna rezultata s pomočjo indeksa invalidnosti HAQ DI. V teh študijah so z zdravilom

Simponi dosegli klinično pomembno in statistično značilno izboljšanje rezultata HAQ DI glede na začetek študije v primerjavi s kontrolno skupino v 24. tednu. Med bolniki, na začetku študije naključno razporejenimi v skupino, ki je prejela zdravilo Simponi, se je pri tistih, ki so se še naprej zdravili z zdravilom Simponi, izboljšanje rezultata na lestvici HAQ DI ohranilo vse do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podobno izboljšanje rezultata HAQ DI opazili od 104. do 256. tedna.

V študiji GO-FORWARD so pokazali klinično pomembno in statistično značilno izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja, merjene z oceno vprašalnika SF-36 (dela, povezanega s telesnim zdravjem) pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simponi, v primerjavi s placebom v 24. tednu. Med bolniki, na začetku študije naključno razporejenimi v skupino, ki je prejela zdravilo Simponi, se je pri tistih, ki so se še naprej zdravili z zdravilom Simponi, izboljšanje rezultata vprašalnika SF-36 glede telesnega zdravja ohranilo vse do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podobno izboljšanje rezultata vprašalnika SF-36 glede telesnega zdravja opazili od 104. do 256. tedna. V študijah GO-FORWARD in GO-AFTER so opazili statistično značilno izboljšanje utrujenosti, kar so merili s funkcionalno oceno na lestvici utrujenosti pri zdravljenju kronične bolezni (FACIT-F).

#### *Psoriatični artritis*

Varnost in učinkovitost zdravila Simponi so ovrednotili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji (GO-REVEAL) pri 405 odraslih bolnikih z aktivnim PsA (z  $\geq 3$  oteklimi sklepi in  $\geq 3$  bolečimi sklepi) kljub prejemanju nesteroidnih antirevmatikov (NSAID) ali terapije DMARD. Bolniki v tej študiji so imeli diagnozo psoriatičnega artritisa najmanj 6 mesecev in so imeli najmanj blago psoriatično bolezen. V študijo so bili vključeni bolniki z vsemi podvrstami psoriatičnega artritisa, vključno s poliartrikularnim artritism brez revmatoidnih vozličev (43 %), asimetričnim perifernim artritism (30 %), distalnim artritism interfalangealnih sklepov (DIP) (15 %), spondilitisom s perifernim artritism (11 %) in artritism mutilans (1 %). Prejšnje zdravljenje z zaviralci TNF pa ni bilo več dovoljeno. Bolniki so prejeli zdravilo Simponi ali placebo subkutano na vsake 4 tedne. Vse bolnike so naključno razvrstili bodisi v skupino za placebo, zdravilo Simponi v odmerku 50 mg, ali zdravilo Simponi v odmerku 100 mg. Bolniki, ki so prejeli placebo, so po 24. tednu prešli na zdravilo Simponi v odmerku 50 mg. V 52. tednu pa so ti bolniki vstopili v odprto, dolgoročno podaljšanje študije. Približno 48 % bolnikov je še naprej jemalo stalne odmerke metotreksata ( $\leq 25$  mg/teden). Sočasna primarna končna opazovana dogodka sta bila odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20 v 14. tednu, in sprememba v skupni oceni vdH-S, prilagojeni za PsA, v 24. tednu glede na začetne vrednosti

V 104. tednu na splošno niso opazili nikakršnih klinično pomembnih razlik v merilih učinkovitosti med shemama odmerjanja zdravila Simponi s 50 mg ali 100 mg. V skladu z načrtom študije so bolniki v dolgotrajnem podaljšanju lahko po presoji zdravnika zamenjali med 50-mg in 100-mg odmerkom zdravila Simponi.

#### *Znaki in simptomi*

Ključni rezultati za 50 mg odmerke v 14. tednu in 24. tednu so prikazani v Preglednici 4 in opisani v nadaljevanju.

**Preglednica 4**  
**Ključni rezultati glede učinkovitosti iz študije GO-REVEAL**

	Placebo	Simponi 50 mg*
n <sup>a</sup>	113	146
<b>Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov</b>		
<b>ACR 20</b>		
14. teden	9 %	51 %
24. teden	12 %	52 %
<b>ACR 50</b>		
14. teden	2 %	30 %
24. teden	4 %	32 %

<b>ACR 70</b>		
14. teden	1 %	12 %
24. teden	1 %	19 %
<b>PASI<sup>b</sup> 75<sup>c</sup></b>		
14. teden	3 %	40 %
24. teden	1 %	56 %

\*  $p < 0,05$  za vse primerjave

<sup>a</sup> n odraža število randomiziranih bolnikov; dejansko število bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti za vsak končni rezultat, pa se lahko razlikuje med časovnimi točkami

<sup>b</sup> *Indeks površine psoriaze in jakosti bolezni (PASI)*

<sup>c</sup> Na podlagi podskupine bolnikov  $\geq 3$  % prizadete telesne površine (BSA) na začetku študije, 79 bolnikov (69,9 %) v skupini za prejetje placeba in 109 (74,3 %) v skupini za prejetje zdravila Simponi v odmerku 50 mg.

Odzivi so opazili že pri prvi oceni (v 4. tednu) po prvi uporabi zdravila Simponi. Podobne odzive ACR 20 v 14. tednu so opazili pri bolnikih s podvrstami psoriatičnega artritisa, t.j. pri poliartikularnem artritisu brez revmatoidnih vozličev in pri asimetričnem perifernem artritisu. Število bolnikov z drugimi podvrstami psoriatičnega artritisa pa je bilo premajhno, da bi omogočilo smiselno oceno. Odzivi, ki so jih opazili v skupini bolnikov, zdravljenih z zdravilom Simponi, so bili podobni kot pri bolnikih, ki so sočasno prejeli MTX oziroma ga niso prejeli. Od 146 bolnikov, ki so bili naključno razvrščeni v skupino za prejetje zdravila Simponi v odmerku 50 mg, jih je bilo v 104. tednu 70 še vedno na tem zdravljenju. Od teh 70 bolnikov jih je imelo 64 odziv ACR 20, 46 odziv ACR 50 in 31 odziv ACR 70. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podobne stopnje odziva ACR (20/50/70) opazili od 104. do 256. tedna.

Statistično značilen odziv na zdravljenje, merjen z DAS28, so opazili tudi v 14. in 24. tednu ( $p < 0,05$ ).

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simponi, so v 24. tednu opazili izboljšanje parametrov periferne aktivnosti psoriatičnega artritisa (npr. števila oteklih sklepov, števila bolečih oziroma občutljivih sklepov, daktilitisa in entezitisa). Zdravljenje z zdravilom Simponi je vodilo do bistvenega izboljšanja telesne funkcije, ki so jo ocenili z vprašalnikom HAQ DI, pa tudi do bistvenega izboljšanja z zdravjem povezane kakovosti življenja, ki so jo izmerili z rezultati za telesno in duševno komponento vprašalnika SF-36. Pri bolnikih, ki so se ves čas zdravili z zdravilom Simponi, odkar so bili v to skupino naključno razvrščeni na začetku študije, so se vrednosti odzivov DAS28 in HAQ DI ohranjale vse do 104. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podobne vrednosti odzivov DAS 28 in rezultatov HAQ DI opazili od 104. do 256. tedna.

#### Radiografski odziv

Strukturne okvare v obojem - v dlaneh in stopalih - so ocenjevali z rentgenskim slikanjem na podlagi sprememb v oceni vdH-S, prilagojeni za PsA z dodatkom distalnih interfalangealnih sklepov roke, v primerjavi z začetnimi vrednostmi.

Zdravljenje z zdravilom Simponi v odmerku 50 mg je zmanjšalo hitrost napredovanja okvare perifernih sklepov v primerjavi s placebom v 24. tednu. To so merili na podlagi sprememb v skupni modificirani oceni vdH-S glede na začetne vrednosti (v skupini za prejetje placeba je srednja vrednost ocene  $\pm$  SD znašala  $0,27 \pm 1,3$ , v primerjavi z  $-0,16 \pm 1,3$  v skupini za prejetje zdravila Simponi;  $p = 0,011$ ). Od 146 bolnikov, ki so bili naključno razvrščeni v skupino za prejetje zdravila Simponi v odmerku 50 mg, so bili rentgenski podatki za 52. teden na voljo pri 126 bolnikih, od katerih jih 77 % ni kazalo nikakršnega napredovanja bolezni v primerjavi z začetnimi vrednostmi. V 104. tednu pa so bili rentgenski podatki na voljo za 114 bolnikov in 77 % jih ni kazalo nikakršnega napredovanja bolezni v primerjavi z začetnimi vrednostmi. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, se pri podobnem odstotku bolnikov od 104. do 256. tedna ni pokazalo nobeno poslabšanje bolezni glede na začetno stanje.

Aksialni spondiloartritis  
Ankilozirajoči spondilitis

Varnost in učinkovitost zdravila Simponi so ovrednotili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji (GO-RAISE) pri 356 odraslih bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom (opredeljenim z Bathovim indeksom aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (BASDAI)  $\geq 4$  in VAS za skupno jakost bolečin v hrbtu  $\geq 4$  na lestvici od 0 do 10 cm). Bolniki, ki so bili vključeni v to študijo, so imeli aktivno bolezen kljub obstoječemu ali prejšnjemu zdravljenju z nesteroidnimi antirevmatiki ali terapijo DMARD in se pred tem niso zdravili z zaviralci TNF. Zdravilo Simponi ali placebo so jim dajali subkutano na vsake 4 tedne. Te bolnike so naključno razporedili v skupine za prejemanje placeba, zdravila Simponi 50 mg ali zdravila Simponi 100 mg in so jim dovolili nadaljevati s sočasno terapijo DMARD (MTX, sulfasalazin in/ali hidroksiklorokvin). Primarni končni rezultat je bil odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ASAS 20 na lestvici študijske skupine za oceno ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group - ASAS) v 14. tednu. S placebom nadzorovani podatki o učinkovitosti zdravila so bili zbrani in analizirani za čas do 24. tedna.

Bistveni rezultati za 50 mg odmerek so prikazani v Preglednici 5 in opisani v nadaljevanju. V 24. tednu na splošno niso opazili nikakršnih klinično pomembnih razlik v merilih učinkovitosti med shemama odmerjanja zdravila Simponi s 50 mg ali 100 mg. V skladu z načrtom študije, so bolniki v dolgotrajnem podaljšanju po presoji zdravnika lahko zamenjali med 50-mg in 100-mg odmerkom zdravila Simponi.

**Preglednica 5**  
**Ključni rezultati glede učinkovitosti iz študije GO-RAISE**

	Placebo	Simponi 50 mg*
n <sup>a</sup>	78	138
<b>Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov</b>		
<b>ASAS 20</b>		
14. teden	22 %	59 %
24. teden	23 %	56 %
<b>ASAS 40</b>		
14. teden	15 %	45 %
24. teden	15 %	44 %
<b>ASAS 5/6</b>		
14. teden	8 %	50 %
24. teden	13 %	49 %

\*  $p \leq 0,001$  za vse primerjave

<sup>a</sup> n odraža število randomiziranih bolnikov; dejansko število bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti za vsak končni rezultat, pa se lahko razlikuje med časovnimi točkami

Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podoben delež bolnikov z odzivom ASAS 20 in ASAS 40 opažali od 24. do 256. tedna.

V 14. in 24. tednu so opazili tudi statistično značilne odzive glede BASDAI 50, 70 in 90 ( $p \leq 0,017$ ). Izboljšanje bistvenih meril aktivnosti boleznin so opazili že ob prvi oceni (v 4. tednu) po prvi uporabi zdravila Simponi in se je ohranjalo v času do 24. tedna. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podoben delež spremembe odziva BASDAI glede na začetno vrednost opažali od 24. do 256. tedna. Pri bolnikih so ugotovili stalno učinkovitost ne glede na uporabo terapije DMARD (MTX, sulfasalazin in/ali hidroksiklorokvin), izvid antigena HLA-B27 ali vrednosti CRP na začetku študije, ki so jih določili na podlagi odziva ASAS 20 v 14. tednu.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simponi, se signifikantno izboljšanje telesne funkcije glede na BASFI kažejo v času 14. in 24. tedna. Tudi z zdravjem povezana kakovost življenja, merjena s telesno komponento rezultata SF-36, se je bistveno izboljšala v 14. in 24. tednu. Med bolniki, ki so ostali v študiji in so bili zdravljeni z zdravilom Simponi, so podobno izboljšanje telesne funkcije in z zdravjem povezane kakovosti življenja opažali od 24. do 256. tedna.

## GO-AHEAD

Varnost in učinkovitost zdravila Simponi so ocenili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (GO-AHEAD) pri 197 odraslih bolnikih s hudim aktivnim nr-aksialnim SpA (opredeljenih kot tisti bolniki, ki so izpolnjevali razvrstitvena merila ASAS za aksialni spondiloartritis, vendar niso izpolnjevali modificiranih newyorških meril za AS). Bolniki, vključeni v to študijo, so imeli aktivno bolezen (opredeljeno z BASDAI  $\geq 4$  in oceno vseh bolečin v hrbtu na vizualni analogni skali (VAS)  $\geq 4$ , vsako na lestevici od 0 do 10 cm) kljub trenutnemu ali predhodnemu zdravljenju z NSAID ter se predhodno niso zdravili z nobenim biološkim zdravilom, vključno z zdravili proti TNF. Bolnike so randomizirali v placebo skupino in skupino, ki je prejela zdravilo Simponi 50 mg subkutano vsake 4 tedne. V 16. tednu so bolniki vstopili v obdobje odprtega zdravljenja, v katerem so vsi bolniki prejeli 50 mg zdravila Simponi subkutano vsake 4 tedne do 48. tedna z ocenjevanjem učinkovitosti do 52. tedna in spremljanjem varnosti do 60. tedna. Približno 93 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Simponi na začetku obdobja odprtega zdravljenja v podaljšanju študije (16. teden), je nadaljevalo zdravljenje do konca študije (52. teden). Analize so bile narejene za obe populaciji: populacijo vseh zdravljenih (*All Treated* - AT, N = 197) in populacijo z objektivnimi znaki vnetja (*Objective Signs of Inflammation* - OSI, N = 158, opredeljeni z zvišanjem CRP in/ali dokazi sakroilitisa na MRI v izhodišču). S placebom nadzorovane podatke o učinkovitosti so zbirali in analizirali za obdobje do 16 tednov. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so v 16. tednu dosegli odziv ASAS 20. Ključni rezultati so prikazani v preglednici 6 in opisani spodaj.

**Preglednica 6**  
**Ključni izidi učinkovitosti v študiji GO-AHEAD v 16. tednu**

Izboljšanje znakov in simptomov				
	Populacija vseh zdravljenih (AT)		Populacija z objektivnimi znaki vnetja (OSI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n <sup>a</sup>	100	97	80	78
<b>Odzivni, % bolnikov</b>				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
ASAS delna remisija	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C <sup>b</sup> < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
<b>Zavrto vnetje v sakroiliakalnih (SI) sklepih, merjeno z MRI</b>				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n <sup>c</sup>	87	74	69	61
Povprečna sprememba seštevka SPARCC <sup>d</sup> MRI v sakroiliakalnih sklepih	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

<sup>a</sup> n odraža randomizirane in zdravljene bolnike

<sup>b</sup> *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein* (AT-placebo, N = 90; AT-Simponi 50 mg, N = 88; OSI-Placebo, N = 71; OSI-Simponi 50 mg, N = 71)

<sup>c</sup> n pomeni število bolnikov s podatki MRI v izhodišču in 16. tednu

<sup>d</sup> SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada* - Kanadski konzorcij za raziskovanje spondilartritisa)

\*\* p < 0,0001 za primerjave zdravila Simponi s placebom

\* p < 0,05 za primerjave zdravila Simponi s placebom

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simponi 50 mg, so v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, v 16. tednu ugotovili statistično značilno izboljšanje znakov in simptomov hudega aktivnega nr-aksialnega SpA (preglednica 6). Izboljšanja so opazili tekom prvega ocenjevanja (4. teden) po prvi uporabi zdravila Simponi. Rezultat SPARCC, merjen z MRI, je v 16. tednu pokazal statistično značilno zmanjšanje vnetja SI sklepov pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simponi 50 mg, v

primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (preglednica 6). Tudi bolečine, ocenjene z VAS za vse bolečine v hrbtu in za nočne bolečine v hrbtu, ter aktivnost boleznih, merjena z ASDAS-C, so se pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simponi 50 mg, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, od izhodišča do 16. tedna statistično značilno izboljšale ( $p < 0,0001$ ).

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simponi 50 mg, so v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, dokazali statistično značilno izboljšanje gibljivosti hrbtenice, merjene z BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*), in telesne funkcije, merjene z BASFI ( $p < 0,0001$ ). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simponi, je bilo značilno več izboljšanj z zdravjem povezane kakovosti življenja, ocenjene z ASQoL, EQ-5D ter telesno in duševno komponento SF-36, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Prav tako je bilo v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, značilno več izboljšanj v produktivnosti, ocenjene z večjim zmanjšanjem splošne nezmožnosti za delo in aktivnosti, kar so ocenili z vprašalnikom WPAI.

Za vse zgoraj opisane opazovane dogodke so bili v 16. tednu rezultati statistično značilni tudi v populaciji OSI.

Pri obeh populacijah, AT in OSI, so se izboljšanja znakov in simptomov, gibljivosti hrbtenice, telesne funkcije, kakovosti življenja in produktivnosti, ki so jih opazili v 16. tednu pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Simponi 50 mg, nadaljevala tudi pri tistih, ki so ostali v študiji v 52. tednu.

## GO-BACK

Učinkovitost in varnost nadaljnjega zdravljenja z golimumabom (s polno ali zmanjšano pogostnostjo odmerjanja) v primerjavi s prenehanjem zdravljenja so ocenili pri odraslih bolnikih (starih od 18 do 45 let) z aktivnim nr-aksialnim SpA, ki so dosegli trajno remisijo med 10-mesečnim odprtim zdravljenjem z zdravilom Simponi vsak mesec (GO-BACK). Primerni bolniki (ki so do 4. meseca dosegli klinični odziv ter so imeli 7. in 10. mesec neaktivno bolezen [ASDAS - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score  $< 1,3$ ]), ki so vstopili v dvojno slepo fazo prenehanja zdravljenja, so bili randomizirani na nadaljnje zdravljenje z zdravilom Simponi vsak mesec (polna shema zdravljenja,  $N = 63$ ), na nadaljnje zdravljenje z zdravilom Simponi na 2 meseca (shema zmanjšane zdravljenja,  $N = 63$ ) ali na prejemanje placeba vsak mesec (prenehanje zdravljenja,  $N = 62$ ) za obdobje do približno 12 mesecev.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil delež bolnikov brez ponovnega zagona aktivnosti boleznih. Bolnikom, pri katerih se je pojavil ponoven zagon boleznih, tj. so imeli na 2 zaporednih pregledih obkraj bodisi absolutno vrednost ASDAS  $\geq 2,1$  bodisi povečano vrednost po prenehanju zdravljenja za  $\geq 1,1$  glede na 10. mesec (konec obdobja odprtega zdravljenja), so v odprti fazi ponovnega zdravljenja znova uvedli zdravilo Simponi vsak mesec za ugotovitev kliničnega odziva.

### *Klinični odziv po prenehanju dvojno slepega zdravljenja*

Med 188 bolniki z neaktivno boleznijo, ki so prejeli vsaj en odmerek iz sheme dvojno slepega zdravljenja, je bil delež bolnikov brez ponovnega zagona boleznih značilno ( $p < 0,001$ ) večji med tistimi, ki so nadaljevali zdravljenje z zdravilom Simponi po shemi polnega (84,1 %) ali zmanjšane zdravljenja (68,3 %) zdravljenja, kot med tistimi, ki so prenehali prejemati zdravilo (33,9 %) (preglednica 7).

**Preglednica 7**  
**Analiza deleža udeležencev brez ponovnega zagona boleznih<sup>a</sup>**  
**Populacija celotnega nabora za analizo (2. obdobje – dvojno slepo)**

Zdravljenje	n/N	%	Razlika v % v primerjavi s placebom	
			Ocena (95 % IZ) <sup>b</sup>	Vrednost p <sup>b</sup>
GLM s.c. vsak mesec	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	$< 0,001$
GLM s.c. na 2 meseca	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	$< 0,001$
placebo	21/62	33,9		

Celotni nabor za analizo vključuje vse randomizirane udeležence, ki so v 1. obdobju dosegli neaktivno bolezen in so prejeli vsaj en odmerek zdravljenja iz slepe študije.

<sup>a</sup> Opredeljeno kot ocena ASDAS, ki je na 2 zaporednih obiskih znašala obkraj absolutno  $\geq 2,1$  ali pa je bila po prenehanju zdravljenja za  $\geq 1,1$  večja kot 10. mesec (23. obisk).

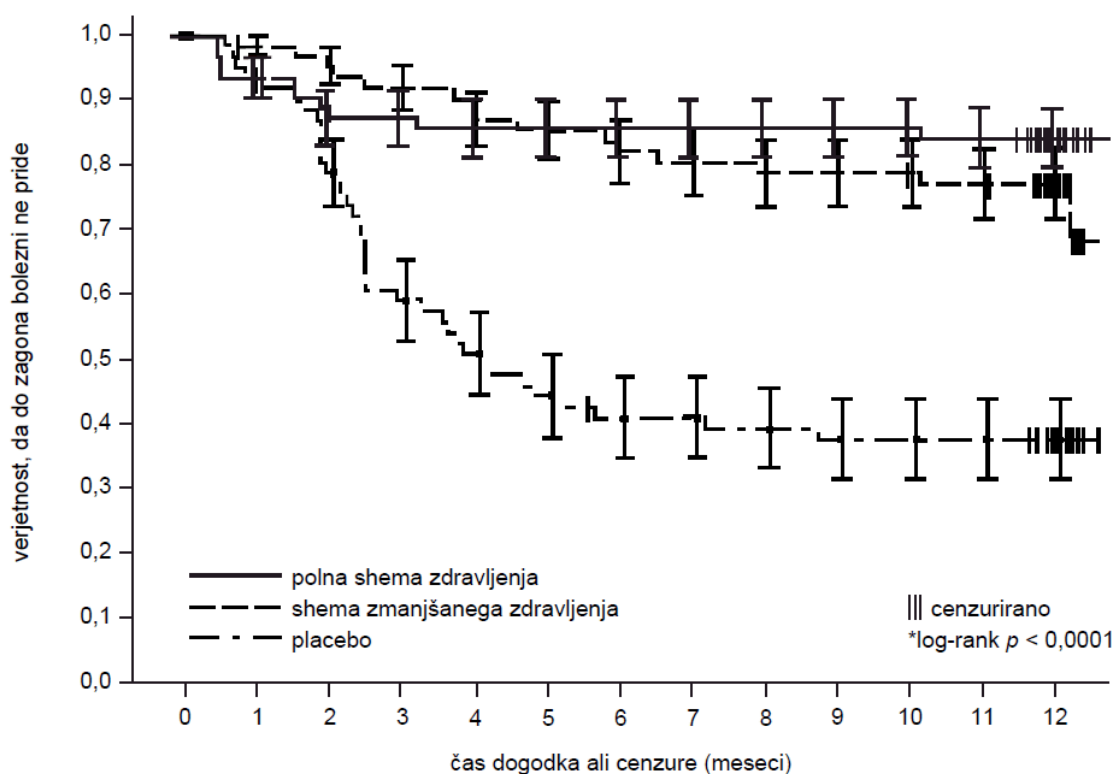
<sup>b</sup> Stopnja napake tipa I zaradi primerjave več zdravljenj (GLM (Generalized linear models) s.c. enkrat na mesec v primerjavi s placebom ter GLM s.c. na 2 meseca v primerjavi s placebom) je bila nadzorovana z uporabo zaporednega (postopno zniževanje) postopka testiranja. Izračunano na podlagi stratificirane metode Miettinen in Nurminen z vrednostjo CRP ( $> 6$  mg/l ali  $\leq 6$  mg/l) kot stratifikacijskim dejavnikom.

Udeleženci, ki so 2. obdobje prekinili predčasno in pred "ponovnim zagonom boleznii", bodo obravnavani kot udeleženci s "ponovnim zagonom boleznii".

N = celotno število udeležencev, n = število udeležencev brez ponovnega zagona boleznii, GLM = golimumab, s.c. = subkutano.

Razlika v času do prvega ponovnega zagona boleznii med skupino, ki je prenehala z zdravljenjem, ter obema skupinama z zdravilom Simponi je prikazana na sliki 1 (log-rank  $p < 0,0001$  za vsako od obeh primerjav). V skupini s placebom so se ponovni zagoni boleznii začeli približno 2 meseca po prenehanju uporabe zdravila Simponi, večina pa se jih je pojavila v 4 mesecih po prenehanju zdravljenja (slika 1).

**Slika 1: Kaplan-Meierjeva analiza časa do prvega ponovnega zagona boleznii**



**udeleženci s tveganjem**

GLM vsak mesec	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM na 2 meseca	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	19
placebo	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	10

\*Opazovani dogodek ni prilagojen za multipliciteto. Stratificirano glede na vrednost CRP ( $> 6$  mg/l ali  $\leq 6$  mg/l). Ponovni zagon boleznii je bil opredeljen kot ocena ASDAS, ki je na 2 zaporednih obiskih znašala obkraj absolutno  $\geq 2,1$  ali pa je bila po prenehanju zdravljenja za  $\geq 1,1$  večja kot 10. mesec (23. obisk). Udeleženci brez ponovnega zagona boleznii so bili cenzurirani v času prekinitve ali 13. mesec 2. obdobja dvojno slepega zdravljenja. Začetek 2. obdobja predstavlja 1. dan Kaplan-Meierjeve analize za celoten nabor za analizo.

**Klinični odziv na ponovno zdravljenje ponovnega zagona boleznii**

Klinični odziv je bil opredeljen kot izboljšanje ocene BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis

Disease Activity Index) za  $\geq 2$  ali  $\geq 50$  % glede na povprečje 2 zaporednih ocen BASDAI, pripisanih ponovnemu zagonu bolezni. Od 53 udeležencev v shemah z zmanjšanim odmerjanjem ali prenehanjem zdravljenja, ki so imeli potrjen ponovni zagon bolezni, jih je 51 (96,2 %) doseglo klinični odziv na zdravilo Simponi v prvih 3 mesecih ponovnega zdravljenja, čeprav je manj bolnikov (71,7 %) odziv ohranilo vse 3 mesece.

#### *Ulcerozni kolitis*

Učinkovitost zdravila Simponi so ocenili v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih kliničnih študijah pri odraslih bolnikih.

V indukcijski študiji (*PURSUIT-Induction*) so ocenili bolnike z zmerno do zelo aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12; endoskopska delna ocena  $\geq 2$ ), ki so se nezadostno odzvali na konvencionalne načine zdravljenja, jih niso prenašali ali so bili odvisni od kortikosteroidov. V delu študije, namenjenemu potrditvi odmerka, so 761 bolnikov randomizirali na eno od treh shem: 400 mg zdravila Simponi subkutano v tednu 0 in 200 mg v 2. tednu, 200 mg zdravila Simponi subkutano v tednu 0 in 100 mg v 2. tednu ali placebo subkutano v tednih 0 in 2. Dovoljeni so bili sočasni ustaljeni odmerki peroralnih aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulatorjev. V tej študiji so ocenili učinkovitost zdravila Simponi do 6. tedna.

Rezultati vzdrževalne študije (*PURSUIT-Maintenance*) so temeljili na oceni 456 bolnikov, ki so med predhodno indukcijo z zdravilom Simponi dosegli klinični odziv. Bolnike so randomizirali tako, da so prejeli 50 mg zdravila Simponi, 100 mg zdravila Simponi ali placebo subkutano vsake 4 tedne. Dovoljeni so bili sočasni ustaljeni odmerki peroralnih aminosalicilatov in/ali imunomodulatorjev. Odmerke kortikosteroidov je bilo treba postopoma zmanjšati ob začetku vzdrževalne študije. V tej študiji so ocenili učinkovitost zdravila Simponi do 54. tedna. Bolniki, ki so do 54. tedna zaključili vzdrževalno študijo, so nadaljevali z zdravljenjem v podaljšanju študije, kjer so ocenili učinkovitost do 216. tedna. Ocena učinkovitosti v podaljšanju študije je temeljila na spremembah glede uporabe kortikosteroidov, zdravnikovi splošni oceni (*Physician's Global Assessment - PGA*) aktivnosti bolezni ter izboljšanju kakovosti življenja, merjenim z vprašalnikom IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*).

### Preglednica 8

#### Ključni izidi učinkovitosti iz študij PURSUIT - Induction in PURSUIT - Maintenance

PURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253	
<b>Odstotek bolnikov</b>			
Bolniki s kliničnim odzivom v 6. tednu <sup>a</sup>	30 %	51 %**	
Bolniki v klinični remisiji v 6. tednu <sup>b</sup>	6 %	18 %**	
Bolniki s celjenjem sluznice v 6. tednu <sup>c</sup>	29 %	42 %*	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo <sup>d</sup> N = 154	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 100 mg N = 151
<b>Odstotek bolnikov</b>			
Vzdrževanje odziva (bolniki s kliničnim odzivom do 54. tedna) <sup>e</sup>	31 %	47 %*	50 %**
Trajna remisija (bolniki v klinični remisiji tako v 30. tednu kot v 54. tednu) <sup>f</sup>	16 %	23 % <sup>g</sup>	28 %*



---

N = število bolnikov

\*\* p ≤ 0,001

\* p ≤ 0,01

- <sup>a</sup> Opredeljeno kot zmanjšanje ocene Mayo za ≥ 30 % in ≥ 3 točke v primerjavi z izhodiščem ob hkratnem zmanjšanju ocene rektalne krvavitve za ≥ 1 ali ob hkratni oceni rektalne krvavitve 0 ali 1.
- <sup>b</sup> Opredeljeno kot ocena Mayo ≤ 2 točki in nobena posamezna ocena > 1
- <sup>c</sup> Opredeljeno kot 0 ali 1 na endoskopskem delu ocene Mayo.
- <sup>d</sup> Samo indukcija z zdravilom Simponi.
- <sup>e</sup> Aktivnost UK so ocenili z oceno Mayo na 4 tedne (izginotje odziva so potrdili endoskopsko). Zato je bolnik, ki je ohranil odziv, imel kontinuirano klinični odgovor ob vsakem ocenjevanju do 54. tedna.
- <sup>f</sup> Da je bolnik dosegel trajno remisijo, je moral biti v remisiji tako v 30. tednu kot v 54. tednu (in brez izginotja odziva kadar koli do 54. tedna).
- <sup>g</sup> Med bolniki, lažjimi od 80 kg, je imel trajno klinično remisijo večji delež tistih bolnikov, ki so prejeli vzdrževalno zdravljenje s 50 mg, kot bolnikov, ki so prejeli placebo.

Trajno zacelitev sluznice (zaceljena sluznica v 30. in 54. tednu) je doseglo več bolnikov, ki so prejeli zdravilo Simponi, tako prejemnikov odmerka 50 mg (42 %, nominalna vrednost p < 0,05) kot prejemnikov odmerka 100 mg (42 %, vrednost p < 0,005), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (27 %).

Med 54 % bolnikov (247/456), ki so na začetku študije PURSUIT-Maintenance sočasno prejeli kortikosteroide, je bil delež bolnikov, ki se jim je klinični odziv ohranil do 54. tedna in v tem tednu niso sočasno prejeli kortikosteroidov, večji v skupini s 50 mg (38 %, 30/78) in skupini s 100 mg (30 %, 25/82) kot v skupini, ki je prejela placebo (21 %, 18/87). Delež bolnikov, ki do 54. tedna niso več uporabljali kortikosteroidov, je bil večji v skupini s 50 mg (41 %, 32/78) in v skupini s 100 mg (33 %, 27/82) kot v skupini, ki je prejela placebo (22 %, 19/87). Med bolniki, ki so bili vključeni v podaljšano študijo, se je delež tistih, ki niso uporabljali kortikosteroidov, v splošnem ohranil do 216. tedna.

Bolniki, ki v študijah PURSUIT-Induction v 6. tednu niso dosegli kliničnega odziva, so v študiji PURSUIT-Maintenance prejeli 100 mg zdravila Simponi vsake 4 tedne. V 14. tednu je 28 % teh bolnikov doseglo odziv, opredeljen z delno oceno Mayo (znižanje za ≥ 3 točke v primerjavi z začetkom indukcije). V 54. tednu so bili klinični izidi, ki so jih opazili pri teh bolnikih, podobni kliničnim izidom, ki so jih poročali pri bolnikih, ki so dosegli klinični odziv v 6. tednu.

V 6. tednu je zdravilo Simponi v primerjavi z izhodiščem značilno izboljšalo kakovost življenja, merjeno s spremembo za bolezen specifične mere, vprašalnika IBDQ. Med bolniki, ki so prejeli vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Simponi, se je izboljšanje kakovosti življenja, merjeno z IBDQ, ohranilo do 54. tedna.

Približno 63 % bolnikov, ki je prejelo zdravilo Simponi na začetku podaljšanja študije (56. teden), je nadaljevalo zdravljenje do konca študije (zadnji odmerek golimumaba v 212. tednu).

### Imunogenost

V študijah faze III so pri bolnikih z revmatoidnim artritismom, psoriatičnim artritismom ali ankilozirajočim spondilitisom v času do 52. tedna ugotovili protitelesa proti golimumabu pri 5 % (105/2062) bolnikov, zdravljenih z golimumabom. Protitelesa, ki so jih testirali, so bila *in vitro* skoraj vsa nevtralizirajoča. Podobne pogostnosti so dobili za vse revmatološke indikacije. Sočasno zdravljenje z MTX je vodilo do manjšega odstotka bolnikov s protitelesi proti golimumabu v primerjavi z bolniki, ki so prejeli golimumab brez MTX (približno 3 % [41/1235] v primerjavi z 8 % [64/827]).

Pri nr-aksialnem SpA so protitelesa proti golimumabu do 52. tedna odkrili pri 7 % (14/193) bolnikov, zdravljenih z golimumabom.

V študijah faze II in III so pri bolnikih z ulceroznim kolitisom v času do 54. tedna ugotovili protitelesa proti golimumabu pri 3 % (26/946) bolnikov, zdravljenih z golimumabom. Osemindeset odstotkov (21/31) bolnikov s pozitivnim izvidom na protitelesa je imelo nevtralizirajoča protitelesa *in vitro*.

Sočasno zdravljenje z imunomodulatorji (azatioprinom, 6-merkaptopurinom in MTX) je vodilo do manjšega odstotka bolnikov s protitelesi proti golimumabu v primerjavi z bolniki, ki so prejeli golimumab brez imunomodulatorjev (1 % (4/308) v primerjavi s 3 % (22/638)). Med bolniki, ki so bili vključeni v podaljšanje študije in so imeli do 228. tedna vzorce, primerne za analizo, so protitelesa proti golimumabu ugotovili pri 4 % (23/604) bolnikov, zdravljenih z golimumabom. Dvainosemdeset odstotkov (18/22) bolnikov s pozitivnim izvidom na protitelesa je imelo *in vitro* nevtralizirajoča protitelesa.

Prisotnost protiteles proti golimumabu lahko poveča možnost za reakcijo na mestu vboda (glejte poglavje 4.4). Majhno število bolnikov s pozitivnimi testi protiteles proti golimumabu omejuje možnost oblikovanja dokončnih zaključkov glede povezave med nastankom protiteles proti golimumabu in klinično učinkovitostjo zdravila ter varnostnimi ukrepi.

Ker so analize imunogenosti specifične za zdravilo in izbrano preiskavo, primerjava pogostnosti nastanka protiteles s pogostnostmi pri drugih zdravilih ni smiselna.

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Simponi za eno ali več skupin pediatrične populacije z ulceroznim kolitisom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### *Absorpcija*

Po enkratnem subkutanem injiciranju golimumaba zdravim preiskovancem ali bolnikom z revmatoidnim artritismom je bila mediana vrednost časa do dosega največje serumske koncentracije zdravila ( $t_{max}$ ) od 2 do 6 dni. S subkutanem injiciranjem 50 mg golimumaba zdravim preiskovancem so dosegli srednjo vrednost  $\pm$  standardno deviacijo največje serumske koncentracije zdravila ( $C_{max}$ )  $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$ .

Po enkratni subkutani injekciji 100 mg zdravila je bila absorpcija golimumaba podobna ne glede na to, ali je bilo zdravilo injicirano v nadlaht, trebuh ali stegno, srednja vrednost absolutne biološke uporabnosti pa je bila 51 %. Ker je imel golimumab po subkutani uporabi približno odmerku sorazmerno farmakokinetiko, je pričakovati podobno absolutno biološko uporabnost tudi po 50 mg ali 200 mg odmerku.

### *Porazdelitev*

Po enkratnem intravenskem odmerku zdravila je bila vrednost njegovega srednjega porazdelitvenega volumna  $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$ .

### *Izločanje*

Sistemske očistke golimumaba so ocenili na  $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/dan/kg}$ . Vrednost končne razpolovne dobe zdravila so ocenili na približno  $12 \pm 3$  dni pri zdravih preiskovancih, podobne vrednosti pa so dobili tudi pri bolnikih z RA, PsA, AS ali UK.

Ko so bolnikom z RA, PsA ali AS subkutano injicirali 50 mg golimumaba na vsake 4 tedne, so njegove serumske koncentracije dosegle stanje dinamičnega ravnovesja do 12. tedna. Pri sočasni uporabi MTX je zdravljenje s 50 mg golimumaba subkutano na vsake 4 tedne vodilo do srednje vrednosti ( $\pm$  standardna deviacija) najnižje serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno  $0,6 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$  pri bolnikih z RA z aktivnim RA kljub zdravljenju z MTX, približno  $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$  pri bolnikih z aktivnim PsA in približno  $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$  pri bolnikih z AS. Po subkutani uporabi 50 mg golimumaba vsake 4 tedne je bila povprečna najnižja serumska koncentracija golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z nr-aksialnim SpA podobna kot pri bolnikih z AS.

Bolniki z RA, PsA ali AS, ki sočasno niso prejeli MTX, so imeli približno 30 % manjše najnižje koncentracije golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja od tistih, ki so prejeli golimumab

skupaj z MTX. Pri omejenem številu bolnikov z RA, ki so bili zdravljeni z golimumabom subkutano več kot 6 mesecev, je sočasna uporaba MTX zmanjšala navidezni očistek golimumaba za približno 36 %. Vendar je analiza populacijske farmakokinetike pokazala, da sočasna uporaba nesteroidnih antirevmatikov, peroralnih kortikosteroidov ali sulfasalazina ni vplivala na navidezni očistek golimumaba.

Po uvedbi indukcijskega odmerka 200 mg golimumaba v tednu 0 oziroma 100 mg golimumaba v 2. tednu ter poznejšo uporabo vzdrževalnih odmerkov 50 mg ali 100 mg golimumaba subkutano na 4 tedne pri bolnikih z UK je koncentracija golimumaba v serumu dosegla stanje dinamičnega ravnovesja približno 14 tednov po začetku zdravljenja. Zdravljenje s 50 mg ali 100 mg golimumaba subkutano vsake 4 tedne med vzdrževalnim zdravljenjem je povzročilo povprečno najnižjo serumsko koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja  $0,9 \pm 0,5$  µg/ml (odmerek 50 mg) in  $1,8 \pm 1,1$  µg/ml (odmerek 100 mg).

Pri bolnikih z UK, ki so prejeli 50 mg ali 100 mg golimumaba subkutano vsake 4 tedne, sočasna uporaba imunomodulatorjev ni bistveno vplivala na najnižjo koncentracijo golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja.

Bolniki, pri katerih so se razvila protitelesa proti golimumabu, so imeli običajno nizke najnižje vrednosti serumskih koncentracij golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja (glejte poglavje 5.1).

#### *Linearnost*

Pri bolnikih z RA se je pri golimumabu pokazala približno odmerku sorazmerna farmakokinetika v razponu od 0,1 do 10,0 mg/kg po enkratnem intravenskem odmerku zdravila. Po enkratnem subkutanem odmerku so pri zdravih preiskovancih v razponu odmerkov od 50 mg do 400 mg opazili približno odmerku sorazmerno farmakokinetiko.

#### *Učinek telesne mase na farmakokinetiko*

Pokazala se je tendenca k naraščanju navideznega očistka golimumaba pri naraščajoči telesni masi bolnika (glejte poglavje 4.2).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije mutagenosti, študije plodnosti pri živalih in dolgoročne študije kancerogenosti z golimumabom niso bile opravljene.

V študiji plodnosti in splošne sposobnosti razmnoževanja pri miših je bilo ob uporabi analognega protitelesa, ki selektivno zavira funkcionalno aktivnost mišjega TNF $\alpha$ , število brejih miši zmanjšano. Ni znano, ali je bil ta izsledek posledica učinkov zdravila na samce in/ali na samice. V študiji vpliva na razvoj na miših z uporabo istega analognega protitelesa oziroma v študiji na opicah *Cynomolgus* z uporabo golimumaba ni bilo nobenih znakov toksičnosti zdravila za samice, embriotoksičnosti ali teratogenosti.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

sorbitol (E 420)  
histidin  
histidinijev klorid monohidrat  
polisorbat 80  
voda za injekcije

## 6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

## 6.3 Rok uporabnosti

2 leti

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2 °C in 8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik ali napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Simponi se lahko shranjuje pri temperaturah do največ 25 °C za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti, natisnjene na škatli. Novi datum izteka roka uporabnosti je treba napisati na škatlo (do 30 dni od dne, ko se zdravilo vzame iz hladilnika).

Ko se zdravilo Simponi enkrat shranjuje na sobni temperaturi, se ga ne sme vrniti nazaj v hladilnik. Zdravilo Simponi je treba zavreči, če se ga ne uporabi znotraj 30 dni shranjevanja na sobni temperaturi.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

### Simponi 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

1 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi (brizga iz stekla tipa 1) s pritrjeno iglo (iz nerjavečega jekla) in ščitnikom igle (iz gume, ki vsebuje lateks) v napolnjenem injekcijskem peresniku. Zdravilo Simponi je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 napolnjen injekcijski peresnik oziroma 3 (3 pakiranja po 1) napolnjene injekcijske peresnike.

### Simponi 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

1 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi (brizga iz stekla tipa 1) s pritrjeno iglo (iz nerjavečega jekla) in ščitnikom igle (iz gume, ki vsebuje lateks). Zdravilo Simponi je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo oziroma 3 (3 pakiranja po 1) napolnjene injekcijske brizge.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo Simponi je na voljo v obliki napolnjenih injekcijskih peresnikov za enkratno uporabo, imenovanih SmartJect, ali v obliki napolnjenih injekcijskih brizg za enkratno uporabo. V vsakem pakiranju so navodila za uporabo, v katerih je podrobno opisana uporaba peresnika ali brizge. Ko bolnik vzame napolnjen injekcijski peresnik ali napolnjeno injekcijsko brizgo iz hladilnika, mora počakati 30 minut, preden si injicira zdravilo Simponi, da bosta peresnik oziroma brizga dosegla sobno temperaturo. Peresnika ali brizge se ne sme stresati.

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna ter brezbarvna do svetlo rumena in lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev beljakovin. Pri raztopinah, ki vsebujejo beljakovine, tak videz ni neobičajen. Zdravila Simponi se ne sme uporabiti, če je raztopina obarvana, motna ali vsebuje vidne tuje delce.

Obsežna navodila za pripravo in dajanje zdravila Simponi v napolnjenem injekcijskem peresniku ali napolnjeni injekcijski brizgi so podana v navodilu za uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/09/546/005 1 napolnjen injekcijski peresnik  
EU/1/09/546/006 3 napolnjeni injekcijski peresniki

EU/1/09/546/007 1 napolnjena injekcijska brizga  
EU/1/09/546/008 3 napolnjene injekcijske brizge

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 1. oktober 2009  
Datum zadnjega podaljšanja: 19. junij 2014

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Janssen Sciences Ireland UC  
Barnahely  
Ringaskiddy  
Co. Cork  
Irška

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Izobraževalni program obsega opozorilno kartico za bolnika, ki jo ima bolnik pri sebi. Kartica je namenjena beleženju datumov in rezultatov določenih preiskav kot tudi lažji izmenjavi posebnih informacij glede trenutnega zdravljenja z zdravilom med bolnikom in zdravstvenim(i) delavcem(i), ki sodeluje(jo) pri zdravljenju bolnika.

**Opozorilna kartica za bolnika** mora vsebovati naslednja pomembna sporočila:

- Opomnik za bolnike, da morajo pokazati opozorilno kartico za bolnika vsem zdravstvenim delavcem, ki sodelujejo pri zdravljenju (tudi v nujnih stanjih) ter sporočilo za zdravstvene delavce, da bolnik uporablja zdravilo Simponi.
- Navedbo glede potrebnega beleženja imena ter številke serije zdravila.
- Prostor za beleženje vrste, datuma in rezultata presejalnih testov na TB.
- Da lahko zdravljenje z zdravilom Simponi zveča tveganje za resne okužbe, oportunistične okužbe, tuberkulozo, reaktivacijo hepatitisa B in prebijajočo (*breakthrough*) okužbo po prejemu živega cepiva pri dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni golimumabu; in kdaj poiskati zdravniško pomoč.
- Kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal zdravilo.



**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

### ŠKATLA ZA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI PERESNIK ZA PEDIATRIČNO UPORABO

#### 1. IME ZDRAVILA

Simponi 45 mg/0,45 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
golimumab  
Za pediatrične bolnike < 40 kg

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En 0,45-ml napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 45 mg golimumaba.  
1 ml vsebuje 100 mg golimumaba.

#### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: sorbitol (E420), histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbitat 80, voda za injicije. **Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

#### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (VarioJect)  
1 napolnjen injekcijski peresnik

#### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne stresajte.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba

#### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ščitnik igle vsebuje lateksno gumo. **Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.**  
Pred uporabo pustite injekcijski peresnik 30 minut izven škatle na sobni temperaturi.

#### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP  
EXP pri sobni temperaturi \_\_\_\_\_

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Lahko se shranjuje pri sobni temperaturi (do 25 °C) za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/09/546/009

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

simponi 45 mg/0,45 ml

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**NOTRANJA STRAN ŠKATLE**

**Preden začnete uporabljati zdravilo Simponi:**

- Preberite priloženo navodilo za uporabo!
- Zdravila ne stresajte.
- Preverite datum izteka roka uporabnosti in varnostni pečat.
- Počakajte 30 minut, da zdravilo doseže sobno temperaturo.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA ZA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI PERESNIK ZA PEDIATRIČNO UPORABO**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

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

**2. POSTOPEK UPORABE ZDRAVILA**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

0,45 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA ZA NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK**

**1. IME ZDRAVILA**

Simponi 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
golimumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En 0,5 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 50 mg golimumaba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: sorbitol (E420), histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbat 80,  
voda za injicije. **Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (SmartJect)  
1 napolnjen injekcijski peresnik

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Ne stresajte.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Ščitnik igle vsebuje lateksno gumo. **Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.**  
Pred uporabo pustite injekcijski peresnik 30 minut izven škatle na sobni temperaturi.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
EXP pri sobni temperaturi \_\_\_\_\_

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.



Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Lahko se shranjuje pri sobni temperaturi (do 25 °C) za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/546/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

simponi 50 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

### ŠKATLA ZA 1 NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK KOT VMESNA OVOJNINA/DEL VEČKRATNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)

#### 1. IME ZDRAVILA

Simponi 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
golimumab

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En 0,5 ml napolnjen napolnjen peresnik vsebuje 50 mg golimumaba.

#### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: sorbitol (E420), histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbat 80, voda za injicije. **Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

#### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (Smartject)  
1 napolnjen injekcijski peresnik  
Del večkratnega pakiranja, se ne sme izdajati ločeno.

#### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne stresajte.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba

#### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ščitnik igle vsebuje lateksno gumo. **Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.**  
Pred uporabo pustite injekcijski peresnik 30 minut izven škatle na sobni temperaturi.

#### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP  
EXP pri sobni temperaturi \_\_\_\_\_

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Lahko se shranjuje pri sobni temperaturi (do 25 °C) za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/546/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

simponi 50 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

### **ŠKATLA ZA VEČKRATNO PAKIRANJE S 3 ZAVOJČKI (VKLJUČNO Z MODRIM OKENCEM)**

#### **1. IME ZDRAVILA**

Simponi 50 mg  
raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
golimumab

#### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En 0,5 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 50 mg golimumaba.

#### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: sorbitol (E420), histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80, voda za injicije. **Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

#### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (SmartJect)  
Večkratno pakiranje: 3 napolnjeni injekcijski peresniki (3 enojna pakiranja)

#### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Ne stresajte.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba

#### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Ščitnik igle vsebuje lateksno gumo. **Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.**  
Pred uporabo pustite injekcijski peresnik 30 minut izven škatle na sobni temperaturi.

#### **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/546/002 (3 zavoječki, vsak z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

simponi 50 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**NOTRANJA STRAN ŠKATLE**

**Preden začnete uporabljati zdravilo Simponi:**

- Preberite priloženo navodilo za uporabo!
- Zdravila ne stresajte.
- Preverite datum izteka roka uporabnosti in varnostni pečat.
- Počakajte 30 minut, da zdravilo doseže sobno temperaturo.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA ZA NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Simponi 50 mg raztopina za injekcije  
golimumab  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

0,5 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO****1. IME ZDRAVILA**

Simponi 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
golimumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena 0,5 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mg golimumaba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: sorbitol (E420), histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80, voda za injicije. **Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
1 napolnjena injekcijska brizga

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Ne stresajte.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Ščitnik igle vsebuje lateksno gumo. **Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.**  
Pred uporabo pustite injekcijsko brizgo 30 minut izven škatle na sobni temperaturi.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
EXP pri sobni temperaturi \_\_\_\_\_



**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeno brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Lahko se shranjuje pri sobni temperaturi (do 25 °C) za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/546/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

simponi 50 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

### ŠKATLA ZA 1 NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO KOT VMESNA OVOJNINA/DEL VEČKRATNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)

#### 1. IME ZDRAVILA

Simponi 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
golimumab

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,5 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mg golimumaba.

#### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: sorbitol (E420), histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbat 80, voda za injicije. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

#### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
1 napolnjena injekcijska brizga  
Del večkratnega pakiranja, se ne sme izdajati ločeno.

#### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne stresajte.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba

#### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ščitnik igle vsebuje lateksno gumo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.  
Pred uporabo pustite injekcijsko brizgo 30 minut izven škatle na sobni temperaturi.

#### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP  
EXP pri sobni temperaturi \_\_\_\_\_

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Lahko se shranjuje pri sobni temperaturi (do 25 °C) za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/546/004

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

simponi 50 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

### **ŠKATLA ZA VEČKRATNO PAKIRANJE S 3 ZAVOJČKI (VKLJUČNO Z MODRIM OKENCEM)**

#### **1. IME ZDRAVILA**

Simponi 50 mg  
raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
golimumab

#### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena 0,5 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mg golimumaba.

#### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: sorbitol (E420), histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbata 80, voda za injicije. **Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

#### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
Večkratno pakiranje: 3 napolnjene injekcijske brizge (3 enojna pakiranja)

#### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Ne stresajte.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba

#### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Ščitnik igle vsebuje lateksno gumo. **Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.**  
Pred uporabo pustite injekcijsko brizgo 30 minut izven škatle na sobni temperaturi.

#### **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeno brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/546/004 (3 zavojevki, vsak z 1 napolnjeno injekcijsko brizgo)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

simponi 50 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**NOTRANJA STRAN ŠKATLE**

**Preden začnete uporabljati zdravilo Simponi:**

- Preberite priloženo navodilo za uporabo!
- Zdravila ne stresajte.
- Preverite datum izteka roka uporabnosti in varnostni pečat.
- Počakajte 30 minut, da zdravilo doseže sobno temperaturo.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Simponi 50 mg  
injekcija  
golimumab  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

0,5 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA ZA NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK****1. IME ZDRAVILA**

Simponi 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
golimumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En 1 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 100 mg golimumaba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: sorbitol (E420), histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80,  
voda za injicije. **Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

**raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (SmartJect)**  
1 napolnjen injekcijski peresnik

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Ne stresajte.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Ščitnik igle vsebuje lateksno gumo. **Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.**  
Pred uporabo pustite injekcijski peresnik 30 minut izven škatle na sobni temperaturi.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
EXP na sobni temperaturi \_\_\_\_\_



**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Lahko se shranjuje pri sobni temperaturi (do 25 °C) za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/546/005

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Simponi 100 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

### ŠKATLA ZA 1 NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK KOT VMESNA OVOJNINA/DEL VEČKRATNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)

#### 1. IME ZDRAVILA

Simponi 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
golimumab

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En 1 ml napolnjen napolnjen peresnik vsebuje 100 mg golimumaba.

#### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: sorbitol (E420), histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbat 80, voda za injicije. **Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

#### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (Smartject)  
1 napolnjen injekcijski peresnik  
Del večkratnega pakiranja, se ne sme izdajati ločeno.

#### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne stresajte.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba

#### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ščitnik igle vsebuje lateksno gumo. **Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.**  
Pred uporabo pustite injekcijski peresnik 30 minut izven škatle na sobni temperaturi.

#### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP  
EXP pri sobni temperaturi \_\_\_\_\_

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Lahko se shranjuje pri sobni temperaturi (do 25 °C) za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/546/006

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

simponi 100 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

### ŠKATLA ZA VEČKRATNO PAKIRANJE S 3 ZAVOJČKI (VKLJUČNO Z MODRIM OKENCEM)

#### 1. IME ZDRAVILA

Simponi 100 mg  
raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
golimumab

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En 1 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 100 mg golimumaba.

#### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: sorbitol (E420), histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80, voda za injicije. **Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

#### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (SmartJect)  
Večkratno pakiranje: 3 napolnjeni injekcijski peresniki (3 enojna pakiranja)

#### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne stresajte.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba

#### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ščitnik igle vsebuje lateksno gumo. **Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.**  
Pred uporabo pustite injekcijski peresnik 30 minut izven škatle na sobni temperaturi.

#### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/546/006 (3 zavojevki, vsak z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

simponi 100 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**NOTRANJA STRAN ŠKATLE**

**Preden začnete uporabljati zdravilo Simponi:**

- Preberite priloženo navodilo za uporabo!
- Zdravila ne stresajte.
- Preverite datum izteka roka uporabnosti in varnostni pečat.
- Počakajte 30 minut, da zdravilo doseže sobno temperaturo.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA ZA NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Simponi 100 mg raztopina za injekcije  
golimumab  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO****1. IME ZDRAVILA**

Simponi 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
golimumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena 1 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 100 mg golimumaba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: sorbitol (E420), histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80,  
voda za injekcije. **Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
1 napolnjena injekcijska brizga

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Ne stresajte.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Ščitnik igle vsebuje lateksno gumo. **Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.**  
Pred uporabo pustite injekcijsko brizgo 30 minut izven škatle na sobni temperaturi.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
EXP pri sobni temperaturi \_\_\_\_\_



**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeno brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Lahko se shranjuje pri sobni temperaturi (do 25 °C) za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/546/007

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

simponi 100 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

### ŠKATLA ZA 1 NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO KOT VMESNA OVOJNINA/KOT DEL VEČKRATNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)

#### 1. IME ZDRAVILA

Simponi 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
golimumab

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 1 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 100 mg golimumaba.

#### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: sorbitol (E420), histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbat 80, voda za injekcije. **Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

#### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
1 napolnjena injekcijska brizga  
Del večkratnega pakiranja, se ne sme izdajati ločeno.

#### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne stresajte.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba

#### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ščitnik igle vsebuje lateksno gumo. **Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.**  
Pred uporabo pustite injekcijsko brizgo 30 minut izven škatle na sobni temperaturi.

#### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP  
EXP pri sobni temperaturi \_\_\_\_\_

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Lahko se shranjuje pri sobni temperaturi (do 25 °C) za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/546/008

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

simponi 100 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

### **ŠKATLA ZA VEČKRATNO PAKIRANJE S 3 ZAVOJČKI (VKLJUČNO Z MODRIM OKENCEM)**

#### **1. IME ZDRAVILA**

Simponi 100 mg  
raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
golimumab

#### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena 1 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 100 mg golimumaba.

#### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: sorbitol (E420), histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80, voda za injicije. **Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

#### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
Večkratno pakiranje: 3 napolnjene injekcijske brizge (3 enojna pakiranja)

#### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Ne stresajte.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba

#### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Ščitnik igle vsebuje lateksno gumo. **Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.**  
Pred uporabo pustite injekcijsko brizgo 30 minut izven škatle na sobni temperaturi.

#### **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeno brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/546/008 (3 zavojevki, vsak z 1 napolnjeno injekcijsko brizgo)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

simponi 100 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**NOTRANJA STRAN ŠKATLE**

**Preden začnete uporabljati zdravilo Simponi:**

- Preberite priloženo navodilo za uporabo!
- Zdravila ne stresajte.
- Preverite datum izteka roka uporabnosti in varnostni pečat.
- Počakajte 30 minut, da zdravilo doseže sobno temperaturo.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Simponi 100 mg  
injekcija  
golimumab  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## Opozorilna kartica za bolnika za zdravilo Simponi

Ta opozorilna kartica vsebuje pomembne podatke o varnosti, ki jih morate upoštevati pred in med zdravljenjem z zdravilom Simponi.

Kartico pokažite vsem zdravnikom, ki sodelujejo pri vašem zdravljenju.

### 1. Okužbe

V času zdravljenja z zdravilom Simponi boste morda hitreje zboleli za okužbami. Okužbe lahko napredujejo hitreje in so lahko hujše. Poleg tega se lahko ponovno pojavijo nekatere prejšnje okužbe.

#### 1.1 Pred zdravljenjem z zdravilom Simponi:

- Zdravniku povejte, če imate okužbo. Zdravila Simponi ne smete prejemati, če imate tuberkulozo (TB) ali katero koli drugo hudo okužbo.
- Opraviti morate presejalne preiskave za TB. Zelo pomembno je, da poveste zdravniku, če ste imeli kadar koli v preteklosti TB ali ste bili v tesnem stiku s tuberkuloznim bolnikom. Zdravnika prosite, naj na spodnje črte vpiše vrsto in datum zadnjega presejalnega testiranja na TB:  
Preiskava \_\_\_\_\_ Preiskava \_\_\_\_\_  
Datum \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_  
Rezultat \_\_\_\_\_ Rezultat \_\_\_\_\_
- Zdravniku povejte, če veste ali sumite, da ste prenašalec virusa hepatitisa B.

#### 1.2 Med in po zdravljenju z zdravilom Simponi:

- Če se pojavijo simptomi okužbe, na primer zvišana telesna temperatura, utrujenost, (trdovraten) kašelj, kratka sapa ali gripi podobni znaki, izguba telesne mase, nočno potenje, driska, rane, težave z zobmi in pekoč občutek pri uriniranju, nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

### 2. Nosečnost in cepljenja

Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Simponi, je pomembno, da o tem obvestite zdravnika vašega dojenčka, preden dojenček prejme katero koli cepivo. Vaš dojenček v obdobju 6 mesecev po vašem zadnjem odmerku zdravila Simponi, ki ste ga prejeli med nosečnostjo, ne sme prejeti "živega cepiva", kot je cepivo BCG (uporablja se za preprečevanje tuberkuloze).

### 3. Datumi zdravljenja z zdravilom Simponi

1. uporaba: \_\_\_\_\_

Kasnejše uporabe: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Pomembno je, da vi in zdravnik zabeležita ime in številko serije vašega zdravila.

### 4. Drugi podatki

Ime bolnika: \_\_\_\_\_

Ime zdravnika: \_\_\_\_\_

Tel. št. zdravnika: \_\_\_\_\_

- Prosimo, da ob vsakem obisku pri zdravniku s seboj prinesete tudi seznam vseh drugih zdravil, ki jih jemljete.
- To kartico nosite s seboj še 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Simponi, ker se lahko neželeni učinki zdravila pojavijo še dolgo časa po prejemu zadnjega odmerka.



- Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite priloženo navodilo za uporabo.

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Simponi 45 mg/0,45 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku Za pediatrične bolnike z manj kot 40 kg golimumab

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Zdravnik vam bo dal opozorilno kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne podatke o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred in med zdravljenjem z zdravilom Simponi.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Simponi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Simponi
3. Kako uporabljati zdravilo Simponi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Simponi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Simponi in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Simponi vsebuje učinkovino golimumab.

Zdravilo Simponi spada v skupino zdravil, imenovanih "zaviralci TNF". Uporablja se **pri otrocih**, starih 2 leti ali več, za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa.

Zdravilo Simponi deluje tako, da zavira delovanje beljakovine, imenovane tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (TNF- $\alpha$ ). Ta beljakovina sodeluje pri vnetnih procesih v telesu in lahko z njenim zaviranjem zmanjšamo vnetje v telesu.

#### **Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis**

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je vnetna bolezen, ki povzroča bolečine v sklepih in otekanje sklepov pri otrocih. Za poliartikularni juvenilni idiopatski artritis dobite najprej druga zdravila in v primeru nezadostnega odziva nanje boste prejeli zdravilo Simponi v kombinaciji z metotreksatom.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Simponi**

##### **Ne uporabljajte zdravila Simponi**

- če ste alergični (preobčutljivi) na golimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate tuberkulozo (TB) ali katero koli drugo hudo okužbo;
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Simponi posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Simponi se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### Okužbe

Nemudoma obvestite zdravnika, če že imate simptome okužbe oziroma se vam ti pojavijo med ali po zdravljenju z zdravilom Simponi. Simptomi okužbe vključujejo zvišano telesno temperaturo, kašelj, kratko sapo, gripi podobne simptome, drisko, rane, težave z zobmi ali pekoč občutek pri odvajanju urina.

- Med uporabo zdravila Simponi ste bolj dovzetni za okužbe.
- Okužbe lahko napredujejo hitreje in so lahko hujše. Poleg tega se lahko znova pojavijo nekatere prejšnje okužbe.

### *Tuberkuloza (TB)*

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi TB. Simptomi TB vključujejo dolgotrajen kašelj, izgubo telesne mase, utrujenost, zvišano telesno temperaturo ali nočno potenje.

- Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simponi, so poročali o primerih TB, v redkih primerih celo pri bolnikih, ki so prejeli zdravila za zdravljenje TB. Zdravnik bo opravil preiskave, da bo ugotovil, ali imate TB. Zdravnik bo te preiskave zabeležil na vašo opozorilno kartico za bolnika.
- Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kdaj imeli TB oziroma če ste bili v tesnem stiku z osebo, ki je imela ali ima TB.
- Če zdravnik presodi, da obstaja pri vas tveganje za TB, vas bo morda zdravil z zdravili proti TB preden začnete uporabljati zdravilo Simponi.

### *Virus hepatitisa B (HBV)*

- Preden dobite zdravilo Simponi, zdravnika obvestite, če ste prenašalec HBV oziroma če imate ali ste imeli HBV.
- Zdravnika obvestite, če menite, da obstaja tveganje, da se okužite s HBV.
- Zdravnik vas mora testirati za HBV.
- Zdravljenje z zaviralci TNF, kot je zdravilo Simponi, lahko pri bolnikih, ki so nosilci tega virusa, povzroči reaktivacijo HBV, kar je lahko v nekaterih primerih življenjsko nevarno.

### *Invazivne glivne okužbe*

Če ste bivali ali potovali na območjih, kjer so pogoste okužbe s posebno vrsto gliv, ki lahko prizadenejo pljuča ali druge dele telesa (histoplazmoza, kokcidiodomikoza ali blastomikoza), morate o tem nemudoma obvestiti zdravnika. Če ne veste, ali so te glivne okužbe pogoste na območju, kjer ste bivali ali kamor ste potovali, se posvetujte z zdravnikom.

### Rak in limfom

Preden uporabite zdravilo Simponi, zdravnika obvestite, če ste kdaj imeli limfom (vrsto krvnega raka) ali kakršno koli drugo vrsto raka.

- Med uporabo zdravila Simponi ali drugih zaviralcev TNF se pri vas lahko poveča tveganje za nastanek limfoma ali druge vrste raka.
- Pri bolnikih s hudim revmatoidnim artritismom in drugimi vnetnimi boleznimi, ki imajo bolezen že dolgo, je tveganje za pojav limfoma lahko večje od povprečja.
- Pri otrocih in najstnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, so se pojavili primeri raka, vključno z neobičajnimi vrstami raka, ki so se v nekaterih primerih končali s smrtnim izidom.
- V redkih primerih so pri bolnikih, ki so jemali druge zaviralce TNF, opazili določeno in hudo vrsto limfoma, imenovanega jetrnovrancični T-celični limfom. Večina teh bolnikov je bila mladostnikov ali mladih odraslih moškega spola. Ta vrsta raka je bila ponavadi smrtna. Skoraj vsi ti bolniki so prejeli tudi zdravilo azatioprin ali 6-merkaptopurin. Zdravniku morate povedati, če sočasno z zdravilom Simponi jemljete azatioprin ali 6-merkaptopurin.
- Pri bolnikih s hudo trdovratno astmo, kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) in bolnikih, ki veliko kadijo, se lahko pri zdravljenju z zdravilom Simponi poveča tveganje za

nastanek raka. Če imate hudo trdovratno astmo, KOPB ali veliko kadite, se morate posvetovati z zdravnikom, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.

- Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z golimumabom, so se pojavile določene vrste kožnega raka. Če med zdravljenjem ali po njem opazite kakršne koli spremembe videza kože ali izrastke na koži, o tem obvestite zdravnika.

#### Srčno popuščanje

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam pojavijo ali poslabšajo simptomi srčnega popuščanja.

Simptomi srčnega popuščanja vključujejo kratko sapo ali otekanje stopal.

- Pri uporabi zaviralcev TNF, vključno z zdravilom Simponi, so poročali o pojavu ali poslabšanju kongestivnega srčnega popuščanja. Nekateri od teh bolnikov so umrli.
- Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom Simponi, vas mora zdravnik skrbno spremljati.

#### Bolezni živčevja

Nemudoma obvestite zdravnika, če so vam kadar koli postavili diagnozo demielinizirajoče bolezni, kot je multipla skleroza, oziroma če se vam pojavijo njeni simptomi. Simptomi lahko vključujejo spremembe vida, šibkost rok ali nog ali odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa. Zdravnik bo presodil, ali lahko prejmete zdravilo Simponi.

#### Operacije ali zobozdravstveni posegi

- Posvetujte se z zdravnikom, če boste imeli kakršno koli operacijo ali zobozdravstven poseg.
- Kirurgu ali zobozdravniku, ki bo opravil poseg, povejte, da se zdravite z zdravilom Simponi, in mu pokažite svojo opozorilno kartico za bolnika.

#### Avtoimunska bolezen

Obvestite zdravnika, če se vam pojavijo simptomi bolezni, imenovane lupus. Simptomi vključujejo trdovraten izpuščaj, zvišano telesno temperaturo, bolečine v sklepih in utrujenost.

- V redkih primerih se je pri osebah, zdravljenih z zaviralci TNF, pojavil lupus.

#### Bolezni krvi

Pri nekaterih bolnikih telo morda ne tvori dovolj krvnih celic, ki se borijo proti okužbam ali ustavijo krvavitve. Ob pojavu zvišane telesne temperature, ki ne mine, hitrim nastankom podplutb ali krvavitev ali zelo bledega videza, nemudoma pokličite zdravnika. Zdravnik se bo morda odločil, da vaše zdravljenje prekine.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Simponi posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### Cepjenja

Posvetujte se z zdravnikom, če ste bili ali morate biti cepljeni.

- Med uporabo zdravila Simponi ne smete dobiti določenih (živih) cepiv.
- Določena cepjenja lahko povzročijo okužbe. Če ste zdravilo Simponi prejeli v času nosečnosti, lahko pri vašem dojenčku obstaja večje tveganje, da dobi takšno okužbo še približno šest mesecev po tem, ko ste v nosečnosti prejeli zadnji odmerek tega zdravila. Pomembno je, da otrokovim zdravnikom in drugim zdravstvenim delavcem poveste za vašo uporabo zdravila Simponi, da bodo lahko presodili, kdaj sme vaš otrok prejeti katero koli cepivo.

O cepljenjih vašega otroka se posvetujte z otrokovim zdravnikom. Če je mogoče, naj otrok pred uporabo zdravila Simponi opravi vsa potrebna cepjenja.

#### Povzročitelji okužb v terapevtske namene

Če ste pred kratkim prejeli ali boste prejeli povzročitelje okužb v terapevtske namene (kot je uporaba BCG za zdravljenje raka), se posvetujte z zdravnikom.

### Alergijske reakcije

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam po zdravljenju z zdravilom Simponi pojavijo simptomi alergijske reakcije. Simptomi alergijske reakcije lahko vključujejo otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela, kar lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju, kožni izpuščaj, koprivnico, otekanje dlani, stopal ali gležnjev.

- Nekateri od teh reakcij so lahko resne ali, v redkih primerih, življenjsko nevarne.
- Nekateri od teh reakcij so se pojavile po prvi uporabi zdravila Simponi.

### **Otroci**

Zdravilo Simponi ni priporočljivo za otroke, mlajše od 2 let, s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ker zdravilo pri tej skupini ni bilo raziskano.

### **Druga zdravila in zdravilo Simponi**

- Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo, vključno s katerim koli drugim zdravilom za zdravljenje poliartrikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa.
- Zdravila Simponi ne smete jemati hkrati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinra ali abatacept. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje revmatičnih bolezni.
- Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katera koli druga zdravila, ki vplivajo na vaš imunski sistem.
- Med uporabo zdravila Simponi ne smete dobiti določenih (živih) cepiv.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Simponi posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Nosečnost in dojenje**

Pred uporabo zdravila Simponi se posvetujte z zdravnikom:

- če ste noseči ali načrtujete nosečnost med uporabo zdravila Simponi. Obstaja malo podatkov o učinkih tega zdravila pri nosečnicah. Med zdravljenjem z zdravilom Simponi ne smete zanositi, zato morate med zdravljenjem in vsaj še 6 mesecev po zadnji injekciji zdravila Simponi uporabljati zanesljivo kontracepcijsko zaščito. Zdravilo Simponi smete uporabljati med nosečnostjo le, če je za vas nujno potrebno.
- preden lahko začnete dojit, mora od zdravljenja z zdravilom Simponi miniti vsaj 6 mesecev. Če boste začeli prejemati zdravilo Simponi, morate nehati dojit.
- če ste prejeli zdravilo Simponi med nosečnostjo, lahko pri dojenčku obstaja večje tveganje za okužbo. Pomembno je, da preden vaš dojenček prejme katero koli cepivo, otrokovim zdravnikom in drugim zdravstvenim delavcem poveste za vašo uporabo zdravila Simponi (za več informacij glejte poglavje o cepljenju).

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Simponi ima majhen vpliv na sposobnost vožnje kolesa, upravljanja vozil in orodij ali strojev. Med uporabo zdravila Simponi se lahko vseeno pojavi omotica. Če se vam to zgodi, ne vozite kolesa, ne upravljajte vozil in orodij ali strojev.

### **Zdravilo Simponi vsebuje lateks in sorbitol**

#### Občutljivost za lateks

Del napolnjenega injekcijskega peresnika, ščitnik igle, vsebuje lateks. Ker lahko lateks povzroči hude alergijske reakcije, se pred uporabo zdravila Simponi posvetujte z zdravnikom, če ste vi ali vaš skrbnik alergični na lateks.

#### Neprenašanje sorbitola

To zdravilo vsebuje 18,45 mg sorbitola (E420) v enem napolnjenem injekcijskem peresniku. 0,05 ml zdravila vsebuje 2,05 mg sorbitola (E420).

### 3. Kako uporabljati zdravilo Simponi

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### Koliko zdravila Simponi uporabimo

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis pri otrocih, starih 2 leti ali več:

- Otroci, ki tehtajo *manj kot 40 kg*:  
Priporočeni odmerek zdravila Simponi za otroke, ki tehtajo manj kot 40 kg, je odvisen od njihove telesne mase in višine. Zdravnik vam bo povedal, kakšen je pravilni odmerek, ki ga morate uporabljati. Odmerek je treba dati enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.
- Otroci, ki tehtajo *vsaj 40 kg*:  
Za otroke, ki tehtajo vsaj 40 kg, sta na voljo napolnjeni injekcijski peresnik ali napolnjena injekcijska brizga s fiksnim odmerkom 50 mg. Za odmerek 50 mg glejte poglavje 3 "Kako uporabljati zdravilo Simponi" v navodilu za uporabo za zdravilo Simponi 50 mg napolnjeni injekcijski peresnik ali napolnjena injekcijska brizga.
- Pred četrtem odmerkom se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik bo presodil, ali naj nadaljujete zdravljenje z zdravilom Simponi.

#### Kako se daje zdravilo Simponi

- Zdravilo Simponi je treba injicirati pod kožo (subkutano).
- Sprva vam bo zdravilo Simponi lahko injiciral zdravnik ali medicinska sestra. Vendar se lahko skupaj z zdravnikom odločite, da boste zdravilo Simponi sebi ali svojemu otroku injicirali sami. V tem primeru boste deležni usposabljanja o tem, kako injicirati zdravilo Simponi.

Če imate kakršna koli vprašanja o injiciranju zdravila, se posvetujte z zdravnikom. Podrobna "Navodila za uporabo" najdete na koncu tega navodila.

#### Če ste uporabili večji odmerek zdravila Simponi, kot bi smeli

Če ste uporabili ali dobili preveč zdravila Simponi (bodisi z enkratnim injiciranjem prevelike količine zdravila ali zaradi prepogoste uporabe zdravila), se takoj posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. S seboj vedno vzemite to navodilo in škatlo, tudi če je prazna.

#### Če ste pozabili uporabiti zdravilo Simponi

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Simponi na predvideni datum, si pozabljeni odmerek injicirajte takoj, ko se spomnite.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Kdaj injicirati naslednji odmerek:

- če zamujate manj kot 2 tedna, injicirajte pozabljeni odmerek takoj, ko se spomnite, in nadaljujte s prvotnim režimom odmerjanja zdravila.
- če zamujate več kot 2 tedna, injicirajte pozabljeni odmerek takoj, ko se spomnite, in se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, kdaj morate vzeti naslednji odmerek.

Če niste prepričani, kaj storiti, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### Če ste prenehali uporabljati zdravilo Simponi

Če razmišljate, da bi prenehali uporabljati zdravilo Simponi, se najprej posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo resni neželeni učinki, ki lahko potrebujejo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo do več mesecev po zadnji injekciji.

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov zdravila Simponi:

- **alergijske reakcije, ki so lahko resne ali v redkih primerih življenjsko nevarne (redko).** Simptomi alergijske reakcije lahko vključujejo otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela, kar lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju, kožni izpuščaji, koprivnico ter otekanje dlani, stopal ali gležnjev. Nekatere od teh reakcij so se pojavile po prvi uporabi zdravila Simponi.
- **resne okužbe (vključno s TB, bakterijskimi okužbami, vključno z resnimi okužbami krvi in pljučnico, hudimi glivnimi okužbami in drugimi oportunističnimi okužbami) (pogosto).** Simptomi okužbe lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, utrujenost, (dolgotrajen) kašelj, kratko sapo, gripi podobne simptome, izgubo telesne mase, nočno potenje, drisko, rane, težave z zobmi in pekoč občutek pri uriniranju.
- **reaktivacijo virusa hepatitisa B, če ste prenašalec ali ste v preteklosti imeli hepatitis B (redko).** Simptomi lahko vključujejo porumenelost kože in oči, temno rjavo obarvan urin, bolečine na desni strani trebuha, zvišano telesno temperaturo, občutek slabosti, slabost in občutek hude utrujenosti.
- **bolezni živčevja, kot je multipla skleroza (redko).** Simptomi boleznih živčevja lahko vključujejo spremembe vida, šibkost rok ali nog, odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.
- **rak limfnih žlez (limfom) (redko).** Simptomi limfoma lahko vključujejo otekanje bezgavk, izgubo telesne mase ali zvišano telesno temperaturo.
- **srčno popuščanje (redko).** Simptomi srčnega popuščanja lahko vključujejo kratko sapo ali otekanje stopal.
- **znake boleznih imunskega sistema, imenovane:**
  - **lupus (redko).** Simptomi lahko vključujejo bolečine v sklepih ali izpuščaji na licih ali rokah, ki je občutljiv na sonce.
  - **sarkoidoza (redko).** Simptomi lahko vključujejo dolgotrajen kašelj, kratko sapo, bolečine v prsih, zvišano telesno temperaturo, otekanje bezgavk, izgubo telesne mase, kožne izpuščaje in zamegljen vid.
- **otekanje malih krvnih žil (vaskulitis) (redko).** Simptomi lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, glavobol, izgubo telesne mase, nočna potenja, izpuščaji in težave z živci, kot sta odrevenelost in mravljinčenje.
- **kožni rak (občasno).** Simptomi kožnega raka lahko vključujejo spremembe izgleda kože ali izrastke na koži.
- **bolezni krvi (pogosto).** Simptomi boleznih krvi lahko vključujejo stalno zvišano telesno temperaturo, zelo hiter nastanek modric ali krvavitev ali zelo bled videz.
- **rak krvi (levkemija) (redko).** Simptomi levkemije lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, občutek utrujenosti, pogoste okužbe, nagnjenost k modricam in nočna potenja.

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od zgoraj navedenih simptomov.

**Pri uporabi zdravila Simponi so opažali naslednje dodatne neželene učinke:**

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe zgornjih dihal, vnetje grla ali hripavost, izcedek iz nosu.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nenormalni izvidi jetrnih testov (zvišanje vrednosti jetrnih encimov), ugotovljeni s krvnimi preiskavami, ki jih opravi zdravnik,
- občutek omotičnosti,
- glavobol,
- občutek odrevenelosti ali mravljinčenja,



- površinske glivične okužbe,
- absces,
- bakterijske okužbe (kot je celulitis),
- majhno število rdečih krvnih celic,
- majhno število belih krvnih celic,
- pozitiven izvid krvnih preiskav za lupus,
- alergijske reakcije,
- slaba prebava,
- bolečine v trebuhu,
- občutek slabosti (siljenje na bruhanje),
- gripa,
- bronhitis,
- okužba sinusov,
- herpes,
- visok krvni tlak,
- zvišana telesna temperatura,
- astma, kratka sapa, piskanje v pljučih,
- bolezni želodca in črevesja, ki vključujejo vnetje želodčne sluznice in debelega črevesa, kar lahko povzroči zvišano telesno temperaturo,
- bolečine in razjede v ustih,
- reakcije na mestu injiciranja (vključno s pordelostjo, zatrdlino, bolečino, podplutbo, srbenjem, mravljinčenjem in draženjem),
- izguba las,
- izpuščaj in srbenje kože,
- težave s spanjem,
- depresija,
- občutek šibkosti,
- zlomi kosti,
- nelagodje v prsih.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- okužba ledvic,
- rakava obolenja, vključno z rakom kože in nerakavimi raščami ali bulami, vključno s kožnimi znamenji,
- mehurji na koži,
- huda okužba po celem telesu (sepsa), včasih vključno z nizkim krvnim tlakom (septični šok),
- luskavica (vključno na dlaneh in/ali podplatih in/ali v obliki mehurjev na koži),
- majhno število trombocitov,
- majhno skupno število trombocitov, rdečih in belih krvnih celic,
- bolezni ščitnice,
- zvišanje koncentracije krvnega sladkorja,
- zvišanje koncentracije holesterola v krvi,
- motnje ravnotežja,
- motnje vida,
- vnetje očesne veznice (konjunktivitis),
- očesna alergija,
- občutek nepravilnega srčnega utripa,
- zoženje krvnih žil v srcu,
- krvni strdki,
- zardevanje,
- zaprtje,
- kronično vnetje pljuč,
- zatekanje želodčne kisline nazaj v požiralnik,
- žolčni kamni,

- bolezni jeter,
- bolezni dojk,
- menstrualne motnje.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- nezmožnost nastajanja krvnih celic v kostnem mozgu,
- močno zmanjšano število belih krvnih celic,
- okužba sklepov ali okoliških tkiv,
- slabše celjenje,
- vnetje krvnih žil v notranjih organih,
- levkemija,
- melanom (vrsta kožnega raka),
- karcinom Merklovih celic (vrsta kožnega raka),
- lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah),
- luskasta koža, luščenje kože,
- motnje imunskega sistema, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in bezgavke (najpogosteje se pojavijo v obliki sarkoidoze),
- bolečine in obarvanje prstov na rokah ali nogah,
- motnje okušanja,
- bolezni mehurja,
- bolezni ledvic,
- vnetje krvnih žil v koži, ki se kaže kot izpuščaj.

Neželeni učinki neznane pogostnosti:

- redka vrsta krvnega raka, ki prizadene predvsem mlade ljudi (jetrnovranični T-celični limfom),
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži.
- poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (ki se kaže kot kožni izpuščaj in ga spremlja oslabelelost mišic).

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila Simponi**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
- Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- To zdravilo se lahko shranjuje tudi izven hladilnika pri temperaturah do največ 25 °C za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti, natisnjene na škatli. Na škatlo napišite novi datum izteka roka uporabnosti, ki vključuje dan/mesec/leto (do 30 dni od dne, ko se zdravilo vzame iz hladilnika). Če je zdravilo doseglo sobno temperaturo, ga ne vračajte v hladilnik. To zdravilo zavrzite, če ga ne uporabite do novega datuma izteka roka uporabnosti ali datuma izteka roka uporabnosti, natisnjene na škatli, kar nastopi prej.

- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da tekočina ni bistra do svetlo rumena, če je motna ali vsebuje tuje delce.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Simponi

Učinkovina je golimumab. En 0,45 ml napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 45 mg golimumaba. 1 ml vsebuje 100 mg golimumaba.

Druge sestavine zdravila so sorbitol (E420), histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbitat 80 in voda za injekcije. Za več informacij glede sorbitola (E420) glejte poglavje 2.

### Izgled zdravila Simponi in vsebina pakiranja

Zdravilo Simponi je na voljo v obliki raztopine za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo, VarioJect. Zdravilo Simponi je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 napolnjen injekcijski peresnik.

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna (ima biserni sij), brezbarvna do svetlo rumena in lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev beljakovin. Zdravila Simponi ne smete uporabiti, če je raztopina obarvana, motna ali če so v njej vidni tuji delci.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### Danmark

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

#### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp &amp; Dohme Latvija

Tel: + 371 67364224

msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp &amp; Dohme Ireland (Human Health)

Limited

Tel: +35312998700

medinfoNI@msd.com

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Navodila za uporabo**  
**Simponi 45 mg/0,45 ml**  
raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku VarioJect  
Za pediatrično uporabo

**ZA ENKRATNO UPORABO**



**Poznati morate svoj odmerek**

V zgornji prostor vpišite svoj predpisani odmerek.  
Če ste glede odmerka negotovi, ga preverite z zdravnikom.

**Pomembno**

Če zdravnik presodi, da si lahko injekcije zdravila Simponi dajete doma sami (oziroma vam jih lahko da vaš skrbnik), morate opraviti usposabljanje za pravilno pripravo in injiciranje zdravila Simponi.

Prosimo, da ta navodila za uporabo preberete pred začetkom uporabe napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Simponi, ter vsakokrat, kot dobite nov napolnjen injekcijski peresnik, saj so lahko na voljo nove informacije.

Pred začetkom injiciranja zdravila skrbno preberite tudi navodilo za uporabo. Ta navodila niso nadomestilo za pogovor z zdravnikom o vašem zdravstvenem stanju ali vašem zdravljenju.

Če niste opravili usposabljanja ali če imate kakršna koli vprašanja, prosimo, kontaktirajte zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.



**Informacije o shranjevanju**

Shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Lahko se shranjuje pri sobni temperaturi (do 25 °C) za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti. Na zadnjo stran škatle napišite novi datum izteka roka uporabnosti, ki vključuje dan/mesec/leto (do 30 dni od dne, ko se zdravilo vzame iz hladilnika). Če je zdravilo doseglo sobno temperaturo, ga ne vračajte v hladilnik.

**Napolnjeni injekcijski peresnik zdravila Simponi ter vsa druga zdravila shranjujte nedosegljiva otrokom!**

**Pregled**

Napolnjeni injekcijski peresnik je peresnik za **ročno** injiciranje, ki omogoča, da nastavite svoj specifični predpisani odmerek zdravila. Vsak napolnjen injekcijski peresnik lahko sprosti od 0,1 ml do 0,45 ml (kar ustreza od 10 mg do 45 mg golimumaba) v korakih po 0,05 ml.

Pred začetkom uporabe tega napolnjenega injekcijskega peresnika, morate vedeti, kako:

- odstraniti mehurčke zraka,
- nastaviti predpisani odmerek,
- **ročno pritisniti bat za injiciranje**, tako kot pri injekcijski brizgi.

Napolnjen injekcijski peresnik je samo za enkratno uporabo. Po uporabi napolnjen injekcijski peresnik zavržite.

Ne poskušajte uporabiti morebitnega preostanka zdravila v napolnjenem injekcijskem peresniku.

Ne delite si napolnjenega injekcijskega peresnika z nikomer.

Ne stresajte.



### **Potrebujete pomoč?**

Pokličite zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, da se boste pogovorili o morebitnih vprašanjih. Za dodatno pomoč se obrnite na lokalno predstavništvo; kontaktne podatke najdete v navodilu za uporabo.

### **Načrtujte vnaprej**



#### **Preglejte škatlo**

**Preverite datum izteka roka uporabnosti ("EXP")**, ki je natisnjen ali napisan na zadnji strani škatle.

Če je ta datum že potekel, zdravila **ne smete** uporabiti.

**Ne** injicirajte, če je perforacija na škatli poškodovana/pretrgana. Obrnite se na zdravnika ali farmacevta, da boste dobili nov napolnjen injekcijski peresnik.



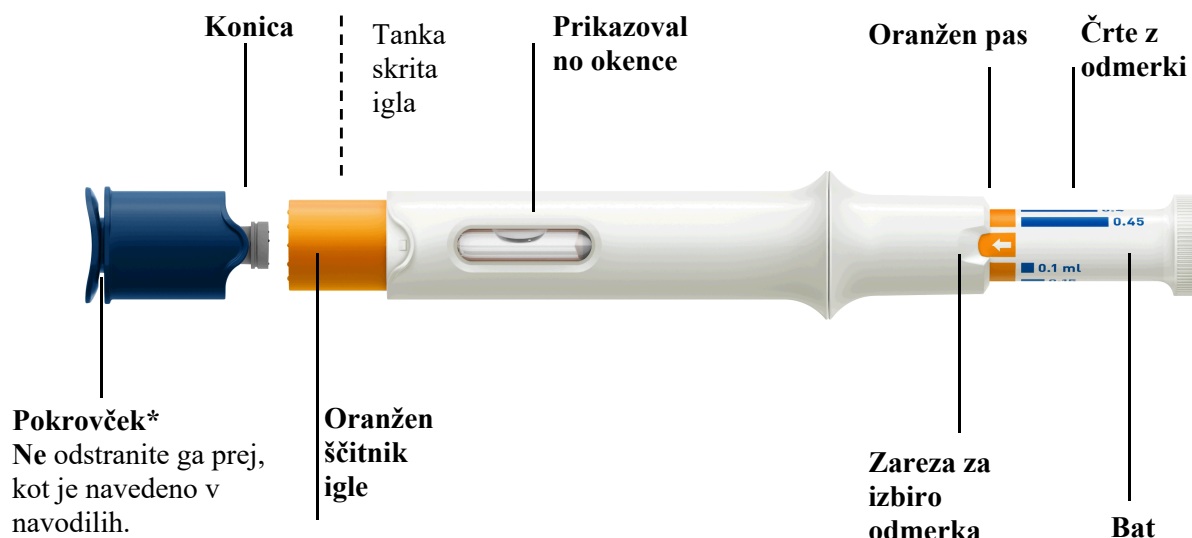
#### **Napolnjeni injekcijski peresnik vzemite iz škatle.**

Napolnjeni injekcijski peresnik pustite **vsaj 30 minut na sobni temperaturi**, nedosegljiv otrokom. Zdravila **ne** segrevajte na kakršen koli drug način.

#### **Potrebovali boste naslednje:**

- **1 alkoholni zloženec**
- **1 kosem vate ali zloženec gaze**
- **1 obliž**
- **1 vsebnik za ostre odpadke** (glejte 3. korak)

## Videz vašega napolnjenega injekcijskega peresnika

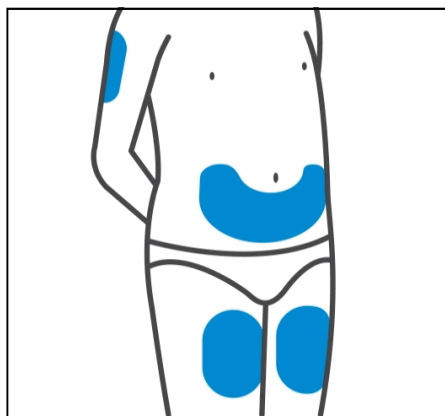


### **POMEMBNO:**

Pred injiciranjem **ne** pritisnite na oranžen ščitnik igle, ker se bo sicer zaklenil in ne boste prejeli odmerka. Napolnjenega injekcijskega peresnika med injiciranjem **ne** dvigujte s kože. Oranžen ščitnik igle se bo zaklenil in ne boste prejeli celotnega odmerka.

\*NEVARNOST ZADUŠITVE! Shranjujte nedosegljivo otrokom!

## 1. Priprava za injiciranje



### **Izberite mesto za injiciranje**

Za injiciranje izberite eno od naslednjih mest:

- **sprednjo stran stegen** (priporočeno)
- spodnji del trebuha  
Ne uporabite 5-centimetskega predela okrog popka.
- zadnjo stran nadlakti (če vam injekcijo daje oseba, ki skrbi za vas)

Za vsako injiciranje izberite drugo mesto na izbranem predelu za injiciranje.

Ne injicirajte v kožo, ki je občutljiva, podpluta, pordela, luskasta, zatrdela ali brazgotinasta.



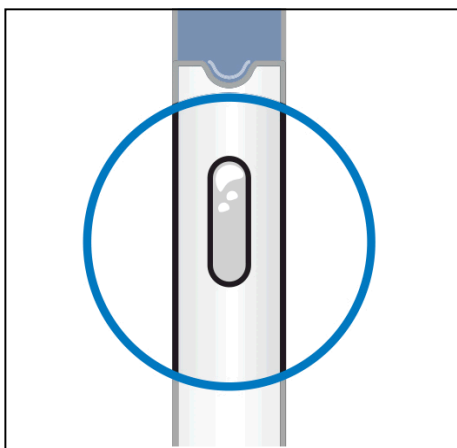


### Očistite mesto injiciranja

Dobro si umijte roke z milom in toplo vodo.

Izbrano mesto injiciranja obrišite z alkoholnim zložencem in pustite, da se posuši.

Ko ste mesto za injiciranje očistili, se ga **ne** dotikajte, ne pihajte vanj in ga ne sušite s sušilnikom.



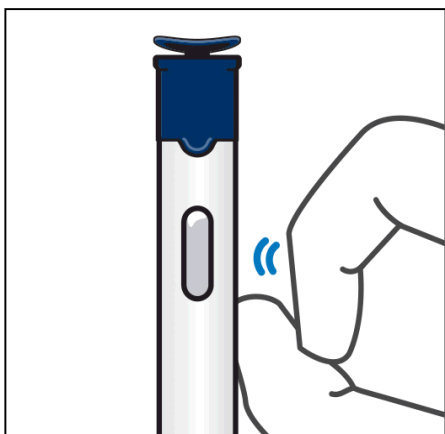
### Preglejte tekočino

Napolnjeni injekcijski peresnik vzemite iz škatle.

Skozi prikazovalno okence preverite tekočino. Biti mora bistra do rahlo opalescentna (bisernega sija), brezbarvna do svetlo rumena in lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev beljakovin.

Morda boste videli tudi enega ali več zračnih mehurčkov. To je normalno.

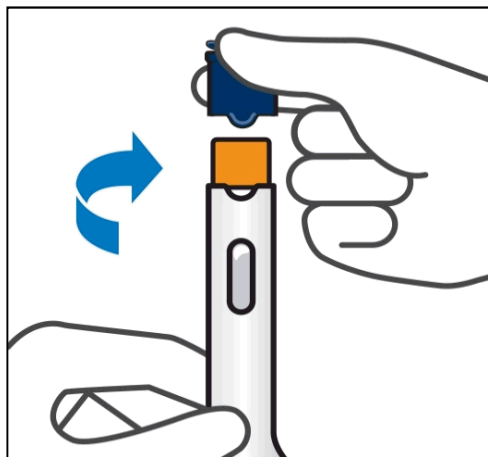
**Ne** injicirajte zdravila, če tekočina ni prave barve, je motna ali vsebuje velike delce. Če ste negotovi, se obrnite na zdravnika ali farmacevta, da boste dobili nov napolnjen injekcijski peresnik.



### Zračne mehurčke spravite na vrh

Napolnjen injekcijski peresnik držite pokonci, tako da modri pokrovček gleda navzgor.

S prstom nežno potrkajte na napolnjeni injekcijski peresnik v bližini okenca. To bo povzročilo, da se bodo zračni mehurčki dvignili na površje.



### Odstranite pokrovček

Napolnjen injekcijski peresnik še naprej držite pokonci, nato zasučite in potegnite pokrovček, da ga boste odstranili.

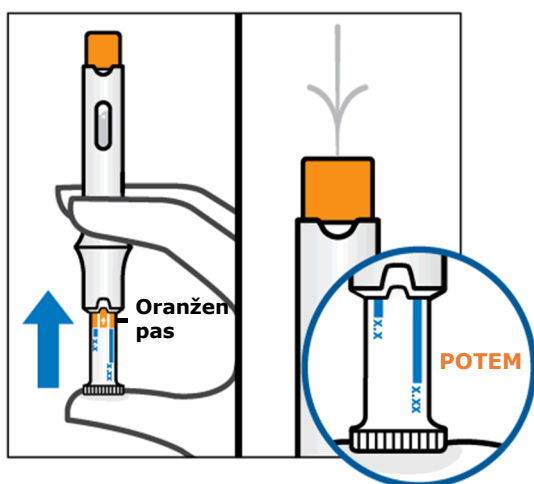
**POMEMBNO:** Pred injiciranjem **ne** pritisnite na oranžen ščitnik igle, saj se bo sicer zaklenil in ne boste prejeli odmerka.

### Injicirajte v 5 minutah po tem, ko ste odstranili pokrovček.

**Pokrovčka ne** nameščajte nazaj, saj lahko to poškoduje skrito iglo.

Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** uporabite, če vam pade, ko je že brez pokrovčka.

Obrnite se na zdravnika ali farmacevta, da boste dobili nov napolnjen injekcijski peresnik.



### Odstranite zračne mehurčke\*

Napolnjeni injekcijski peresnik še naprej držite pokonci.

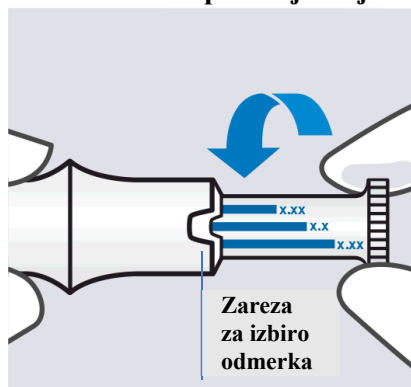
S palcem nežno pritisnite bat navzgor, dokler se ne ustavi. Takočina bo brizgnila ven. To je normalno.

### Oranžen pas bo izginil.

*\*Odstranitev zračnih mehurčkov pomaga zagotoviti, da dobite pravi odmerek.*

*Po odstranitvi zračnih mehurčkov boste v prikazovalnem okencu morda videli črto. To je normalno.*

## 2. Zdravilo Simponi injicirajte z napolnjenim injekcijskim peresnikom



### Nastavite predpisani odmerek

Obračajte bat, dokler ni črta odmerka za vaš predpisani odmerek poravnana z zarezo za izbiro odmerka. Napolnjen injekcijski peresnik je zdaj pripravljen za uporabo.

### Nastavitve odmerka:

0,1 ml

0,15 ml

0,2 ml

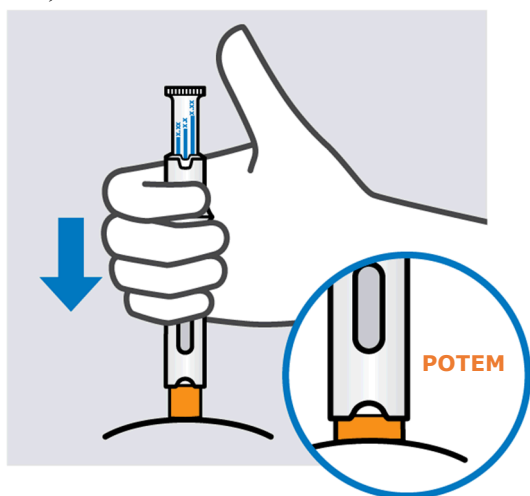
0,25 ml

0,3 ml

0,35 ml

0,4 ml

0,45 ml

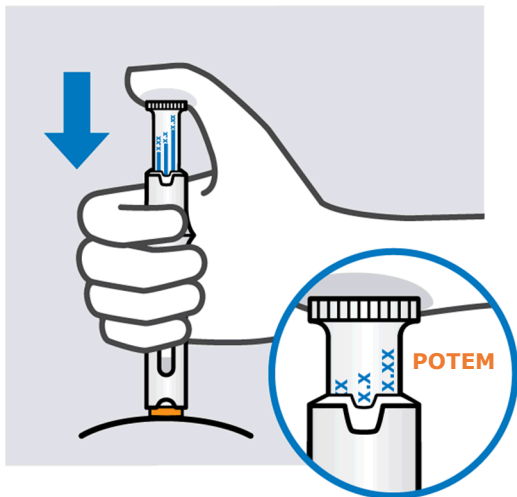


### Zabodite iglo in držite pri miru

**POMEMBNO:** Med injiciranjem napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** dvigajte s kože. Oranžen ščitnik igle se bo zaklenil in ne boste prejeli celotnega odmerka.

Ne pritiskajte bata, medtem ko zabadate iglo.

Konico napolnjenega injekcijskega peresnika pritisnite na kožo in jo držite, da oranžen ščitnik igle zdrsne navzgor, dokler se ne ustavi. Nekaj oranžne bo še vedno vidne.



### Injicirajte zdravilo Simponi

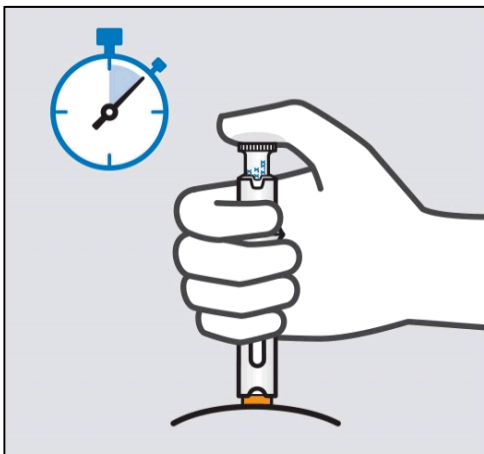
Napolnjeni injekcijski peresnik še naprej pritiskajte na kožo.

Nežno pritisnite bat, dokler se ne ustavi.

**Če imate nastavljen majhen odmerek, se bo bat premaknil le malo.**

Sproščeni odmerek lahko preverite tako, da pogledate zarezo za izbiro odmerka.

Napolnjenega injekcijskega peresnika še **ne** dvignite.



### Držite še naprej, nato dvignite

Napolnjen injekcijski peresnik še naprej pritiskajte na kožo približno 5 sekund.

Normalno je, da boste v prikazovalnem okencu še vedno videli nekaj zdravila.

Napolnjen injekcijski peresnik dvignite s kože.

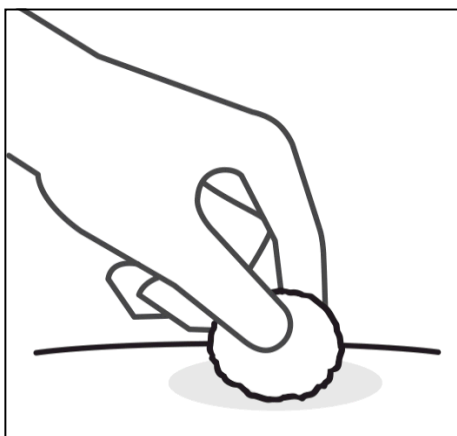
Oranžen ščitnik igle se bo pomaknil in zaklenil.

### 3. Po injiciranju



#### **Uporabljen napolnjeni injekcijski peresnik zavržite**

Uporabljen napolnjen injekcijski peresnik takoj po uporabi zavržite v vsebnik za ostre odpadke. Ko je vsebnik poln, ga morate zavreči po navodilih, ki ste jih dobili od zdravnika ali medicinske sestre.



#### **Preverite mesto injiciranja**

Na mestu injiciranja bo morda majhna količina krvi ali tekočine.

S kosom vate ali zložencem gaze pritisnite na kožo, dokler ne ustavite krvavitve.

Mesta injiciranja **ne** drgnite.

Če je treba, mesto injiciranja pokrijete z obližem. Vaše injiciranje je sedaj dokončano!

## Navodilo za uporabo

### Simponi 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku golimumab

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Zdravnik vam bo dal opozorilno kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne podatke o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred in med zdravljenjem z zdravilom Simponi.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Simponi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Simponi
3. Kako uporabljati zdravilo Simponi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Simponi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Simponi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Simponi vsebuje učinkovino golimumab.

Zdravilo Simponi spada v skupino zdravil, imenovanih "zaviralci TNF". Uporablja se **pri odraslih** ljudeh za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- revmatoidnega artritisa,
- psoriatičnega artritisa,
- aksialnega spondiloartritisa, vključno z ankilozirajočim spondilitisom in neradiografskim aksialnim spondiloartritisom,
- ulceroznega kolitisa.

**Pri otrocih**, starih 2 leti ali več, se zdravilo Simponi uporablja za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa.

Zdravilo Simponi deluje tako, da zavira delovanje beljakovine, imenovane tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (TNF- $\alpha$ ). Ta beljakovina sodeluje pri vnetnih procesih v telesu in lahko z njenim zaviranjem zmanjšamo vnetje v telesu.

#### Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov. Če imate aktiven revmatoidni artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste dovolj dobro odzvali, pa vam bodo lahko predpisali zdravilo Simponi, ki ga boste jemali v kombinaciji z drugim zdravilom, imenovanim metotreksat:

- za ublažitev znakov in simptomov bolezni,
- za upočasnitev napredovanja okvare kosti in sklepov,
- za izboljšanje telesne sposobnosti.

### **Psoriatični artritis**

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki jo običajno spremlja psoriza, vnetna bolezen kože. Če imate aktiven psoriatični artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste dovolj dobro odzvali, pa vam bodo lahko predpisali zdravilo Simponi:

- za ublažitev znakov in simptomov bolezni,
- za upočasnitev napredovanja okvare kosti in sklepov,
- za izboljšanje telesne sposobnosti.

### **Ankilozirajoči spondilitis in neradiografski aksialni spondiloartritis**

Ankilozirajoči spondilitis in neradiografski aksialni spondiloartritis sta vnetni bolezni hrbtenice. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali neradiografski aksialni spondiloartritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste dovolj dobro odzvali, pa vam bodo lahko predpisali zdravilo Simponi:

- za ublažitev znakov in simptomov bolezni,
- za izboljšanje telesne sposobnosti.

### **Ulcerozni kolitis**

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen črevesa. Če imate ulcerozni kolitis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne boste dovolj dobro odzvali, boste dobili za zdravljenje vaše bolezni zdravilo Simponi.

### **Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis**

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je vnetna bolezen, ki povzroča bolečine v sklepih in otekanje sklepov pri otrocih. Za poliartikularni juvenilni idiopatski artritis dobite najprej druga zdravila in v primeru nezadostnega odziva nanje boste prejeli zdravilo Simponi v kombinaciji z metotreksatom.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Simponi**

### **Ne uporabljajte zdravila Simponi**

- če ste alergični (preobčutljivi) na golimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate tuberkulozo (TB) ali katero koli drugo hudo okužbo;
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Simponi posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Simponi se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### Okužbe

Nemudoma obvestite zdravnika, če že imate simptome okužbe oziroma se vam ti pojavijo med ali po zdravljenju z zdravilom Simponi. Simptomi okužbe vključujejo zvišano telesno temperaturo, kašelj, kratko sapo, gripi podobne simptome, drisko, rane, težave z zobmi ali pekoč občutek pri odvajanju urina.

- Med uporabo zdravila Simponi ste bolj dovzetni za okužbe.
- Okužbe lahko napredujejo hitreje in so lahko hujše. Poleg tega se lahko znova pojavijo nekatere prejšnje okužbe.

#### *Tuberkuloza (TB)*

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi TB. Simptomi TB vključujejo dolgotrajen kašelj, izgubo telesne mase, utrujenost, zvišano telesno temperaturo ali nočno potenje.

- Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simponi, so poročali o primerih TB, v redkih primerih celo pri bolnikih, ki so prejeli zdravila za zdravljenje TB. Zdravnik bo opravil preiskave, da bo ugotovil, ali imate TB. Zdravnik bo te preiskave zabeležil na vašo opozorilno kartico za bolnika.
- Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kdaj imeli TB oziroma če ste bili v tesnem stiku z osebo, ki je imela ali ima TB.
- Če zdravnik presodi, da obstaja pri vas tveganje za TB, vas bo morda zdravil z zdravili proti TB preden začnete uporabljati zdravilo Simponi.

#### *Virus hepatitisa B (HBV)*

- Preden dobite zdravilo Simponi, zdravnika obvestite, če ste prenašalec HBV oziroma če imate ali ste imeli HBV.
- Zdravnika obvestite, če menite, da obstaja tveganje, da se okužite s HBV.
- Zdravnik vas mora testirati za HBV.
- Zdravljenje z zaviralci TNF, kot je zdravilo Simponi, lahko pri bolnikih, ki so nosilci tega virusa, povzroči reaktivacijo HBV, kar je lahko v nekaterih primerih življenjsko nevarno.

#### *Invazivne glivne okužbe*

Če ste bivali ali potovali na območjih, kjer so pogoste okužbe s posebno vrsto gliv, ki lahko prizadenejo pljuča ali druge dele telesa (histoplazmoza, kokcidiodomikoza ali blastomikoza), morate o tem nemudoma obvestiti zdravnika. Če ne veste, ali so te glivne okužbe pogoste na območju, kjer ste bivali ali kamor ste potovali, se posvetujte z zdravnikom.

#### Rak in limfom

Predn uporabite zdravilo Simponi, zdravnika obvestite, če ste kdaj imeli limfom (vrsto krvnega raka) ali kakršno koli drugo vrsto raka.

- Med uporabo zdravila Simponi ali drugih zaviralcev TNF se pri vas lahko poveča tveganje za nastanek limfoma ali druge vrste raka.
- Pri bolnikih s hudim revmatoidnim artritismom in drugimi vnetnimi boleznimi, ki imajo bolezen že dolgo, je tveganje za pojav limfoma lahko večje od povprečja.
- Pri otrocih in najstnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, so se pojavili primeri raka, vključno z neobičajnimi vrstami raka, ki so se v nekaterih primerih končali s smrtnim izidom.
- V redkih primerih so pri bolnikih, ki so jemali druge zaviralce TNF, opazili določeno in hudo vrsto limfoma, imenovanega jetrnovranični T-celični limfom. Večina teh bolnikov je bila mladostnikov ali mladih odraslih moškega spola. Ta vrsta raka je bila ponavadi smrtna. Skoraj vsi ti bolniki so prejeli tudi zdravilo azatioprin ali 6-merkaptopurin. Zdravniku morate povedati, če sočasno z zdravilom Simponi jemljete azatioprin ali 6-merkaptopurin.
- Pri bolnikih s hudo trdovratno astmo, kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) in bolnikih, ki veliko kadijo, se lahko pri zdravljenju z zdravilom Simponi poveča tveganje za nastanek raka. Če imate hudo trdovratno astmo, KOPB ali veliko kadite, se morate posvetovati z zdravnikom, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.
- Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z golimumabom, so se pojavile določene vrste kožnega raka. Če med zdravljenjem ali po njem opazite kakršne koli spremembe videza kože ali izrastke na koži, o tem obvestite zdravnika.

#### Srčno popuščanje

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam pojavijo ali poslabšajo simptomi srčnega popuščanja.

Simptomi srčnega popuščanja vključujejo kratko sapo ali otekanje stopal.

- Pri uporabi zaviralcev TNF, vključno z zdravilom Simponi, so poročali o pojavu ali poslabšanju kongestivnega srčnega popuščanja. Nekateri od teh bolnikov so umrli.
- Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom Simponi, vas mora zdravnik skrbno spremljati.

#### Bolezni živčevja

Nemudoma obvestite zdravnika, če so vam kadar koli postavili diagnozo demielinizirajoče bolezni, kot je multipla skleroza, oziroma če se vam pojavijo njeni simptomi. Simptomi lahko vključujejo



spremembe vida, šibkost rok ali nog ali odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa. Zdravnik bo presodil, ali lahko prejmete zdravilo Simponi.

#### Operacije ali zobozdravstveni posegi

- Posvetujte se z zdravnikom, če boste imeli kakršno koli operacijo ali zobozdravstven poseg.
- Kirurgu ali zobozdravniku, ki bo opravil poseg, povejte, da se zdravite z zdravilom Simponi, in mu pokažite svojo opozorilno kartico za bolnika.

#### Avtoimunska bolezen

Obvestite zdravnika, če se vam pojavijo simptomi bolezni, imenovane lupus. Simptomi vključujejo trdovraten izpuščaj, zvišano telesno temperaturo, bolečine v sklepih in utrujenost.

- V redkih primerih se je pri osebah, zdravljenih z zaviralci TNF, pojavil lupus.

#### Bolezni krvi

Pri nekaterih bolnikih telo morda ne tvori dovolj krvnih celic, ki se borijo proti okužbam ali ustavijo krvavitve. Ob pojavu zvišane telesne temperature, ki ne mine, hitrim nastankom podplutb ali krvavitev ali zelo bledega videza, nemudoma pokličite zdravnika. Zdravnik se bo morda odločil, da vaše zdravljenje prekine.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Simponi posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### Cepljenja

Posvetujte se z zdravnikom, če ste bili ali morate biti cepljeni.

- Med uporabo zdravila Simponi ne smete dobiti določenih (živih) cepiv.
- Določena cepljenja lahko povzročijo okužbe. Če ste zdravilo Simponi prejeli v času nosečnosti, lahko pri vašem dojenčku obstaja večje tveganje, da dobi takšno okužbo še približno šest mesecev po tem, ko ste v nosečnosti prejeli zadnji odmerek tega zdravila. Pomembno je, da otrokovim zdravnikom in drugim zdravstvenim delavcem poveste za vašo uporabo zdravila Simponi, da bodo lahko presodili, kdaj sme vaš otrok prejeti katero koli cepivo.

O cepljenjih vašega otroka se posvetujte z otrokovim zdravnikom. Če je mogoče, naj otrok pred uporabo zdravila Simponi opravi vsa potrebna cepljenja.

#### Povzročitelji okužb v terapevtske namene

Če ste pred kratkim prejeli ali boste prejeli povzročitelje okužb v terapevtske namene (kot je uporaba BCG za zdravljenje raka), se posvetujte z zdravnikom.

#### Alergijske reakcije

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam po zdravljenju z zdravilom Simponi pojavijo simptomi alergijske reakcije. Simptomi alergijske reakcije lahko vključujejo otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela, kar lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju, kožni izpuščaj, koprivnico, otekanje dlani, stopal ali gležnjev.

- Nekateri od teh reakcij so lahko resne ali, v redkih primerih, življenjsko nevarne.
- Nekateri od teh reakcij so se pojavile po prvi uporabi zdravila Simponi.

#### **Otroci**

Zdravilo Simponi ni priporočljivo za otroke, mlajše od 2 let, s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ker zdravilo pri tej skupini ni bilo raziskano.

#### **Druga zdravila in zdravilo Simponi**

- Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo, vključno s katerimi koli drugimi zdravili za zdravljenje revmatoidnega artritisa, poliartrikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, neradiografskega aksialnega spondiloartritisa ali ulceroznega kolitisa.

- Zdravila Simponi ne smete jemati hkrati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinra ali abatacept. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje revmatičnih bolezni.
- Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katera koli druga zdravila, ki vplivajo na vaš imunski sistem.
- Med uporabo zdravila Simponi ne smete dobiti določenih (živih) cepiv.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Simponi posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Nosečnost in dojenje**

Pred uporabo zdravila Simponi se posvetujte z zdravnikom:

- če ste noseči ali načrtujete nosečnost med uporabo zdravila Simponi. Obstaja malo podatkov o učinkih tega zdravila pri nosečnicah. Med zdravljenjem z zdravilom Simponi ne smete zanositi, zato morate med zdravljenjem in vsaj še 6 mesecev po zadnji injekciji zdravila Simponi uporabljati zanesljivo kontracepcijsko zaščito. Zdravilo Simponi smete uporabljati med nosečnostjo le, če je za vas nujno potrebno.
- preden lahko začnete dojiti, mora od zdravljenja z zdravilom Simponi miniti vsaj 6 mesecev. Če boste začeli prejemati zdravilo Simponi, morate nehati dojiti.
- če ste prejeli zdravilo Simponi med nosečnostjo, lahko pri dojenčku obstaja večje tveganje za okužbo. Pomembno je, da preden vaš dojenček prejme katero koli cepivo, otrokovim zdravnikom in drugim zdravstvenim delavcem poveste za vašo uporabo zdravila Simponi (za več informacij glejte poglavje o cepljenju).

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Simponi ima majhen vpliv na sposobnost vožnje in uporabe orodij ali strojev. Med uporabo zdravila Simponi se lahko vseeno pojavi omotica. Če se vam to zgodi, ne vozite ali uporabljajte orodij ali strojev.

### **Zdravilo Simponi vsebuje lateks in sorbitol**

#### Občutljivost za lateks

Del napolnjenega injekcijskega peresnika, ščitnik igle, vsebuje lateks. Ker lahko lateks povzroči hude alergijske reakcije, se pred uporabo zdravila Simponi posvetujte z zdravnikom, če ste vi ali vaš skrbnik alergični na lateks.

#### Neprenašanje sorbitola

To zdravilo vsebuje 20,5 mg sorbitola (E420) v enem napolnjenem injekcijskem peresniku.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Simponi**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Koliko zdravila Simponi uporabimo**

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis, vključno z ankilozirajočim spondilitisom ter neradiografskim aksialnim spondiloartritisom:

- Priporočeni odmerek je 50 mg (vsebina 1 napolnjenega injekcijskega peresnika) enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.
- Preden si odmerite oz. prejmete četrti odmerek zdravila, se posvetujte z zdravnikom, da bo preveril, ali smete nadaljevati zdravljenje z zdravilom Simponi.
  - Če tehtate več kot 100 kg, vam bo zdravnik morda povečal odmerek na 100 mg (vsebina 2 napolnjenih injekcijskih peresnikov) enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis pri otrocih, starih 2 leti ali več:

- Za bolnike, ki tehtajo vsaj 40 kg, je priporočen odmerek 50 mg enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum. Za bolnike, ki tehtajo manj kot 40 kg, je na voljo napolnjen injekcijski peresnik 45 mg/0.45 ml. Zdravnik vam bo povedal, kakšen je pravilni odmerek, ki ga morate uporabljati.
- Pred četrtim odmerkom se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik bo presodil, ali naj nadaljujete zdravljenje z zdravilom Simponi.

Ulcerozni kolitis

- Spodnja preglednica prikazuje, kako boste običajno uporabljali to zdravilo.

Začetno zdravljenje	Začetni odmerek 200 mg (vsebina 4 napolnjenih injekcijskih peresnikov), ki mu sledi 100 mg (vsebina 2 napolnjenih injekcijskih peresnikov) 2 tedna kasneje.
Vzdrževalno zdravljenje	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 80 kg, 50 mg (vsebina 1 napolnjenega injekcijskega peresnika) 4 tedne po zadnjem zdravljenju, nato vsake 4 tedne. Zdravnik se lahko odloči za odmerek 100 mg (vsebino 2 napolnjenih injekcijskih peresnikov), odvisno od tega, kako dobro deluje zdravilo Simponi pri vas.</li><li>• Pri bolnikih, ki tehtajo 80 kg ali več, 100 mg (vsebina 2 napolnjenih injekcijskih peresnikov) 4 tedne po zadnjem zdravljenju, nato vsake 4 tedne</li></ul>

### Kako se daje zdravilo Simponi

- Zdravilo Simponi je treba injicirati pod kožo (subkutano).
- Sprva vam bo zdravilo Simponi lahko injiciral zdravnik ali medicinska sestra. Vendar se lahko skupaj z zdravnikom odločite, da si boste zdravilo Simponi injicirali sami. V tem primeru boste deležni usposabljanja o tem, kako injicirati zdravilo Simponi.

Če imate kakršna koli vprašanja o injiciranju zdravila, se posvetujte z zdravnikom. Podrobna "Navodila za uporabo" najdete na koncu tega navodila.

### Če ste uporabili večji odmerek zdravila Simponi, kot bi smeli

Če ste uporabili ali dobili preveč zdravila Simponi (bodisi z enkratnim injiciranjem prevelike količine zdravila ali zaradi prepogoste uporabe zdravila), se takoj posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. S seboj vedno vzemite to navodilo in škatlo, tudi če je prazna.

### Če ste pozabili uporabiti zdravilo Simponi

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Simponi na predvideni datum, si pozabljeni odmerek injicirajte takoj, ko se spomnite.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Kdaj injicirati naslednji odmerek:

- če zamujate manj kot 2 tedna, injicirajte pozabljeni odmerek takoj, ko se spomnite, in nadaljujte s prvotnim režimom odmerjanja zdravila,
- če zamujate več kot 2 tedna, injicirajte pozabljeni odmerek takoj, ko se spomnite, in se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, kdaj morate vzeti naslednji odmerek.

Če niste prepričani, kaj storiti, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### Če ste prenehali uporabljati zdravilo Simponi

Če razmišljate, da bi prenehali uporabljati zdravilo Simponi, se najprej posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo resni neželeni učinki, ki lahko potrebujejo zdravljenje. Tveganje za določene neželene učinke je večje pri odmerku 100 mg v primerjavi z odmerkom 50 mg. Neželeni učinki se lahko pojavijo do več mesecev po zadnji injekciji.

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov zdravila Simponi:

- **alergijske reakcije, ki so lahko resne ali v redkih primerih življenjsko nevarne (redko).** Simptomi alergijske reakcije lahko vključujejo otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela, kar lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju, kožni izpuščaji, koprivnico ter otekanje dlani, stopal ali gležnjev. Nekateri od teh reakcij so se pojavile po prvi uporabi zdravila Simponi.
- **resne okužbe (vključno s TB, bakterijskimi okužbami, vključno z resnimi okužbami krvi in pljučnico, hudimi glivnimi okužbami in drugimi oportunističnimi okužbami) (pogosto).** Simptomi okužbe lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, utrujenost, (dolgotrajen) kašelj, kratko sapo, gripi podobne simptome, izgubo telesne mase, nočno potenje, drisko, rane, težave z zobmi in pekoč občutek pri uriniranju.
- **reaktivacijo virusa hepatitisa B, če ste prenašalec ali ste v preteklosti imeli hepatitis B (redko).** Simptomi lahko vključujejo porumenelost kože in oči, temno rjavo obarvan urin, bolečine na desni strani trebuha, zvišano telesno temperaturo, občutek slabosti, slabost in občutek hude utrujenosti.
- **bolezni živčevja, kot je multipla skleroza (redko).** Simptomi boleznih živčevja lahko vključujejo spremembe vida, šibkost rok ali nog, odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.
- **rak limfnih žlez (limfom) (redko).** Simptomi limfoma lahko vključujejo otekanje bezgavk, izgubo telesne mase ali zvišano telesno temperaturo.
- **srčno popuščanje (redko).** Simptomi srčnega popuščanja lahko vključujejo kratko sapo ali otekanje stopal.
- **znake boleznih imunskega sistema, imenovane:**
  - **lupus (redko).** Simptomi lahko vključujejo bolečine v sklepih ali izpuščaji na licih ali rokah, ki je občutljiv na sonce.
  - **sarkoidoza (redko).** Simptomi lahko vključujejo dolgotrajen kašelj, kratko sapo, bolečine v prsni, zvišano telesno temperaturo, otekanje bezgavk, izgubo telesne mase, kožne izpuščaje in zamegljen vid.
- **otekanje malih krvnih žil (vaskulitis) (redko).** Simptomi lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, glavobol, izgubo telesne mase, nočna potenja, izpuščaji in težave z živci, kot sta odrevenelost in mravljinčenje.
- **kožni rak (občasno).** Simptomi kožnega raka lahko vključujejo spremembe izgleda kože ali izrastke na koži.
- **bolezni krvi (pogosto).** Simptomi boleznih krvi lahko vključujejo stalno zvišano telesno temperaturo, zelo hiter nastanek modric ali krvavitvev ali zelo bled videz.
- **rak krvi (levkemija) (redko).** Simptomi levkemije lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, občutek utrujenosti, pogoste okužbe, nagnjenost k modricam in nočna potenja.

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od zgoraj navedenih simptomov.

**Pri uporabi zdravila Simponi so opazili naslednje dodatne neželene učinke:**

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe zgornjih dihal, vnetje grla ali hripavost, izcedek iz nosu.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nenormalni izvidi jetrnih testov (zvišanje vrednosti jetrnih encimov), ugotovljeni s krvnimi preiskavami, ki jih opravi zdravnik,

- občutek omotičnosti,
- glavobol,
- občutek odrevenelosti ali mravljinčenja,
- površinske glivične okužbe,
- absces,
- bakterijske okužbe (kot je celulitis),
- majhno število rdečih krvnih celic,
- majhno število belih krvnih celic,
- pozitiven izvid krvnih preiskav za lupus,
- alergijske reakcije,
- slaba prebava,
- bolečine v trebuhu,
- občutek slabosti (siljenje na bruhanje),
- gripa,
- bronhitis,
- okužba sinusov,
- herpes,
- visok krvni tlak,
- zvišana telesna temperatura,
- astma, kratka sapa, piskanje v pljučih,
- bolezni želodca in črevesja, ki vključujejo vnetje želodčne sluznice in debelega črevesa, kar lahko povzroči zvišano telesno temperaturo,
- bolečine in razjede v ustih,
- reakcije na mestu injiciranja (vključno s pordelostjo, zatrdlino, bolečino, podplutbo, srbenjem, mravljinčenjem in draženjem),
- izguba las,
- izpuščaj in srbenje kože,
- težave s spanjem,
- depresija,
- občutek šibkosti,
- zlomi kosti,
- nelagodje v prsih.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- okužba ledvic,
- rakava obolenja, vključno z rakom kože in nerakavimi raščami ali bulami, vključno s kožnimi znamenji,
- mehurji na koži,
- huda okužba po celem telesu (sepsa), včasih vključno z nizkim krvnim tlakom (septični šok),
- luskavica (vključno na dlaneh in/ali podplatih in/ali v obliki mehurjev na koži),
- majhno število trombocitov,
- majhno skupno število trombocitov, rdečih in belih krvnih celic,
- bolezni ščitnice,
- zvišanje koncentracije krvnega sladkorja,
- zvišanje koncentracije holesterola v krvi,
- motnje ravnotežja,
- motnje vida,
- vnetje očesne veznice (konjunktivitis),
- očesna alergija,
- občutek nepravilnega srčnega utripa,
- zoženje krvnih žil v srcu,
- krvni strdki,
- zardevanje,
- zaprtje,

- kronično vnetje pljuč,
- zatekanje želodčne kisline nazaj v požiralnik,
- žolčni kamni,
- bolezni jeter,
- bolezni dojk,
- menstrualne motnje.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- nezmožnost nastajanja krvnih celic v kostnem mozgu,
- močno zmanjšano število belih krvnih celic,
- okužba sklepov ali okoliških tkiv,
- slabše celjenje,
- vnetje krvnih žil v notranjih organih,
- levkemija,
- melanom (vrsta kožnega raka),
- karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka),
- lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah),
- luskasta koža, luščenje kože,
- motnje imunskega sistema, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in bezgavke (najpogosteje se pojavijo v obliki sarkoidoze),
- bolečine in obarvanje prstov na rokah ali nogah,
- motnje okušanja,
- bolezni mehurja,
- bolezni ledvic,
- vnetje krvnih žil v koži, ki se kaže kot izpuščaj.

Neželeni učinki neznane pogostnosti:

- redka vrsta krvnega raka, ki prizadene predvsem mlade ljudi (jetrnovranični T-celični limfom),
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži.
- poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (ki se kaže kot kožni izpuščaj in ga spremlja oslabelelost mišic).

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila Simponi**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
- Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- To zdravilo se lahko shranjuje tudi izven hladilnika pri temperaturah do največ 25 °C za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti, natisnjene na škatli. Na škatlo napišite novi datum izteka roka uporabnosti, ki vključuje dan/mesec/leto (do 30 dni od dne, ko se zdravilo vzame iz hladilnika). Če je zdravilo doseglo

sobno temperaturo, ga ne vračajte v hladilnik. To zdravilo zavržite, če ga ne uporabite do novega datuma izteka roka uporabnosti ali datuma izteka roka uporabnosti, natisnjena na škatli, kar nastopi prej.

- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da tekočina ni bistra do svetlo rumena, če je motna ali vsebuje tuje delce.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Simponi

Učinkovina je golimumab. En 0,5 ml napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 50 mg golimumaba.

Druge sestavine zdravila so sorbitol (E420), histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbitat 80 in voda za injekcije. Za več informacij glede sorbitola (E420) glejte poglavje 2.

### Izgled zdravila Simponi in vsebina pakiranja

Zdravilo Simponi je na voljo kot raztopina za injiciranje v obliki napolnjenih injekcijskih peresnikov za enkratno uporabo. Zdravilo Simponi je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 napolnjen injekcijski peresnik in 3 (3 pakiranja po 1) napolnjene injekcijske peresnike. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna (ima biserni sij), brezbarvna do svetlo rumena in lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev beljakovin. Zdravila Simponi ne smete uporabiti, če je raztopina obarvana, motna ali če so v njej vidni tuji delci.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft. Tel.:  
+36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### Danmark

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

#### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com



**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: + 371 67364224

msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)

Limited

Tel: +35312998700

medinfoNI@msd.com

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.

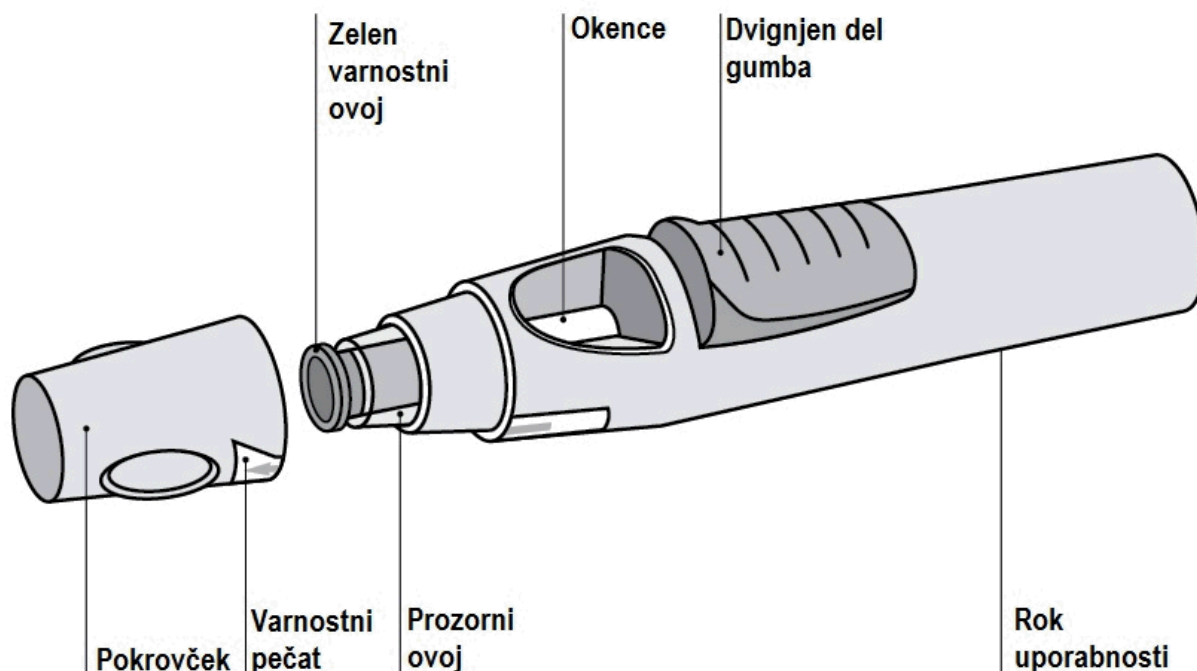
## NAVODILA ZA DAJANJE ZDRAVILA

Če si želite sami injicirati zdravilo Simponi, vas mora zdravstveni delavec poučiti, kako si pravilno pripravite in date injekcijo. Če vam tega še niso pokazali, se obrnite na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, da se boste dogovorili za to usposabljanje.

Navodila vsebujejo:

1. Priprava za uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika
2. Izbira in priprava mesta za injiciranje
3. Injiciranje zdravila
4. Po injiciranju

Spodnji diagram (glejte sliko 1) prikazuje, kako izgleda napolnjeni injekcijski peresnik "SmartJect".



Slika 1

### 1. Priprava za uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika

- Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete nikoli stresati.
- Pokrovček smete z napolnjenega injekcijskega peresnika sneti šele tik pred injiciranjem.
- Snetega pokrovčka napolnjenega injekcijskega peresnika ne nameščajte nazaj, da preprečite upogibanje igle.

#### Preverite število napolnjenih injekcijskih peresnikov

Preverite napolnjene injekcijske peresnike, da se prepričate,

- da sta število napolnjenih injekcijskih peresnikov in jakost pravilna
  - Če je vaš odmerek 50 mg, boste dobili en 50 mg napolnjen injekcijski peresnik.
  - Če je vaš odmerek 100 mg, boste dobili dva 50 mg napolnjena injekcijska peresnika in si boste morali dati dve injekciji. Izberite dve različni mesti za injiciranje (npr. ena injekcija v desno stegno in druga injekcija v levo stegno) in si injicirajte injekciji eno za drugo.
  - Če je vaš odmerek 200 mg, boste dobili štiri 50 mg napolnjene injekcijske peresnike in si boste morali dati štiri injekcije. Izberite različna mesta za injiciranje in si injicirajte injekcije eno za drugo.

#### Preverite rok uporabnosti zdravila

- Preverite rok uporabnosti, ki je natisnjen ali napisan na škatli.
- Preverite rok uporabnosti zdravila (označeno z "EXP") na napolnjenem injekcijskem peresniku.

- Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete uporabljati, če je pretečen rok uporabnosti zdravila. Natisnjeni datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca. Za pomoč se obrnite na zdravnika ali farmacevta.

#### **Preverite varnostni pečat**

- Preverite varnostni pečat okoli pokrovčka napolnjenega injekcijskega peresnika.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete uporabljati, če je pečat počen. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **Počakajte 30 minut, da napolnjeni injekcijski peresnik lahko doseže sobno temperaturo**

- Da si boste zdravilo zagotovo pravilno injicirali, morate napolnjeni injekcijski peresnik pustiti zunaj škatle na sobni temperaturi 30 minut, pri čemer mora biti nedosegljiv otrokom.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete segreti na noben drug način (na primer v mikrovalovni pečici ali v vroči vodi).
- Med čakanjem, da se napolnjeni injekcijski peresnik segreje na sobno temperaturo, z njega ne smete sneti pokrovčka.

#### **Pripravite si ostale potrebščine**

- Med čakanjem si lahko pripravite vse ostale potrebščine, vključno z alkoholnim zložencem, kosmom vate ali zložencem iz gaze ter posodo za odlaganje ostrih odpadkov.

#### **Preverite tekočino v napolnjenem injekcijskem peresniku**

- Poglejte skozi opazovalno okence in se prepričajte, da je tekočina v napolnjenem injekcijskem peresniku bistra do rahlo opalescentna (tj. da ima biserni sij) ter brezbarvna do svetlo rumena. Raztopina se lahko uporablja, če vsebuje nekaj majhnih prozornih ali belih delcev beljakovin.
- Lahko boste opazili tudi zračni mehurček, kar je normalno.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete uporabiti, če je tekočina napačne barve, motna ali vsebuje večje delce. Če se to zgodi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **2. Izbira in priprava mesta za injiciranje (glejte sliko 2)**

- Zdravilo si lahko injicirate v sprednji srednji del stegna.
- Za injiciranje lahko uporabite predel trebuha (abdomna) pod popkom, razen približno 5 cm širokega dela tik pod popkom.
- Zdravila si ne injicirajte v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela, luskasta ali zatrdela oziroma, kjer so vidne brazgotine ali strije.
- Če si morate zdravilo injicirati večkrat, je treba posamezne injekcije uporabiti na različnih mestih za injiciranje.



Slika 2

**!** NE injicirajte v roko, da preprečite okvaro napolnjenega injekcijskega peresnika in/ali nenamerno poškodbo.

### Umivanje rok in čiščenje mesta za injiciranje

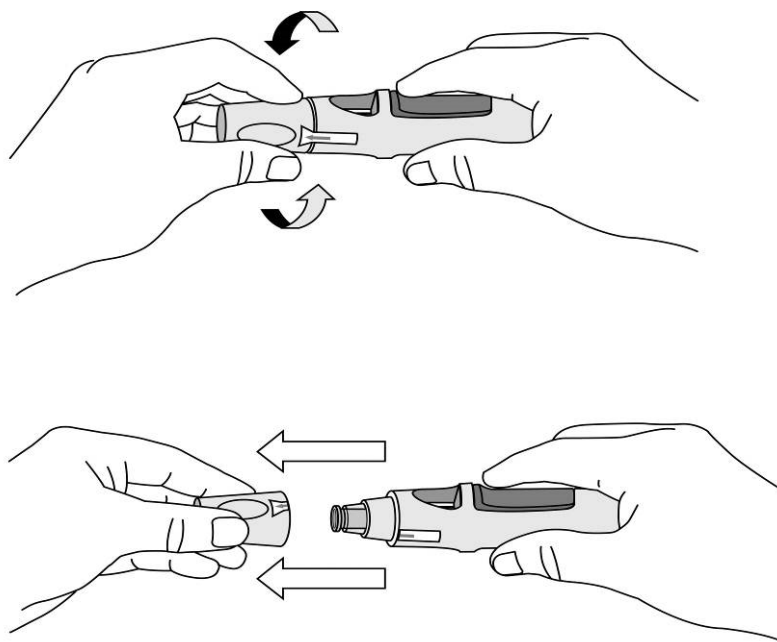
- Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
- Obrišite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem.
- Pustite, da se koža posuši, preden si začnete injicirati zdravilo, vendar za to ne smete uporabiti ventilatorja ali pihati z usti na očiščeno mesto.
- Preden si date injekcijo, se tega mesta ne smete več dotakniti.

### 3. Injiciranje zdravila

- Pokrovčka ne smete sneti, dokler niste pripravljeni za injiciranje zdravila.
- Zdravilo si injicirajte v roku 5 minut po odstranitvi pokrovčka.

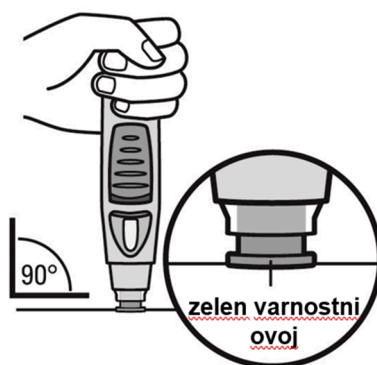
#### Snemite pokrovček (slika 3)

- Ko ste pripravljeni za injiciranje zdravila, malo obrnite pokrovček, da bo počil varnostni pečat.
- Snemite pokrovček in ga po injiciranju zavržite.
- Pokrovčka ne smete več nameščati nazaj na napolnjeni injekcijski peresnik, ker bi tako lahko poškodovali iglo v njem.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete uporabiti, če vam je padel brez pokrovčka. Če se to zgodi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.



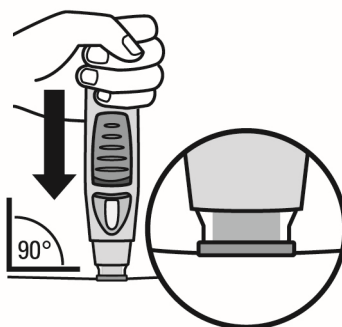
Slika 3

Napolnjeni injekcijski peresnik pritisnite na kožo (glejte sliki 4 in 5) brez stiskanja kože.



Slika 4

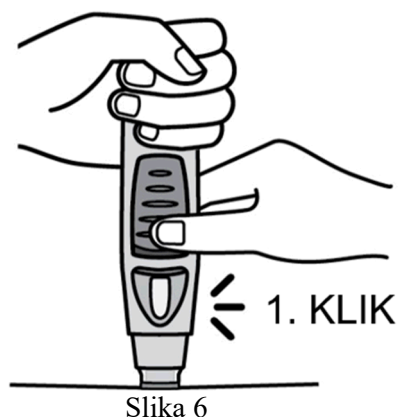
- Napolnjeni injekcijski peresnik udobno držite z eno roko **nad modrim gumbom**.
- Poskrbite, da je zelen varnostni ovoj stabilen in postavljen čim bolj ravno glede na vašo kožo. Če napolnjeni injekcijski peresnik med injiciranjem ni stabilen, lahko tvegate, da se igla zvije.
- Kože NE stiskajte, da se izognete nenamerni poškodbi z injekcijsko iglo.
- Modrega gumba se NE dotikajte in ga NE pritiskajte med nameščanjem napolnjenega injekcijskega peresnika na kožo.



Slika 5

- Odprti konec napolnjenega injekcijskega peresnika pritisnite na kožo pod kotom 90 stopinj. Pritisnite dovolj močno, da zeleni varnostni ovoj zdrsne navzgor in da ostane znotraj prozornega ovoja. Le širši del zelenega varnostnega ovoja ostane izven prozornega ovoja.
- Modrega gumba NE pritiskajte, dokler varnostni ovoj ne zdrsne v prozorni ovoj. Če pritisnete modri gumb pred pritiskom varnostnega ovoja, lahko pride do okvare peresnika.
- Injicirajte brez stiskanja kože.

Za injiciranje pritisnite gumb (glejte sliki 6 in 7).



- Še naprej pritiskajte napolnjeni injekcijski peresnik ob kožo. **Drugo roko uporabite**, da pritisnete **dvignjeni del modrega gumba**, da začnete z injiciranjem. Ne pritisnite gumba preden napolnjeni injekcijski peresnik ni **pritisnjen na kožo** in preden varnostni ovoj ne zdrsne v prozorni ovoj.
- Ko boste enkrat pritisnili na gumb, ga ne bo treba več pritiskati, ker bo ostal v takem položaju.
- Če se vam zdi, da se gumb težko pritisne, ne pritiskajte na gumb močneje. Spustite gumb, dvignite napolnjeni injekcijski peresnik in začnite znova. Prepričajte se, da na gumb ne pritiskate, dokler zeleni varnostni ovoj ni povsem pritisnjen na kožo, nato pritisnite dvignjeni del gumba.
- **Slišali boste glasen 'klik' – ne prestrašite se.** Prvi 'klik' pomeni, da je igla vstavljena in da se je injiciranje pričelo. V tem času lahko ali pa tudi ne čutite pika igle.

**Napolnjenega injekcijskega peresnika še ne smete dvigniti stran od kože. Če boste odstranili napolnjeni injekcijski peresnik, mogoče ne boste prejeli celotnega odmerka zdravila.**

Napolnjeni injekcijski peresnik držite še naprej, dokler ne zaslišite drugega 'klika' (glejte sliko 8); običajno traja približno 3 do 6 sekund, vendar lahko traja tudi do 15 sekund, da zaslišite drugi 'klik'.



- **Napolnjeni injekcijski peresnik še naprej držite pritisnjen ob kožo, dokler ne boste zaslišali drugega 'klika' (kar pomeni, da je injiciranje končano in da se je igla vrnila v napolnjeni injekcijski peresnik).**
- Napolnjeni injekcijski peresnik dvignite z mesta injiciranja.
- Opomba: Če ne slišite drugega 'klika', počakajte 15 sekund od prvega pritiska na gumb in nato dvignite avtoinjektor z mesta injiciranja.

#### 4. Po injiciranju

##### Uporabite kosem vate ali gazo

- Na mestu injiciranja boste morda opazili majhno količino krvi ali tekočine. To je normalno.
- Zdaj pritisnite kosem vate ali gazo na mesto injiciranja za 10 sekund.
- Mesto injiciranja lahko prekrijete z majhnim samolepilnim obližem, če je potrebno.
- Kože ne smete drgniti.

##### Poglejte v okence – rumeni kazalnik potrdi pravilno uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika (glejte sliko 9)

- Rumeni kazalnik je povezan z batom napolnjenega injekcijskega peresnika. Če rumeni kazalnik ni viden v okencu, se bat ni ustrezno sprožil in do injiciranja ni prišlo.
- Rumeni kazalnik bo zapolnil približno polovico okenca. To je normalno.
- Če v okencu ni viden rumeni kazalnik ali če sumite, da morda niste prejeli celotnega odmerka, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Ne smete si dati drugega odmerka, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.



Slika 9

##### Napoljeni injekcijski peresnik zavržite (glejte sliko 10)

- Peresnik takoj odvrzite v posodo za odlaganje ostrih odpadkov. V primeru, da je posoda polna, morate ravnati v skladu z navodili zdravnika ali medicinske sestre.

Če menite, da je prišlo do napake pri injiciranju, ali ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.



Slika 10



## Navodilo za uporabo

### Simponi 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi golimumab

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Zdravnik vam bo dal opozorilno kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne podatke o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred in med zdravljenjem z zdravilom Simponi.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Simponi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Simponi
3. Kako uporabljati zdravilo Simponi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Simponi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Simponi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Simponi vsebuje učinkovino golimumab.

Zdravilo Simponi spada v skupino zdravil, imenovanih "zaviralci TNF". Uporablja se **pri odraslih** ljudeh za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- revmatoidnega artritisa,
- psoriatičnega artritisa,
- aksialnega spondiloartritisa, vključno z ankilozirajočim spondilitisom in neradiografskim aksialnim spondiloartritisom,
- ulceroznega kolitisa.

**Pri otrocih**, starih 2 leti ali več, se zdravilo Simponi uporablja za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa.

Zdravilo Simponi deluje tako, da zavira delovanje beljakovine, imenovane tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (TNF- $\alpha$ ). Ta beljakovina sodeluje pri vnetnih procesih v telesu in lahko z njenim zaviranjem zmanjšamo vnetje v telesu.

#### Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov. Če imate aktiven revmatoidni artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste dovolj dobro odzvali, pa vam bodo lahko predpisali zdravilo Simponi, ki ga boste jemali v kombinaciji z drugim zdravilom, imenovanim metotreksat:

- za ublažitev znakov in simptomov bolezni,
- za upočasnitev napredovanja okvare kosti in sklepov,
- za izboljšanje telesne sposobnosti.

### **Psoriatični artritis**

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki jo običajno spremlja psoriza, vnetna bolezen kože. Če imate aktiven psoriatični artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste dovolj dobro odzvali, pa vam bodo lahko predpisali zdravilo Simponi:

- za ublažitev znakov in simptomov bolezni,
- za upočasnitev napredovanja okvare kosti in sklepov,
- za izboljšanje telesne sposobnosti.

### **Ankilozirajoči spondilitis in neradiografski aksialni spondiloartritis**

Ankilozirajoči spondilitis in neradiografski aksialni spondiloartritis sta vnetni bolezni hrbtenice. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali neradiografski aksialni spondiloartritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste dovolj dobro odzvali, pa vam bodo lahko predpisali zdravilo Simponi:

- za ublažitev znakov in simptomov bolezni,
- za izboljšanje telesne sposobnosti.

### **Ulcerozni kolitis**

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen črevesa. Če imate ulcerozni kolitis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne boste dovolj dobro odzvali, boste dobili za zdravljenje vaše bolezni zdravilo Simponi.

### **Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis**

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je vnetna bolezen, ki povzroča bolečine v sklepih in otekanje sklepov pri otrocih. Za poliartikularni juvenilni idiopatski artritis dobite najprej druga zdravila in v primeru nezadostnega odziva nanje boste prejeli zdravilo Simponi v kombinaciji z metotreksatom.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Simponi**

### **Ne uporabljajte zdravila Simponi**

- če ste alergični (preobčutljivi) na golimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate tuberkulozo (TB) ali katero koli drugo hudo okužbo;
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Simponi posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Simponi se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### Okužbe

Nemudoma obvestite zdravnika, če že imate simptome okužbe oziroma se vam ti pojavijo med ali po zdravljenju z zdravilom Simponi. Simptomi okužbe vključujejo zvišano telesno temperaturo, kašelj, kratko sapo, gripi podobne simptome, drisko, rane, težave z zobmi ali pekoč občutek pri odvajanju urina.

- Med uporabo zdravila Simponi ste bolj dovzetni za okužbe.
- Okužbe lahko napredujejo hitreje in so lahko hujše. Poleg tega se lahko znova pojavijo nekatere prejšnje okužbe.

#### *Tuberkuloza (TB)*

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi TB. Simptomi TB vključujejo dolgotrajen kašelj, izgubo telesne mase, utrujenost, zvišano telesno temperaturo ali nočno potenje.

- Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simponi, so poročali o primerih TB, v redkih primerih celo pri bolnikih, ki so prejeli zdravila za zdravljenje TB. Zdravnik bo opravil preiskave, da bo ugotovil, ali imate TB. Zdravnik bo te preiskave zabeležil na vašo opozorilno kartico za bolnika.
- Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kdaj imeli TB oziroma če ste bili v tesnem stiku z osebo, ki je imela ali ima TB.
- Če zdravnik presodi, da obstaja pri vas tveganje za TB, vas bo morda zdravil z zdravili proti TB preden začnete uporabljati zdravilo Simponi.

#### *Virus hepatitisa B (HBV)*

- Preden dobite zdravilo Simponi, zdravnika obvestite, če ste prenašalec HBV oziroma če imate ali ste imeli HBV.
- Zdravnika obvestite, če menite, da obstaja tveganje, da se okužite s HBV.
- Zdravnik vas mora testirati za HBV.
- Zdravljenje z zaviralci TNF, kot je zdravilo Simponi, lahko pri bolnikih, ki so nosilci tega virusa, povzroči reaktivacijo HBV, kar je lahko v nekaterih primerih življenjsko nevarno.

#### *Invazivne glivne okužbe*

Če ste bivali ali potovali na območjih, kjer so pogoste okužbe s posebno vrsto gliv, ki lahko prizadenejo pljuča ali druge dele telesa (histoplazmoza, kokcidiodomikoza ali blastomikoza), morate o tem nemudoma obvestiti zdravnika. Če ne veste, ali so te glivne okužbe pogoste na območju, kjer ste bivali ali kamor ste potovali, se posvetujte z zdravnikom.

#### Rak in limfom

Predn uporabite zdravilo Simponi, zdravnika obvestite, če ste kdaj imeli limfom (vrsto krvnega raka) ali kakršno koli drugo vrsto raka.

- Med uporabo zdravila Simponi ali drugih zaviralcev TNF se pri vas lahko poveča tveganje za nastanek limfoma ali druge vrste raka.
- Pri bolnikih s hudim revmatoidnim artritismom in drugimi vnetnimi boleznimi, ki imajo bolezen že dolgo, je tveganje za pojav limfoma lahko večje od povprečja.
- Pri otrocih in najstnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, so se pojavili primeri raka, vključno z neobičajnimi vrstami raka, ki so se v nekaterih primerih končali s smrtnim izidom.
- V redkih primerih so pri bolnikih, ki so jemali druge zaviralce TNF, opazili določeno in hudo vrsto limfoma, imenovanega jetrnovranični T-celični limfom. Večina teh bolnikov je bila mladostnikov ali mladih odraslih moškega spola. Ta vrsta raka je bila ponavadi smrtna. Skoraj vsi ti bolniki so prejeli tudi zdravilo azatioprin ali 6-merkaptopurin. Zdravniku morate povedati, če sočasno z zdravilom Simponi jemljete azatioprin ali 6-merkaptopurin.
- Pri bolnikih s hudo trdovratno astmo, kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) in bolnikih, ki veliko kadijo, se lahko pri zdravljenju z zdravilom Simponi poveča tveganje za nastanek raka. Če imate hudo trdovratno astmo, KOPB ali veliko kadite, se morate posvetovati z zdravnikom, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.
- Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z golimumabom, so se pojavile določene vrste kožnega raka. Če med zdravljenjem ali po njem opazite kakršne koli spremembe videza kože ali izrastke na koži, o tem obvestite zdravnika.

#### Srčno popuščanje

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam pojavijo ali poslabšajo simptomi srčnega popuščanja.

Simptomi srčnega popuščanja vključujejo kratko sapo ali otekanje stopal.

- Pri uporabi zaviralcev TNF, vključno z zdravilom Simponi, so poročali o pojavu ali poslabšanju kongestivnega srčnega popuščanja. Nekateri od teh bolnikov so umrli.
- Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom Simponi, vas mora zdravnik skrbno spremljati.

#### Bolezni živčevja

Nemudoma obvestite zdravnika, če so vam kadar koli postavili diagnozo demielinizirajoče bolezni, kot je multipla skleroza, oziroma če se vam pojavijo njeni simptomi. Simptomi lahko vključujejo

spremembe vida, šibkost rok ali nog ali odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa. Zdravnik bo presodil, ali lahko prejmete zdravilo Simponi.

#### Operacije ali zobozdravstveni posegi

- Posvetujte se z zdravnikom, če boste imeli kakršno koli operacijo ali zobozdravstven poseg.
- Kirurgu ali zobozdravniku, ki bo opravil poseg, povejte, da se zdravite z zdravilom Simponi, in mu pokažite svojo opozorilno kartico za bolnika.

#### Avtoimunska bolezen

Obvestite zdravnika, če se vam pojavijo simptomi bolezni, imenovane lupus. Simptomi vključujejo trdovraten izpuščaj, zvišano telesno temperaturo, bolečine v sklepih in utrujenost.

- V redkih primerih se je pri osebah, zdravljenih z zaviralci TNF, pojavil lupus.

#### Bolezni krvi

Pri nekaterih bolnikih telo morda ne tvori dovolj krvnih celic, ki se borijo proti okužbam ali ustavijo krvavitve. Ob pojavu zvišane telesne temperature, ki ne mine, hitrim nastankom podplutb ali krvavitev ali zelo bledega videza, nemudoma pokličite zdravnika. Zdravnik se bo morda odločil, da vaše zdravljenje prekine.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Simponi posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### Cepljenja

Posvetujte se z zdravnikom, če ste bili ali morate biti cepljeni.

- Med uporabo zdravila Simponi ne smete dobiti določenih (živih) cepiv.
- Določena cepljenja lahko povzročijo okužbe. Če ste zdravilo Simponi prejeli v času nosečnosti, lahko pri vašem dojenčku obstaja večje tveganje, da dobi takšno okužbo še približno šest mesecev po tem, ko ste v nosečnosti prejeli zadnji odmerek tega zdravila. Pomembno je, da otrokovim zdravnikom in drugim zdravstvenim delavcem poveste za vašo uporabo zdravila Simponi, da bodo lahko presodili, kdaj sme vaš otrok prejeti katero koli cepivo.

O cepljenjih vašega otroka se posvetujte z otrokovim zdravnikom. Če je mogoče, naj otrok pred uporabo zdravila Simponi opravi vsa potrebna cepljenja.

#### Povzročitelji okužb v terapevtske namene

Če ste pred kratkim prejeli ali boste prejeli povzročitelje okužb v terapevtske namene (kot je uporaba BCG za zdravljenje raka), se posvetujte z zdravnikom.

#### Alergijske reakcije

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam po zdravljenju z zdravilom Simponi pojavijo simptomi alergijske reakcije. Simptomi alergijske reakcije lahko vključujejo otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela, kar lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju, kožni izpuščaj, koprivnico, otekanje dlani, stopal ali gležnjev.

- Nekateri od teh reakcij so lahko resne ali, v redkih primerih, življenjsko nevarne.
- Nekateri od teh reakcij so se pojavile po prvi uporabi zdravila Simponi.

#### **Otroci**

Zdravilo Simponi ni priporočljivo za otroke, mlajše od 2 let, s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ker zdravilo pri tej skupini ni bilo raziskano.

#### **Druga zdravila in zdravilo Simponi**

- Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo, vključno s katerimi koli drugimi zdravili za zdravljenje revmatoidnega artritisa, poliartrikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, neradiografskega aksialnega spondiloartritisa ali ulceroznega kolitisa.

- Zdravila Simponi ne smete jemati hkrati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinra ali abatacept. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje revmatičnih bolezni.
- Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katera koli druga zdravila, ki vplivajo na vaš imunski sistem.
- Med uporabo zdravila Simponi ne smete dobiti določenih (živih) cepiv.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Simponi posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Nosečnost in dojenje**

Pred uporabo zdravila Simponi se posvetujte z zdravnikom:

- če ste noseči ali načrtujete nosečnost med uporabo zdravila Simponi. Obstaja malo podatkov o učinkih tega zdravila pri nosečnicah. Med zdravljenjem z zdravilom Simponi ne smete zanositi, zato morate med zdravljenjem in vsaj še 6 mesecev po zadnji injekciji zdravila Simponi uporabljati zanesljivo kontracepcijsko zaščito. Zdravilo Simponi smete uporabljati med nosečnostjo le, če je za vas nujno potrebno.
- preden lahko začnete dojit, mora od zdravljenja z zdravilom Simponi miniti vsaj 6 mesecev. Če boste začeli prejemati zdravilo Simponi, morate nehati dojit.
- če ste prejeli zdravilo Simponi med nosečnostjo, lahko pri dojenčku obstaja večje tveganje za okužbo. Pomembno je, da preden vaš dojenček prejme katero koli cepivo, otrokovim zdravnikom in drugim zdravstvenim delavcem poveste za vašo uporabo zdravila Simponi (za več informacij glejte poglavje o cepljenju).

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Simponi ima majhen vpliv na sposobnost vožnje in uporabe orodij ali strojev. Med uporabo zdravila Simponi se lahko vseeno pojavi omotica. Če se vam to zgodi, ne vozite ali uporabljajte orodij ali strojev.

### **Zdravilo Simponi vsebuje lateks in sorbitol**

#### Občutljivost za lateks

Del napolnjene injekcijske brizge, ščitnik igle, vsebuje lateks. Ker lahko lateks povzroči hude alergijske reakcije, se pred uporabo zdravila Simponi posvetujte z zdravnikom, če ste vi ali vaš skrbnik alergični na lateks.

#### Neprenašanje sorbitola

To zdravilo vsebuje 20,5 mg sorbitola (E420) v eni napolnjeni injekcijski brizgi.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Simponi**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Koliko zdravila Simponi uporabimo**

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis, vključno z ankilozirajočim spondilitisom ter neradiografskim aksialnim spondiloartritisom:

- Priporočeni odmerek je 50 mg (vsebina 1 napolnjene injekcijske brizge) enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.
- Preden si odmerite oz. prejmete četrti odmerek zdravila, se posvetujte z zdravnikom, da bo preveril, ali smete nadaljevati zdravljenje z zdravilom Simponi.
  - Če tehtate več kot 100 kg, vam bo zdravnik morda povečal odmerek na 100 mg (vsebina 2 napolnjenih injekcijskih brizg) enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis:

- Za bolnike, ki tehtajo vsaj 40 kg, je priporočeni odmerek 50 mg enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum. Za bolnike, ki tehtajo manj kot 40 kg je na voljo napolnjen injekcijski peresnik 45 mg/0.45 ml. Zdravnik vam bo povedal, kakšen je pravilni odmerek, ki ga morate uporabljati.
- Pred četrtim odmerkom se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik bo presodil, ali naj nadaljujete zdravljenje z zdravilom Simponi.

Ulcerozni kolitis

- Spodnja preglednica prikazuje, kako boste običajno uporabljali to zdravilo.

Začetno zdravljenje	Začetni odmerek 200 mg (vsebina 4 napolnjenih injekcijskih brizg), ki mu sledi 100 mg (vsebina 2 napolnjenih injekcijskih brizg) 2 tedna kasneje.
Vzdrževalno zdravljenje	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 80 kg, 50 mg (vsebina 1 napolnjene injekcijske brizge) 4 tedne po zadnjem zdravljenju, nato vsake 4 tedne. Zdravnik se lahko odloči za odmerek 100 mg (vsebino 2 napolnjenih injekcijskih brizg), odvisno od tega, kako dobro deluje zdravilo Simponi pri vas.</li><li>• Pri bolnikih, ki tehtajo 80 kg ali več, 100 mg (vsebina 2 napolnjenih injekcijskih brizg) 4 tedne po zadnjem zdravljenju, nato vsake 4 tedne</li></ul>

### Kako se daje zdravilo Simponi

- Zdravilo Simponi je treba injicirati pod kožo (subkutano).
- Sprva vam bo zdravilo Simponi lahko injiciral zdravnik ali medicinska sestra. Vendar se lahko skupaj z zdravnikom odločite, da si boste zdravilo Simponi injicirali sami. V tem primeru boste deležni usposabljanja o tem, kako injicirati zdravilo Simponi.

Če imate kakršna koli vprašanja o injiciranju zdravila, se posvetujte z zdravnikom. Podrobna "Navodila za uporabo" najdete na koncu tega navodila.

### Če ste uporabili večji odmerek zdravila Simponi, kot bi smeli

Če ste uporabili ali dobili preveč zdravila Simponi (bodisi z enkratnim injiciranjem prevelike količine zdravila ali zaradi prepogoste uporabe zdravila), se takoj posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. S seboj vedno vzemite to navodilo in škatlo, tudi če je prazna.

### Če ste pozabili uporabiti zdravilo Simponi

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Simponi na predvideni datum, si pozabljeni odmerek injicirajte takoj, ko se spomnite.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Kdaj injicirati naslednji odmerek:

- če zamujate manj kot 2 tedna, injicirajte pozabljeni odmerek takoj, ko se spomnite, in nadaljujte s prvotnim režimom odmerjanja zdravila,
- če zamujate več kot 2 tedna, injicirajte pozabljeni odmerek takoj, ko se spomnite, in se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, kdaj morate vzeti naslednji odmerek.

Če niste prepričani, kaj storiti, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### Če ste prenehali uporabljati zdravilo Simponi

Če razmišljate, da bi prenehali uporabljati zdravilo Simponi, se najprej posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo resni neželeni učinki, ki lahko potrebujejo zdravljenje. Tveganje za določene neželene učinke je večje pri odmerku 100 mg v primerjavi z odmerkom 50 mg. Neželeni učinki se lahko pojavijo do več mesecev po zadnji injekciji.

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov zdravila Simponi:

- **alergijske reakcije, ki so lahko resne ali v redkih primerih življenjsko nevarne (redko).** Simptomi alergijske reakcije lahko vključujejo otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela, kar lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju, kožni izpuščaji, koprivnico ter otekanje dlani, stopal ali gležnjev. Nekatero od teh reakcij so se pojavile po prvi uporabi zdravila Simponi.
- **resne okužbe (vključno s TB, bakterijskimi okužbami, vključno z resnimi okužbami krvi in pljučnico, hudimi glivnimi okužbami in drugimi oportunističnimi okužbami) (pogosto).** Simptomi okužbe lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, utrujenost, (dolgotrajen) kašelj, kratko sapo, gripi podobne simptome, izgubo telesne mase, nočno potenje, drisko, rane, težave z zobmi in pekoč občutek pri uriniranju.
- **reaktivacijo virusa hepatitisa B, če ste prenašalec ali ste v preteklosti imeli hepatitis B (redko).** Simptomi lahko vključujejo porumenelost kože in oči, temno rjavo obarvan urin, bolečine na desni strani trebuha, zvišano telesno temperaturo, občutek slabosti, slabost in občutek hude utrujenosti.
- **bolezni živčevja, kot je multipla skleroza (redko).** Simptomi boleznih živčevja lahko vključujejo spremembe vida, šibkost rok ali nog, odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.
- **rak limfnih žlez (limfom) (redko).** Simptomi limfoma lahko vključujejo otekanje bezgavk, izgubo telesne mase ali zvišano telesno temperaturo.
- **srčno popuščanje (redko).** Simptomi srčnega popuščanja lahko vključujejo kratko sapo ali otekanje stopal.
- **znake boleznih imunskega sistema, imenovane:**
  - **lupus (redko).** Simptomi lahko vključujejo bolečine v sklepih ali izpuščaji na licih ali rokah, ki je občutljiv na sonce.
  - **sarkoidoza (redko).** Simptomi lahko vključujejo dolgotrajen kašelj, kratko sapo, bolečine v prsih, zvišano telesno temperaturo, otekanje bezgavk, izgubo telesne mase, kožne izpuščaje in zamegljen vid.
- **otekanje malih krvnih žil (vaskulitis) (redko).** Simptomi lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, glavobol, izgubo telesne mase, nočna potenja, izpuščaji in težave z živci, kot sta odrevenelost in mravljinčenje.
- **kožni rak (občasno).** Simptomi kožnega raka lahko vključujejo spremembe izgleda kože ali izrastke na koži.
- **bolezni krvi (pogosto).** Simptomi boleznih krvi lahko vključujejo stalno zvišano telesno temperaturo, zelo hiter nastanek modric ali krvavitev ali zelo bled videz.
- **rak krvi (levkemija) (redko).** Simptomi levkemije lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, občutek utrujenosti, pogoste okužbe, nagnjenost k modricam in nočna potenja.

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od zgoraj navedenih simptomov.

**Pri uporabi zdravila Simponi so opazili naslednje dodatne neželene učinke:**

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe zgornjih dihal, vnetje grla ali hripavost, izcedek iz nosu

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nenormalni izvidi jetrnih testov (zvišanje vrednosti jetrnih encimov), ugotovljeni s krvnimi preiskavami, ki jih opravi zdravnik,

- občutek omotičnosti,
- glavobol,
- občutek odrevenelosti ali mravljinčenja,
- površinske glivične okužbe,
- absces,
- bakterijske okužbe (kot je celulitis),
- majhno število rdečih krvnih celic,
- majhno število belih krvnih celic,
- pozitiven izvid krvnih preiskav za lupus,
- alergijske reakcije,
- slaba prebava,
- bolečine v trebuhu,
- občutek slabosti (siljenje na bruhanje),
- gripa,
- bronhitis,
- okužba sinusov,
- herpes,
- visok krvni tlak,
- zvišana telesna temperatura,
- astma, kratka sapa, piskanje v pljučih,
- bolezni želodca in črevesja, ki vključujejo vnetje želodčne sluznice in debelega črevesa, kar lahko povzroči zvišano telesno temperaturo,
- bolečine in razjede v ustih,
- reakcije na mestu injiciranja (vključno s pordelostjo, zatrdlino, bolečino, podplutbo, srbenjem, mravljinčenjem in draženjem),
- izguba las,
- izpuščaj in srbenje kože,
- težave s spanjem,
- depresija,
- občutek šibkosti,
- zlomi kosti,
- nelagodje v prsih.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- okužba ledvic,
- rakava obolenja, vključno z rakom kože in nerakavimi raščami ali bulami, vključno s kožnimi znamenji,
- mehurji na koži,
- huda okužba po celem telesu (sepsa), včasih vključno z nizkim krvnim tlakom (septični šok),
- luskavica (vključno na dlaneh in/ali podplatih in/ali v obliki mehurjev na koži),
- majhno število trombocitov,
- majhno skupno število trombocitov, rdečih in belih krvnih celic,
- bolezni ščitnice,
- zvišanje koncentracije krvnega sladkorja,
- zvišanje koncentracije holesterola v krvi,
- motnje ravnotežja,
- motnje vida,
- vnetje očesne veznice (konjunktivitis),
- očesna alergija,
- občutek nepravilnega srčnega utripa,
- zoženje krvnih žil v srcu,
- krvni strdki,
- zardevanje,
- zaprtje,



- kronično vnetje pljuč,
- zatekanje želodčne kisline nazaj v požiralnik,
- žolčni kamni,
- bolezni jeter,
- bolezni dojk,
- menstrualne motnje.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- nezmožnost nastajanja krvnih celic v kostnem mozgu,
- močno zmanjšano število belih krvnih celic,
- okužba sklepov ali okoliških tkiv,
- slabše celjenje,
- vnetje krvnih žil v notranjih organih,
- levkemija,
- melanom (vrsta kožnega raka),
- karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka),
- lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah),
- luskasta koža, luščenje kože,
- motnje imunskega sistema, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in bezgavke (najpogosteje se pojavijo v obliki sarkoidoze),
- bolečine in obarvanje prstov na rokah ali nogah,
- motnje okušanja,
- bolezni mehurja,
- bolezni ledvic,
- vnetje krvnih žil v koži, ki se kaže kot izpuščaj.

Neželeni učinki neznane pogostnosti:

- redka vrsta krvnega raka, ki prizadene predvsem mlade ljudi (jetrnovranični T-celični limfom),
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži.
- poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (ki se kaže kot kožni izpuščaj in ga spremlja oslabelelost mišic).

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila Simponi**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- To zdravilo se lahko shranjuje tudi izven hladilnika pri temperaturah do največ 25 °C za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti, natisnjene na škatli. Na škatlo napišite novi datum izteka roka uporabnosti, ki vključuje dan/mesec/leto (do 30 dni od dne, ko se zdravilo vzame iz hladilnika). Če je zdravilo doseglo

sobno temperaturo, ga ne vračajte v hladilnik. To zdravilo zavržite, če ga ne uporabite do novega datuma izteka roka uporabnosti ali datuma izteka roka uporabnosti, natisnjene na škatli, kar nastopi prej.

- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da tekočina ni bistra do svetlo rumena, če je motna ali vsebuje tuje delce.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Simponi

Učinkovina je golimumab. Ena 0,5 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mg golimumaba. Druge sestavine zdravila so sorbitol (E420), histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbitat 80 in voda za injekcije. Za več informacij glede sorbitola (E420) glejte poglavje 2.

### Izgled zdravila Simponi in vsebina pakiranja

Zdravilo Simponi je na voljo kot raztopina za injiciranje v obliki napolnjenih injekcijskih brizg za enkratno uporabo. Zdravilo Simponi je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo in 3 (3 pakiranja po 1) napolnjene injekcijske brizge. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna (ima biserni sij), brezbarvna do svetlo rumena in lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev beljakovin. Zdravila Simponi ne smete uporabiti, če je raztopina obarvana, motna ali če so v njej vidni tuji delci.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft. Tel.:  
+36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### Danmark

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

#### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp &amp; Dohme Latvija

Tel: + 371 67364224

msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp &amp; Dohme Ireland (Human Health)

Limited

Tel: +35312998700

medinfoNI@msd.com

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.

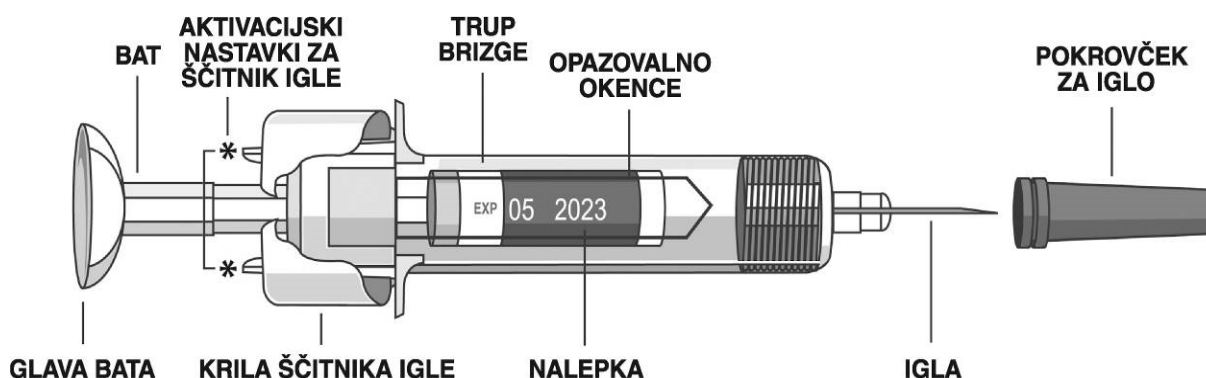
## NAVODILA ZA DAJANJE ZDRAVILA

Če si želite sami injicirati zdravilo Simponi, vas mora zdravstveni delavec poučiti, kako si pravilno pripravite in date injekcijo. Če vam tega še niso pokazali, se obrnite na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, da se boste dogovorili za to usposabljanje.

Navodila vsebujejo:

1. Priprava za uporabo napolnjene injekcijske brizge
2. Izbira in priprava mesta za injiciranje
3. Injiciranje zdravila
4. Po injiciranju

Spodnji diagram (glejte sliko 1) prikazuje, kako izgleda napolnjena injekcijska brizga.



Slika 1

### 1. Priprava za uporabo napolnjene injekcijske brizge

#### Napolnjeno injekcijsko brizgo držite za trup.

- Napolnjene injekcijske brizge ne smete držati za glavo bata, sam bat, krila ščitnika igle ali pokrovček igle.
- Bata ne smete nikoli vleči nazaj.
- Napolnjene injekcijske brizge ne smete nikoli stresati.
- Pokrovčka igle ne snemajte z napolnjene injekcijske brizge, dokler ni to izrecno zahtevano v navodilu.
- Ne dotikajte se aktivacijskih nastavkov za ščitnik igle (ki sta označena z zvezdico \* na sliki 1), da ne bo prišlo do prezgodnjega prekritja igle s ščitnikom igle.

#### Preverite število napolnjenih injekcijskih brizg

Preverite napolnjene injekcijske brizge, da se prepričate,

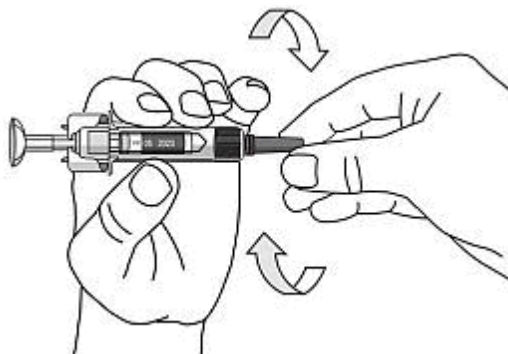
- da sta število napolnjenih injekcijskih brizg in jakost pravilna
  - Če je vaš odmerek 50 mg, boste dobili eno 50 mg napolnjeno injekcijsko brizgo.
  - Če je vaš odmerek 100 mg, boste dobili dve 50 mg napoljeni injekcijske brizgi in si boste morali dati dve injekciji. Izberite dve različni mesti za injiciranje (npr. ena injekcija v desno stegno in druga injekcija v levo stegno) in si injicirajte injekciji eno za drugo.
  - Če je vaš odmerek 200 mg, boste dobili štiri 50 mg napolnjene injekcijske brizge in si boste morali dati štiri injekcije. Izberite različna mesta za injiciranje in si injicirajte injekcije eno za drugo.

#### Preverite rok uporabnosti zdravila (glejte sliko 2)

- Preverite rok uporabnosti, ki je natisnjen ali napisan na škatli.
- Preverite rok uporabnosti zdravila (označeno z "EXP") na nalepki, tako da pogledate skozi opazovalno okence, ki se nahaja na trupu napolnjene injekcijske brizge.

- Če rok uporabnosti zdravila ni viden v okencu, držite napolnjeno injekcijsko brizgo za trup in obračajte pokrovček igle, da se bo položaj okenca poravnal z natisnjenim rokom uporabnosti zdravila.

Napolnjene injekcijske brizge ne smete uporabljati, če je pretečen rok uporabnosti zdravila. Natisnjeni datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca. Za pomoč se obrnite na zdravnika ali farmacevta.



Slika 2

### **Počakajte 30 minut, da lahko napolnjena injekcijska brizga doseže sobno temperaturo**

- Da si boste zdravilo pravilno injicirali, morate napolnjeno injekcijsko brizgo pustiti zunaj škatle na sobni temperaturi 30 minut, pri čemer mora biti nedosegljiva otrokom.

Napolnjene injekcijske brizge ne smete segrevati na noben drug način (na primer v mikrovalovni pečici ali v vroči vodi).

Med čakanjem, da se napolnjena injekcijska brizga segreje na sobno temperaturo, z nje ne smete sneti pokrovčka.

### **Pripravite si ostale potrebščine**

Med čakanjem si lahko pripravite vse ostale potrebščine, vključno z alkoholnim zložencem, kosmom vate ali zložencem iz gaze ter posodo za odlaganje ostrih odpadkov.

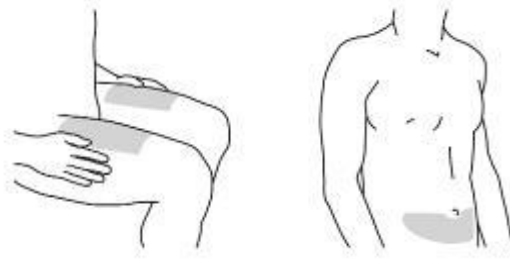
### **Preverite tekočino v napolnjeni injekcijski brizgi**

- Napolnjeno injekcijsko brizgo držite za trup, pri čemer naj bo igla, pokrita s pokrovčkom, obrnjena navzdol.
- Poglejte skozi opazovalno okence v napolnjeni injekcijski brizgi in se prepričajte, da je tekočina v njej bistra do rahlo opalescentna (tj. da ima biserni sij) ter brezbarvna do svetlo rumena. Raztopina se lahko uporablja, če vsebuje nekaj majhnih prozornih ali belih delcev beljakovin.
- Če skozi okence ne morete videti tekočine, držite napolnjeno injekcijsko brizgo za trup in obračajte pokrovček igle, da se bo položaj okenca poravnal s tekočino (glejte sliko 2).

Napolnjene injekcijske brizge ne smete uporabiti, če je tekočina napačne barve, motna ali vsebuje večje delce. Če se to zgodi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

## **2. Izbira in priprava mesta za injiciranje (glejte sliko 3)**

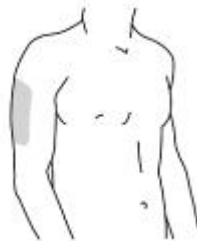
- Zdravilo si običajno injicirate v sprednji srednji del stegna.
- Za injiciranje lahko uporabite tudi spodnji del trebuha (abdomna) pod popkom, razen približno 5 cm širokega dela tik pod popkom.
- Zdravila si ne injicirajte v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela, luskasta ali zatrdela oziroma, kjer so vidne brazgotine ali strije.
- Če si morate zdravilo injicirati večkrat, je treba posamezne injekcije uporabiti na različnih mestih na telesu.



Slika 3

#### **Izbira mesta za injiciranje za negovalce (glejte sliko 4)**

- Če vam injekcijo da negovalec, lahko za injiciranje uporabi tudi zunanji del nadlakta.
- Uporabljajo se lahko vsa omenjena mesta, ne glede na vaš telesni tip ali velikost.



Slika 4

#### **Priprava mesta za injiciranje**

- Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
- Obrišite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem.
- Pustite, da se koža posuši, preden si začnete injicirati zdravilo, vendar za to ne smete uporabiti ventilatorja ali pihati z usti na očiščeno mesto.

Predn si date injekcijo, se tega mesta ne smete več dotakniti.

### **3. Injiciranje zdravila**

Pokrovčka igle ne smete sneti, dokler niste pripravljeni za injiciranje zdravila. Zdravilo si injicirajte v roku 5 minut po odstranitvi pokrovčka igle.

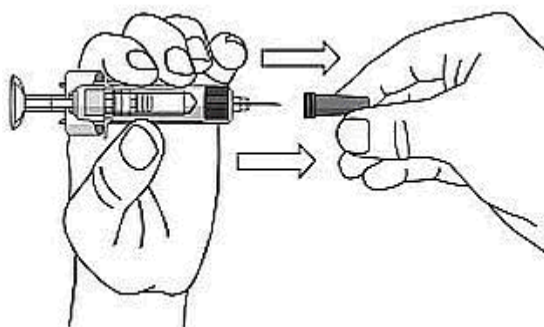
Med snemanjem pokrovčka igle se ne smete dotakniti bata.

#### **Snemite pokrovček igle (slika 5)**

- Ko ste pripravljeni za injiciranje zdravila, držite trup napolnjene injekcijske brizge z eno roko.
- Pokrovček igle potegnite naravnost z igle in ga po injiciranju zavržite. Pri tem se ne smete dotakniti bata.
- V napoljnjeni injekcijski brizgi boste morda opazili zračni mehurček ali kapljico tekočine na koncu igle. Oba sta normalna in vam ju ni treba odstraniti.
- Odmerek si injicirajte takoj po snetju pokrovčka igle.

Ne dotaknite se igle in tudi ne dovolite, da bi se igla dotaknila katere koli površine.

Napolnjene injekcijske brizge ne smete uporabiti, če vam je padla brez nameščenega pokrovčka. Če se to zgodi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.



Slika 5

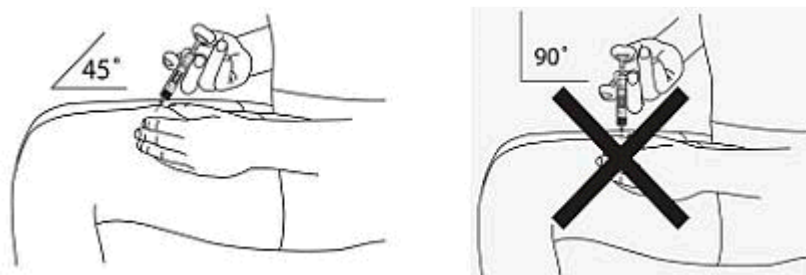
### Postavite napolnjeno injekcijsko brizgo v položaj za injiciranje

- Trup napolnjene injekcijske brizge držite s sredincem in kazalcem ene roke. Palec postavite na vrh glave bata, z drugo roko pa nežno stisnite kožo v gubo na predelu, ki ste ga pred tem očistili. Trdno primite kožno gubo.

Bata ne smete nikoli povleči nazaj.

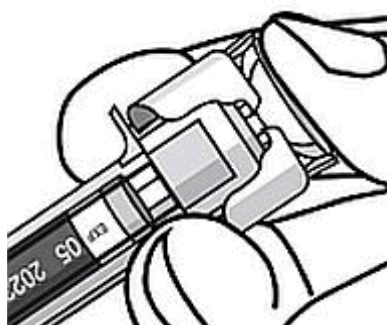
### Injicirajte zdravilo

- Iglo postavite na stisnjeno kožno gubo pod kotom približno 45 stopinj. Z enim hitrim gibom jo vbodite v kožo, tako globoko, kot gre (glejte sliko 6).



Slika 6

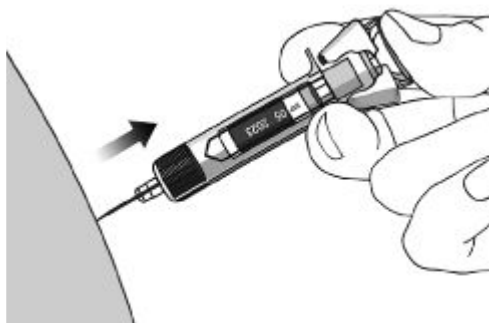
- Vbrizgajte vso količino zdravila s pritiskom bata noter, da boste glavo bata potisnili vse do predela med krilci ščitnika igle (glejte sliko 7).



Slika 7

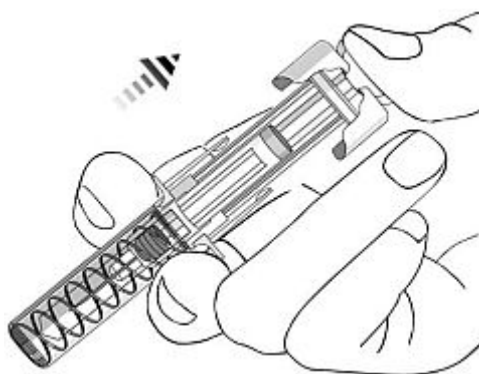
- Z batom potisnjenim noter do konca še naprej ohranite pritisk na glavo bata in ob tem iztahnite iglo iz kože ter spustite kožno gubo (glejte sliko 8).





Slika 8

- Počasi snemite palec z glave bata, da se bo prazna napolnjena injekcijska brizga pomaknila navzgor, dokler ne bo vsa igla prekrita s ščitnikom igle, kakor je prikazano na sliki 9:



Slika 9

#### 4. Po injiciranju

##### Uporabite kosem vate ali gazo

- Na mestu injiciranja boste morda opazili majhno količino krvi ali tekočine. To je normalno.
- Na mesto injiciranja lahko pritisnete kosem vate ali gazo in jo držite 10 sekund.
- Mesto injiciranja lahko prekrijete z majhnim samolepilnim obližem, če je potrebno.

Kože ne smete drgniti.

##### Napolnjeno injekcijsko brizgo zavržite (glejte sliko 10)

- Napolnjeno injekcijsko brizgo takoj odvrzite v posodo za odlaganje ostrih odpadkov. S to posodo morate ravnati v skladu z navodili zdravnika ali medicinske sestre.

Na iglo ne smete več namestiti pokrovčka.

Zaradi svoje varnosti in zdravja ter zaradi varnosti in zdravja drugih ne smete te napolnjene injekcijske brizge v nobenem primeru ponovno uporabiti.

Če menite, da je prišlo do napake pri injiciranju, ali ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.



Slika 10

## Navodilo za uporabo

### Simponi 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku golimumab

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Zdravnik vam bo dal opozorilno kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne podatke o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred in med zdravljenjem z zdravilom Simponi.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Simponi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Simponi
3. Kako uporabljati zdravilo Simponi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Simponi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Simponi in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Simponi vsebuje učinkovino golimumab.

Zdravilo Simponi spada v skupino zdravil, imenovanih "zaviralci TNF". Uporablja se **pri odraslih** ljudeh za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- revmatoidnega artritisa,
- psoriatičnega artritisa,
- aksialnega spondiloartritisa, vključno z ankilozirajočim spondilitisom in neradiografskim aksialnim spondiloartritisom,
- ulceroznega kolitisa.

Zdravilo Simponi deluje tako, da zavira delovanje beljakovine, imenovane tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (TNF- $\alpha$ ). Ta beljakovina sodeluje pri vnetnih procesih v telesu in lahko z njenim zaviranjem zmanjšamo vnetje v telesu.

#### **Revmatoidni artritis**

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov. Če imate aktiven revmatoidni artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste dovolj dobro odzvali, pa vam bodo lahko predpisali zdravilo Simponi, ki ga boste jemali v kombinaciji z drugim zdravilom, imenovanim metotreksat:

- za ublažitev znakov in simptomov bolezni,
- za upočasnitev napredovanja okvare kosti in sklepov,
- za izboljšanje telesne sposobnosti.

#### **Psoriatični artritis**

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki jo običajno spremlja psoriaza, vnetna bolezen kože. Če imate aktiven psoriatični artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste dovolj dobro odzvali, pa vam bodo lahko predpisali zdravilo Simponi:

- za ublažitev znakov in simptomov bolezni,
- za upočasnitev napredovanja okvare kosti in sklepov,

- za izboljšanje telesne sposobnosti.

### **Ankilozirajoči spondilitis in neradiografski aksialni spondiloartritis**

Ankilozirajoči spondilitis in neradiografski aksialni spondiloartritis sta vnetni bolezni hrbtenice. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali neradiografski aksialni spondiloartritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste dovolj dobro odzvali, pa vam bodo lahko predpisali zdravilo Simponi:

- za ublažitev znakov in simptomov bolezni,
- za izboljšanje telesne sposobnosti.

### **Ulcerozni kolitis**

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen črevesa. Če imate ulcerozni kolitis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne boste dovolj dobro odzvali, boste dobili za zdravljenje vaše bolezni zdravilo Simponi.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Simponi**

### **Ne uporabljajte zdravila Simponi**

- če ste alergični (preobčutljivi) na golimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate tuberkulozo (TB) ali katero koli drugo hudo okužbo;
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Simponi posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Simponi se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### Okužbe

Nemudoma obvestite zdravnika, če že imate simptome okužbe oziroma se vam ti pojavijo med ali po zdravljenju z zdravilom Simponi. Simptomi okužbe vključujejo zvišano telesno temperaturo, kašelj, kratko sapo, gripi podobne simptome, drisko, rane, težave z zobmi ali pekoč občutek pri odvajanju urina.

- Med uporabo zdravila Simponi ste bolj dovzetni za okužbe.
- Okužbe lahko napredujejo hitreje in so lahko hujše. Poleg tega se lahko znova pojavijo nekatere prejšnje okužbe.

#### *Tuberkuloza (TB)*

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi TB. Simptomi TB vključujejo dolgotrajen kašelj, izgubo telesne mase, utrujenost, zvišano telesno temperaturo ali nočno potenje.

- Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simponi, so poročali o primerih TB, v redkih primerih celo pri bolnikih, ki so prejeli zdravila za zdravljenje TB. Zdravnik bo opravil preiskave, da bo ugotovil, ali imate TB. Zdravnik bo te preiskave zabeležil na vašo opozorilno kartico za bolnika.
- Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kdaj imeli TB oziroma če ste bili v tesnem stiku z osebo, ki je imela ali ima TB.
- Če zdravnik presodi, da obstaja pri vas tveganje za TB, vas bo morda zdravil z zdravili proti TB preden začnete uporabljati zdravilo Simponi.

#### *Virus hepatitisa B (HBV)*

- Preden dobite zdravilo Simponi, zdravnika obvestite, če ste prenašalec HBV oziroma če imate ali ste imeli HBV.
- Zdravnika obvestite, če menite, da obstaja tveganje, da se okužite s HBV.

- Zdravnik vas mora testirati za HBV.
- Zdravljenje z zaviralci TNF, kot je zdravilo Simponi, lahko pri bolnikih, ki so nosilci tega virusa, povzroči reaktivacijo HBV, kar je lahko v nekaterih primerih življenjsko nevarno.

#### *Invazivne glivne okužbe*

Če ste bivali ali potovali na območjih, kjer so pogoste okužbe s posebno vrsto gliv, ki lahko prizadenejo pljuča ali druge dele telesa (histoplazmoza, kokcidiodomikoza ali blastomikoza), morate o tem nemudoma obvestiti zdravnika. Če ne veste, ali so te glivne okužbe pogoste na območju, kjer ste bivali ali kamor ste potovali, se posvetujte z zdravnikom.

#### Rak in limfom

Preden uporabite zdravilo Simponi, zdravnika obvestite, če ste kdaj imeli limfom (vrsto krvnega raka) ali kakršno koli drugo vrsto raka.

- Med uporabo zdravila Simponi ali drugih zaviralcev TNF se pri vas lahko poveča tveganje za nastanek limfoma ali druge vrste raka.
- Pri bolnikih s hudim revmatoidnim artritismom in drugimi vnetnimi boleznimi, ki imajo bolezen že dolgo, je tveganje za pojav limfoma lahko večje od povprečja.
- Pri otrocih in najstnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, so se pojavili primeri raka, vključno z neobičajnimi vrstami raka, ki so se v nekaterih primerih končali s smrtnim izidom.
- V redkih primerih so pri bolnikih, ki so jemali druge zaviralce TNF, opazili določeno in hudo vrsto limfoma, imenovanega jetrnovranični T-celični limfom. Večina teh bolnikov je bila mladostnikov ali mladih odraslih moškega spola. Ta vrsta raka je bila ponavadi smrtna. Skoraj vsi ti bolniki so prejeli tudi zdravilo azatioprin ali 6-merkaptopurin. Zdravniku morate povedati, če sočasno z zdravilom Simponi jemljete azatioprin ali 6-merkaptopurin.
- Pri bolnikih s hudo trdovratno astmo, kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) in bolnikih, ki veliko kadijo, se lahko pri zdravljenju z zdravilom Simponi poveča tveganje za nastanek raka. Če imate hudo trdovratno astmo, KOPB ali veliko kadite, se morate posvetovati z zdravnikom, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.
- Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z golimumabom, so se pojavile določene vrste kožnega raka. Če med zdravljenjem ali po njem opazite kakršne koli spremembe videza kože ali izrastke na koži, o tem obvestite zdravnika.

#### Srčno popuščanje

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam pojavijo ali poslabšajo simptomi srčnega popuščanja.

Simptomi srčnega popuščanja vključujejo kratko sapo ali otekanje stopal.

- Pri uporabi zaviralcev TNF, vključno z zdravilom Simponi, so poročali o pojavu ali poslabšanju kongestivnega srčnega popuščanja. Nekateri od teh bolnikov so umrli.
- Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom Simponi, vas mora zdravnik skrbno spremljati.

#### Bolezni živčevja

Nemudoma obvestite zdravnika, če so vam kadar koli postavili diagnozo demielinizirajoče bolezni, kot je multipla skleroza, oziroma če se vam pojavijo njeni simptomi. Simptomi lahko vključujejo spremembe vida, šibkost rok ali nog ali odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa. Zdravnik bo presodil, ali lahko prejmete zdravilo Simponi.

#### Operacije ali zobozdravstveni posegi

- Posvetujte se z zdravnikom, če boste imeli kakršno koli operacijo ali zobozdravstven poseg.
- Kirurgu ali zobozdravniku, ki bo opravil poseg, povejte, da se zdravite z zdravilom Simponi, in mu pokažite svojo opozorilno kartico za bolnika.

#### Avtoimunska bolezen

Obvestite zdravnika, če se vam pojavijo simptomi bolezni, imenovane lupus. Simptomi vključujejo trdovraten izpuščaj, zvišano telesno temperaturo, bolečine v sklepih in utrujenost.

- V redkih primerih se je pri osebah, zdravljenih z zaviralci TNF, pojavil lupus.

### Bolezni krvi

Pri nekaterih bolnikih telo morda ne tvori dovolj krvnih celic, ki se borijo proti okužbam ali ustavijo krvavitve. Ob pojavu zvišane telesne temperature, ki ne mine, hitrim nastankom podplutb ali krvavitev ali zelo bledega videza, nemudoma pokličite zdravnika. Zdravnik se bo morda odločil, da vaše zdravljenje prekine.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Simponi posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### Cepljenja

Posvetujte se z zdravnikom, če ste bili ali morate biti cepljeni.

- Med uporabo zdravila Simponi ne smete dobiti določenih (živih) cepiv.
- Določena cepljenja lahko povzročijo okužbe. Če ste zdravilo Simponi prejeli v času nosečnosti, lahko pri vašem dojenčku obstaja večje tveganje, da dobi takšno okužbo še približno šest mesecev po tem, ko ste v nosečnosti prejeli zadnji odmerek tega zdravila. Pomembno je, da otrokovim zdravnikom in drugim zdravstvenim delavcem poveste za vašo uporabo zdravila Simponi, da bodo lahko presodili, kdaj sme vaš otrok prejeti katero koli cepivo.

### Povzročitelji okužb v terapevtske namene

Če ste pred kratkim prejeli ali boste prejeli povzročitelje okužb v terapevtske namene (kot je uporaba BCG za zdravljenje raka), se posvetujte z zdravnikom.

### Alergijske reakcije

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam po zdravljenju z zdravilom Simponi pojavijo simptomi alergijske reakcije. Simptomi alergijske reakcije lahko vključujejo otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela, kar lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju, kožni izpuščaji, koprivnico, otekanje dlani, stopal ali gležnjev.

- Nekateri od teh reakcij so lahko resne ali, v redkih primerih, življenjsko nevarne.
- Nekateri od teh reakcij so se pojavile po prvi uporabi zdravila Simponi.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo Simponi 100 mg ni priporočljivo za otroke in mladostnike (mlajše od 18 let).

### **Druga zdravila in zdravilo Simponi**

- Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo, vključno s katerimi koli drugimi zdravili za zdravljenje revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, neradiografskega aksialnega spondiloartritisa ali ulceroznega kolitisa.
- Zdravila Simponi ne smete jemati hkrati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinra ali abatacept. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje revmatičnih bolezni.
- Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katera koli druga zdravila, ki vplivajo na vaš imunski sistem.
- Med uporabo zdravila Simponi ne smete dobiti določenih (živih) cepiv.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Simponi posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Nosečnost in dojenje**

Pred uporabo zdravila Simponi se posvetujte z zdravnikom:

- če ste noseči ali načrtujete nosečnost med uporabo zdravila Simponi. Obstaja malo podatkov o učinkih tega zdravila pri nosečnicah. Med zdravljenjem z zdravilom Simponi ne smete zanositi, zato morate med zdravljenjem in vsaj še 6 mesecev po zadnji injekciji zdravila Simponi uporabljati zanesljivo kontracepcijsko zaščito. Zdravilo Simponi smete uporabljati med nosečnostjo le, če je za vas nujno potrebno.
- preden lahko začnete dojiti, mora od zdravljenja z zdravilom Simponi miniti vsaj 6 mesecev. Če boste začeli prejemati zdravilo Simponi, morate nehati dojiti.

- če ste prejeli zdravilo Simponi med nosečnostjo, lahko pri dojenčku obstaja večje tveganje za okužbo. Pomembno je, da preden vaš dojenček prejme katero koli cepivo, otrokovim zdravnikom in drugim zdravstvenim delavcem poveste za vašo uporabo zdravila Simponi (za več informacij glejte poglavje o cepljenju).

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Simponi ima majhen vpliv na sposobnost vožnje in uporabe orodij ali strojev. Med uporabo zdravila Simponi se lahko vseeno pojavi omotica. Če se vam to zgodi, ne vozite ali uporabljajte orodij ali strojev.

### **Zdravilo Simponi vsebuje lateks in sorbitol**

#### Občutljivost za lateks

Del napolnjenega injekcijskega peresnika, ščitnik igle, vsebuje lateks. Ker lahko lateks povzroči hude alergijske reakcije, se pred uporabo zdravila Simponi posvetujte z zdravnikom, če ste vi ali vaš skrbnik alergični na lateks.

#### Neprenašanje sorbitola

To zdravilo vsebuje 41 mg sorbitola (E420) v enem napolnjenem injekcijskem peresniku.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Simponi**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Koliko zdravila Simponi uporabimo**

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis, vključno z ankilozirajočim spondilitisom ter neradiografskim aksialnim spondiloartritisom:

- Priporočeni odmerek je 50 mg enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.
- Preden si odmerite oz. prejmete četrti odmerek zdravila, se posvetujte z zdravnikom, da bo preveril, ali smete nadaljevati zdravljenje z zdravilom Simponi.
  - Če tehtate več kot 100 kg, vam bo zdravnik morda povečal odmerek na 100 mg (vsebina 1 napolnjenega injekcijskega peresnika) enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.

### Ulcerozni kolitis

- Spodnja preglednica prikazuje, kako boste običajno uporabljali to zdravilo.

Začetno zdravljenje	Začetni odmerek 200 mg (vsebina 2 napolnjenih injekcijskih peresnikov), ki mu sledi 100 mg (vsebina 1 napolnjenega injekcijskega peresnika) 2 tedna kasneje.
Vzdrževalno zdravljenje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 80 kg, 50 mg (za ta odmerek je treba uporabiti 50 mg napolnjen injekcijski peresnik ali napolnjeno injekcijsko brizgo) 4 tedne po zadnjem zdravljenju, nato vsake 4 tedne. Zdravnik se lahko odloči za odmerek 100 mg (vsebino 1 napolnjenega injekcijskega peresnika), odvisno od tega, kako dobro deluje zdravilo Simponi pri vas.</li> <li>• Pri bolnikih, ki tehtajo 80 kg ali več, 100 mg (vsebina 1 napolnjenega injekcijskega peresnika) 4 tedne po zadnjem zdravljenju, nato vsake 4 tedne</li> </ul>

### **Kako se daje zdravilo Simponi**

- Zdravilo Simponi je treba injicirati pod kožo (subkutano).
- Sprva vam bo zdravilo Simponi lahko injiciral zdravnik ali medicinska sestra. Vendar se lahko skupaj z zdravnikom odločite, da si boste zdravilo Simponi injicirali sami. V tem primeru boste deležni usposabljanja o tem, kako injicirati zdravilo Simponi.

Če imate kakršna koli vprašanja o injiciranju zdravila, se posvetujte z zdravnikom. Podrobna "Navodila za uporabo" najdete na koncu tega navodila.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Simponi, kot bi smeli**

Če ste uporabili ali dobili preveč zdravila Simponi (bodisi z enkratnim injiciranjem prevelike količine zdravila ali zaradi prepogoste uporabe zdravila), se takoj posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. S seboj vedno vzemite to navodilo in škatlo, tudi če je prazna.

### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo Simponi**

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Simponi na predvideni datum, si pozabljeni odmerek injicirajte takoj, ko se spomnite.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Kdaj injicirati naslednji odmerek:

- če zamujate manj kot 2 tedna, injicirajte pozabljeni odmerek takoj, ko se spomnite, in nadaljujte s prvotnim režimom odmerjanja zdravila,
- če zamujate več kot 2 tedna, injicirajte pozabljeni odmerek takoj, ko se spomnite, in se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, kdaj morate vzeti naslednji odmerek.

Če niste prepričani, kaj storiti, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Simponi**

Če razmišljate, da bi prenehali uporabljati zdravilo Simponi, se najprej posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo resni neželeni učinki, ki lahko potrebujejo zdravljenje. Tveganje za določene neželene učinke je večje pri odmerku 100 mg v primerjavi z odmerkom 50 mg. Neželeni učinki se lahko pojavijo do več mesecev po zadnji injekciji.

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov zdravila Simponi:

- **alergijske reakcije, ki so lahko resne ali v redkih primerih življenjsko nevarne (redko).** Simptomi alergijske reakcije lahko vključujejo otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela, kar lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju, kožni izpuščaji, koprivnico ter otekanje dlani, stopal ali gležnjev. Nekateri od teh reakcij so se pojavile po prvi uporabi zdravila Simponi.
- **resne okužbe (vključno s TB, bakterijskimi okužbami, vključno z resnimi okužbami krvi in pljučnico, hudimi glivnimi okužbami in drugimi oportunističnimi okužbami) (pogosto).** Simptomi okužbe lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, utrujenost, (dolgotrajen) kašelj, kratko sapo, gripi podobne simptome, izgubo telesne mase, nočno potenje, drisko, rane, težave z zobmi in pekoč občutek pri uriniranju.
- **reaktivacijo virusa hepatitisa B, če ste prenašalec ali ste v preteklosti imeli hepatitis B (redko).** Simptomi lahko vključujejo porumenelost kože in oči, temno rjavo obarvan urin, bolečine na desni strani trebuha, zvišano telesno temperaturo, občutek slabosti, slabost in občutek hude utrujenosti.



- **bolezni živčevja, kot je multipla skleroza (redko).** Simptomi boleznih živčevja lahko vključujejo spremembe vida, šibkost rok ali nog, odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.
- **rak limfnih žlez (limfom) (redko).** Simptomi limfoma lahko vključujejo otekanje bezgavk, izgubo telesne mase ali zvišano telesno temperaturo.
- **srčno popuščanje (redko).** Simptomi srčnega popuščanja lahko vključujejo kratko sapo ali otekanje stopal.
- **znake boleznih imunskega sistema, imenovane:**
  - **lupus (redko).** Simptomi lahko vključujejo bolečine v sklepih ali izpuščaji na licih ali rokah, ki je občutljiv na sonce.
  - **sarkoidoza (redko).** Simptomi lahko vključujejo dolgotrajen kašelj, kratko sapo, bolečine v prsih, zvišano telesno temperaturo, otekanje bezgavk, izgubo telesne mase, kožne izpuščaje in zamegljen vid.
- **otekanje malih krvnih žil (vaskulitis) (redko).** Simptomi lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, glavobol, izgubo telesne mase, nočna potenja, izpuščaji in težave z živci, kot sta odrevenelost in mravljinčenje.
- **kožni rak (občasno).** Simptomi kožnega raka lahko vključujejo spremembe izgleda kože ali izrastke na koži.
- **bolezni krvi (pogosto).** Simptomi boleznih krvi lahko vključujejo stalno zvišano telesno temperaturo, zelo hiter nastanek modric ali krvavitev ali zelo bled videz.
- **rak krvi (levkemija) (redko).** Simptomi levkemije lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, občutek utrujenosti, pogoste okužbe, nagnjenost k modricam in nočna potenja.

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od zgoraj navedenih simptomov.

#### **Pri uporabi zdravila Simponi so opažali naslednje dodatne neželene učinke:**

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe zgornjih dihal, vnetje grla ali hripavost, izcedek iz nosu.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nenormalni izvidi jetrnih testov (zvišanje vrednosti jetrnih encimov), ugotovljeni s krvnimi preiskavami, ki jih opravi zdravnik,
- občutek omotičnosti,
- glavobol,
- občutek odrevenelosti ali mravljinčenja,
- površinske glivične okužbe,
- absces,
- bakterijske okužbe (kot je celulitis),
- majhno število rdečih krvnih celic,
- majhno število belih krvnih celic,
- pozitiven izvid krvnih preiskav za lupus,
- alergijske reakcije,
- slaba prebava,
- bolečine v trebuhu,
- občutek slabosti (siljenje na bruhanje),
- gripa,
- bronhitis,
- okužba sinusov,
- herpes,
- visok krvni tlak,
- zvišana telesna temperatura,
- astma, kratka sapa, piskanje v pljučih,
- bolezni želodca in črevesja, ki vključujejo vnetje želodčne sluznice in debelega črevesa, kar lahko povzroči zvišano telesno temperaturo,
- bolečine in razjede v ustih,

- reakcije na mestu injiciranja (vključno s pordelostjo, zatrdlino, bolečino, podplutbo, srbenjem, mravljinčenjem in draženjem),
- izguba las,
- izpuščaj in srbenje kože,
- težave s spanjem,
- depresija,
- občutek šibkosti,
- zlomi kosti,
- nelagodje v prsih.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- okužba ledvic,
- rakava obolenja, vključno z rakom kože in nerakavimi raščami ali bulami, vključno s kožnimi znamenji,
- mehurji na koži,
- huda okužba po celem telesu (sepsa), včasih vključno z nizkim krvnim tlakom (septični šok),
- luskavica (vključno na dlaneh in/ali podplatih in/ali v obliki mehurjev na koži),
- majhno število trombocitov,
- majhno skupno število trombocitov, rdečih in belih krvnih celic,
- bolezni ščitnice,
- zvišanje koncentracije krvnega sladkorja,
- zvišanje koncentracije holesterola v krvi,
- motnje ravnotežja,
- motnje vida,
- vnetje očesne veznice (konjunktivitis),
- očesna alergija,
- občutek nepravilnega srčnega utripa,
- zoženje krvnih žil v srcu,
- krvni strdki,
- zardevanje,
- zaprtje,
- kronično vnetje pljuč,
- zatekanje želodčne kisline nazaj v požiralnik,
- žolčni kamni,
- bolezni jeter,
- bolezni dojk,
- menstrualne motnje.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- nezmožnost nastajanja krvnih celic v kostnem mozgu,
- močno zmanjšano število belih krvnih celic,
- okužba sklepov ali okoliških tkiv,
- slabše celjenje,
- vnetje krvnih žil v notranjih organih,
- levkemija,
- melanom (vrsta kožnega raka),
- karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka),
- lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah),
- luskasta koža, luščenje kože,
- motnje imunskega sistema, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in bezgavke (najpogosteje se pojavijo v obliki sarkoidoze),
- bolečine in obarvanje prstov na rokah ali nogah,
- motnje okušanja,

- bolezni mehurja,
- bolezni ledvic,
- vnetje krvnih žil v koži, ki se kaže kot izpuščaj.

#### Neželeni učinki neznane pogostnosti:

- redka vrsta krvnega raka, ki prizadene predvsem mlade ljudi (jetrnovranični T-celični limfom),
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži.
- poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (ki se kaže kot kožni izpuščaj in ga spremlja oslabelelost mišic).

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

### **5. Shranjevanje zdravila Simponi**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
- Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- To zdravilo se lahko shranjuje tudi izven hladilnika pri temperaturah do največ 25 °C za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti, natisnjene na škatli. Na škatlo napišite novi datum izteka roka uporabnosti, ki vključuje dan/mesec/leto (do 30 dni od dne, ko se zdravilo vzame iz hladilnika). Če je zdravilo doseglo sobno temperaturo, ga ne vračajte v hladilnik. To zdravilo zavrzite, če ga ne uporabite do novega datuma izteka roka uporabnosti ali datuma izteka roka uporabnosti, natisnjene na škatli, kar nastopi prej.
- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da tekočina ni bistra do svetlo rumena, če je motna ali vsebuje tuje delce.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

### **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

#### **Kaj vsebuje zdravilo Simponi**

Učinkovina je golimumab. En 1 ml napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 100 mg golimumaba.

Druge sestavine zdravila so sorbitol (E420), histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbitat 80 in voda za injekcije. Za več informacij glede sorbitola (E420) glejte poglavje 2.

#### **Izgled zdravila Simponi in vsebina pakiranja**

Zdravilo Simponi je na voljo kot raztopina za injiciranje v obliki napolnjenih injekcijskih peresnikov za enkratno uporabo. Zdravilo Simponi je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 napolnjen injekcijski peresnik in 3 (3 pakiranja po 1) napolnjene injekcijske peresnike. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna (ima biserni sij), brezbarvna do svetlo rumena in lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev beljakovin. Zdravila Simponi ne smete uporabiti, če je raztopina obarvana, motna ali če so v njej vidni tuji delci.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

#### **Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

#### **Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

#### **Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

#### **España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft. Tel.:  
+36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

#### **Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

#### **Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

#### **Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +35312998700  
medinfoNI@msd.com

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.

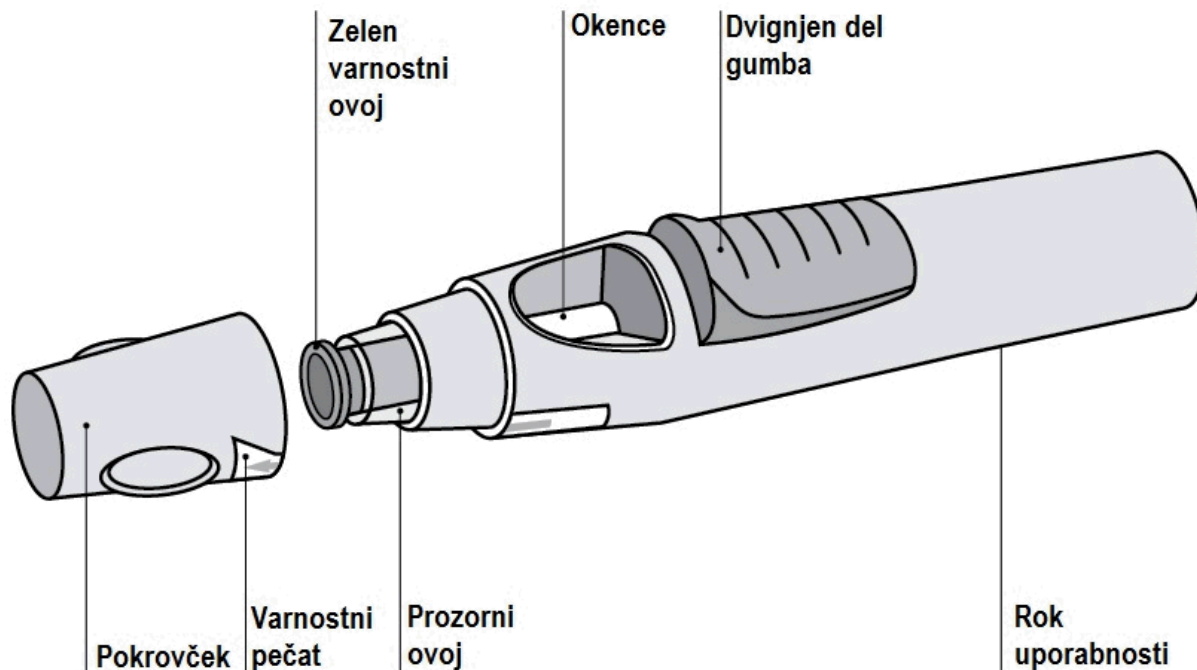
## NAVODILA ZA DAJANJE ZDRAVILA

Če si želite sami injicirati zdravilo Simponi, vas mora zdravstveni delavec poučiti, kako si pravilno pripravite in date injekcijo. Če vam tega še niso pokazali, se obrnite na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, da se boste dogovorili za to usposabljanje.

Navodila vsebujejo:

1. Priprava za uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika
2. Izbira in priprava mesta za injiciranje
3. Injiciranje zdravila
4. Po injiciranju

Spodnji diagram (glejte sliko 1) prikazuje, kako izgleda napolnjeni injekcijski peresnik "SmartJect".



Slika 1

### 1. Priprava za uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika

- Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete nikoli stresati.
- Pokrovček smete z napolnjenega injekcijskega peresnika sneti šele tik pred injiciranjem.
- Snetega pokrovčka napolnjenega injekcijskega peresnika ne nameščajte nazaj, da preprečite upogibanje igle.

#### Preverite število napolnjenih injekcijskih peresnikov

Preverite napolnjene injekcijske peresnike, da se prepričate,

- da sta število napolnjenih injekcijskih peresnikov in jakost pravilna.
  - Če je vaš odmerek 100 mg, boste prejeli en 100 mg napolnjen injekcijski peresnik.
  - Če je vaš odmerek 200 mg, boste dobili dva 100 mg napolnjena injekcijska peresnika in si boste morali dati dve injekciji. Izberite različni mesti za injiciranje in si injicirajte injekciji eno za drugo.

#### Preverite rok uporabnosti zdravila

- Preverite rok uporabnosti, ki je natisnjen ali napisan na škatli.
- Preverite rok uporabnosti zdravila (označeno z "EXP") na napolnjenem injekcijskem peresniku.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete uporabljati, če je pretečen rok uporabnosti zdravila. Natisnjeni datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca. Za pomoč se obrnite na zdravnika ali farmacevta.

### Preverite varnostni pečat

- Preverite varnostni pečat okoli pokrovčka napolnjenega injekcijskega peresnika.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete uporabljati, če je pečat počen. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

### Počakajte 30 minut, da napolnjeni injekcijski peresnik lahko doseže sobno temperaturo

- Da si boste zdravilo zagotovo pravilno injicirali, morate napolnjeni injekcijski peresnik pustiti zunaj škatle na sobni temperaturi 30 minut, pri čemer mora biti nedosegljiv otrokom.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete segreti na noben drug način (na primer v mikrovalovni pečici ali v vroči vodi).
- Med čakanjem, da se napolnjeni injekcijski peresnik segreje na sobno temperaturo, z njega ne smete sneti pokrovčka.

### Pripravite si ostale potrebščine

- Med čakanjem si lahko pripravite vse ostale potrebščine, vključno z alkoholnim zložencem, kosmom vate ali zložencem iz gaze ter posodo za odlaganje ostrih odpadkov.

### Preverite tekočino v napolnjenem injekcijskem peresniku

- Poglejte skozi opazovalno okence in se prepričajte, da je tekočina v napolnjenem injekcijskem peresniku bistra do rahlo opalescentna (tj. da ima biserni sij) ter brezbarvna do svetlo rumena. Rastopina se lahko uporablja, če vsebuje nekaj majhnih prozornih ali belih delcev beljakovin.
- Lahko boste opazili tudi zračni mehurček, kar je normalno.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete uporabiti, če je tekočina napačne barve, motna ali vsebuje večje delce. Če se to zgodi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## 2. Izbira in priprava mesta za injiciranje (glejte sliko 2)

- Zdravilo si lahko injicirate v sprednji srednji del stegna.
- Za injiciranje lahko uporabite predel trebuha (abdomna) pod popkom, razen približno 5 cm širokega dela tik pod popkom.
- Zdravila si ne injicirajte v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela, luskasta ali zatrdela oziroma, kjer so vidne brazgotine ali strije.
- Če si morate zdravilo injicirati večkrat, je treba posamezne injekcije uporabiti na različnih mestih za injiciranje.



Slika 2

**!** NE injicirajte v roko, da preprečite okvaro napolnjenega injekcijskega peresnika in/ali nenamerno poškodbo.

### Umivanje rok in čiščenje mesta za injiciranje

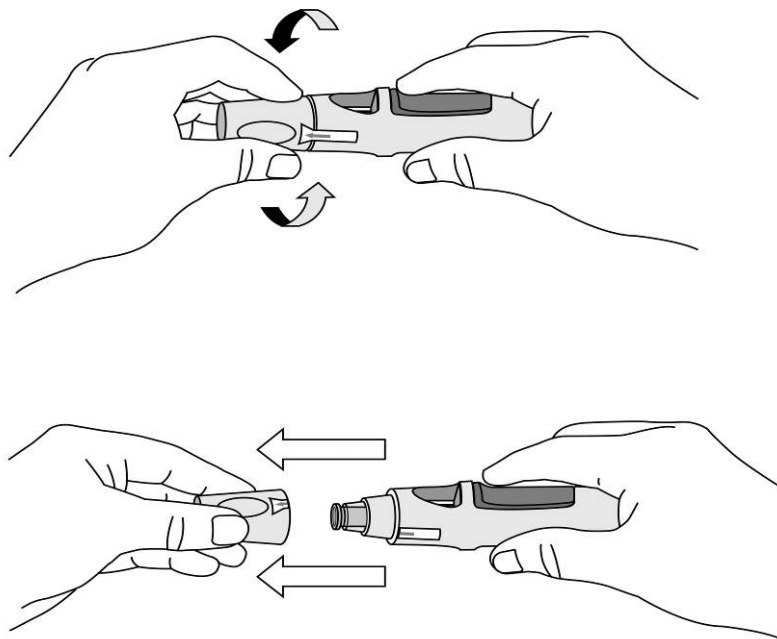
- Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
- Obrisite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem.
- Pustite, da se koža posuši, preden si začnete injicirati zdravilo, vendar za to ne smete uporabiti ventilatorja ali pihati z usti na očiščeno mesto.
- Preden si date injekcijo, se tega mesta ne smete več dotakniti.

### 3. Injiciranje zdravila

- Pokrovčka ne smete sneti, dokler niste pripravljeni za injiciranje zdravila.
- Zdravilo si injicirate v roku 5 minut po odstranitvi pokrovčka.

#### Snemite pokrovček (slika 3)

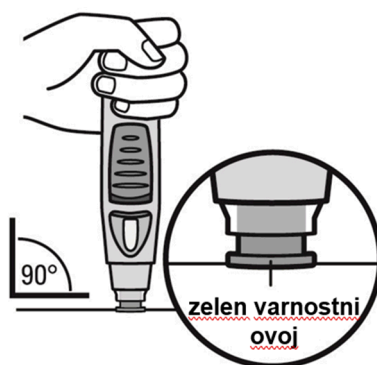
- Ko ste pripravljeni za injiciranje zdravila, malo obrnite pokrovček, da bo počil varnostni pečat.
- Snemite pokrovček in ga po injiciranju zavržite.
- Pokrovčka ne smete več nameščati nazaj na napolnjeni injekcijski peresnik, ker bi tako lahko poškodovali iglo v njem.
- Napoljenega injekcijskega peresnika ne smete uporabiti, če vam je padel brez pokrovčka. Če se to zgodi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.



Slika 3

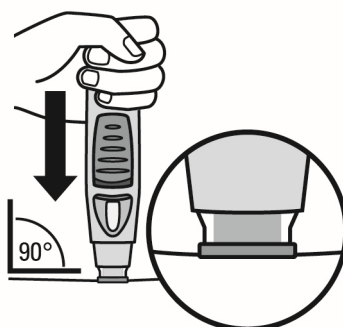


Napolnjeni injekcijski peresnik pritiskate na kožo (glejte sliki 4 in 5) brez stiskanja kože.



Slika 4

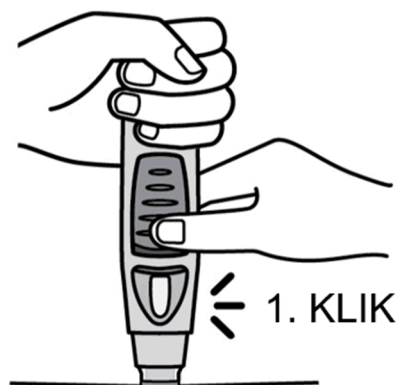
- Napolnjeni injekcijski peresnik udobno držite z eno roko **nad modrim gumbom**.
- Poskrbite, da je zelen varnostni ovoj stabilen in postavljen čim bolj ravno glede na vašo kožo. Če napolnjeni injekcijski peresnik med injiciranjem ni stabilen, lahko tvegate, da se igla zvije.
- Kože NE stiskajte, da se izognete nenamerni poškodbi z injekcijsko iglo.
- Modrega gumba se NE dotikajte in ga NE pritiskajte med nameščanjem napolnjenega injekcijskega peresnika na kožo.



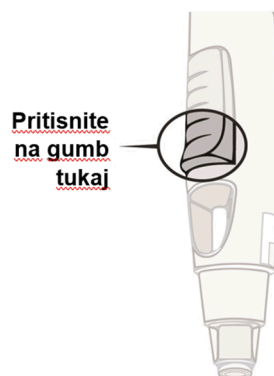
Slika 5

- Odprti konec napolnjenega injekcijskega peresnika pritiskate na kožo pod kotom 90 stopinj. Pritisnite dovolj močno, da zeleni varnostni ovoj zdrsne navzgor in da ostane znotraj prozornega ovoja. Le širši del zelenega varnostnega ovoja ostane izven prozornega ovoja.
- Modrega gumba NE pritiskajte, dokler varnostni ovoj ne zdrsne v prozorni ovoj. Če pritisnete modri gumb pred pritiskom varnostnega ovoja, lahko pride do okvare peresnika.
- Injicirajte brez stiskanja kože.

Za injiciranje pritisnite gumb (glejte sliki 6 in 7).



Slika 6

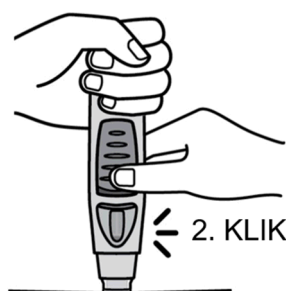


Slika 7

- Še naprej pritiskajte napolnjeni injekcijski peresnik ob kožo. **Drugo roko uporabite**, da pritisnete **dvignjeni del modrega gumba**, da začnete z injiciranjem. Ne pritisnite gumba preden napolnjeni injekcijski peresnik ni **pritisnjen na kožo** in preden varnostni ovoj ne zdrsne v prozorni ovoj.
- Ko boste enkrat pritisnili na gumb, ga ne bo treba več pritiskati, ker bo ostal v takem položaju.
- Če se vam zdi, da se gumb težko pritisne, ne pritiskajte na gumb močneje. Spustite gumb, dvignite napolnjeni injekcijski peresnik in začnite znova. Prepričajte se, da na gumb ne pritiskate, dokler zeleni varnostni ovoj ni povsem pritisnjen na kožo, nato pritisnite dvignjeni del gumba.
- **Slišali boste glasen 'klik' – ne prestrašite se.** Prvi 'klik' pomeni, da je igla vstavljena in da se je injiciranje pričelo. V tem času lahko ali pa tudi ne čutite pika igle.

**Napolnjenega injekcijskega peresnika še ne smete dvigniti stran od kože. Če boste odstranili napolnjeni injekcijski peresnik, mogoče ne boste prejeli celotnega odmerka zdravila.**

Napolnjeni injekcijski peresnik držite še naprej, dokler ne zaslišite drugega 'klika' (glejte sliko 8); običajno traja približno 3 do 6 sekund, vendar lahko traja tudi do 15 sekund, da zaslišite drugi 'klik'.



Slika 8

- **Napolnjeni injekcijski peresnik še naprej držite pritisnjen ob kožo, dokler ne boste zaslišali drugega 'klika' (kar pomeni, da je injiciranje končano in da se je igla vrnila v napolnjeni injekcijski peresnik).**
- Napolnjeni injekcijski peresnik dvignite z mesta injiciranja.
- Opomba: Če ne slišite drugega 'klika', počakajte 15 sekund od prvega pritiska na gumb in nato dvignite avtoinjektor z mesta injiciranja.

#### 4. Po injiciranju

##### Uporabite kosem vate ali gazo

- Na mestu injiciranja boste morda opazili majhno količino krvi ali tekočine. To je normalno.
- Zdaj pritisnite kosem vate ali gazo na mesto injiciranja za 10 sekund.
- Mesto injiciranja lahko prekrijete z majhnim samolepilnim obližem, če je potrebno.
- Kože ne smete drgniti.

##### Poglejte v okence – rumeni kazalnik potrdi pravilno uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika (glejte sliko 9)

- Rumeni kazalnik je povezan z batom napolnjenega injekcijskega peresnika. Če rumeni kazalnik ni viden v okencu, se bat ni ustrezno sprožil in do injiciranja ni prišlo.
- Rumeni kazalnik bo zapolnil približno polovico okenca. To je normalno.
- Če v okencu ni viden rumeni kazalnik ali če sumite, da morda niste prejeli celotnega odmerka, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Ne smete si dati drugega odmerka, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.



Slika 9

##### Napolnjeni injekcijski peresnik zavržite (glejte sliko 10)

- Peresnik takoj odvrzite v posodo za odlaganje ostrih odpadkov. V primeru, da je posoda polna, morate ravnati v skladu z navodili zdravnika ali medicinske sestre.

Če menite, da je prišlo do napake pri injiciranju, ali ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.



Slika 10

## Navodilo za uporabo

### Simponi 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi golimumab

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Zdravnik vam bo dal opozorilno kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne podatke o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred in med zdravljenjem z zdravilom Simponi.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Simponi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Simponi
3. Kako uporabljati zdravilo Simponi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Simponi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Simponi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Simponi vsebuje učinkovino golimumab.

Zdravilo Simponi spada v skupino zdravil, imenovanih "zaviralci TNF". Uporablja se **pri odraslih** ljudeh za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- revmatoidnega artritisa,
- psoriatičnega artritisa,
- aksialnega spondiloartritisa, vključno z ankilozirajočim spondilitisom in neradiografskim aksialnim spondiloartritisom,
- ulceroznega kolitisa.

Zdravilo Simponi deluje tako, da zavira delovanje beljakovine, imenovane tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (TNF- $\alpha$ ). Ta beljakovina sodeluje pri vnetnih procesih v telesu in lahko z njenim zaviranjem zmanjšamo vnetje v telesu.

#### Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov. Če imate aktiven revmatoidni artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste dovolj dobro odzvali, pa vam bodo lahko predpisali zdravilo Simponi, ki ga boste jemali v kombinaciji z drugim zdravilom, imenovanim metotreksat:

- za ublažitev znakov in simptomov bolezni,
- za upočasnitev napredovanja okvare kosti in sklepov,
- za izboljšanje telesne sposobnosti.

#### Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki jo običajno spremlja psoriaza, vnetna bolezen kože. Če imate aktiven psoriatični artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste dovolj dobro odzvali, pa vam bodo lahko predpisali zdravilo Simponi:

- za ublažitev znakov in simptomov bolezni,
- za upočasnitev napredovanja okvare kosti in sklepov,

- za izboljšanje telesne sposobnosti.

### **Ankilozirajoči spondilitis in neradiografski aksialni spondiloartritis**

Ankilozirajoči spondilitis in neradiografski aksialni spondiloartritis sta vnetni bolezni hrbtenice. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali neradiografski aksialni spondiloartritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste dovolj dobro odzvali, pa vam bodo lahko predpisali zdravilo Simponi:

- za ublažitev znakov in simptomov bolezni,
- za izboljšanje telesne sposobnosti.

### **Ulcerozni kolitis**

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen črevesa. Če imate ulcerozni kolitis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne boste dovolj dobro odzvali, boste dobili za zdravljenje vaše bolezni zdravilo Simponi.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Simponi**

### **Ne uporabljajte zdravila Simponi**

- če ste alergični (preobčutljivi) na golimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate tuberkulozo (TB) ali katero koli drugo hudo okužbo;
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Simponi posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Simponi se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### Okužbe

Nemudoma obvestite zdravnika, če že imate simptome okužbe oziroma se vam ti pojavijo med ali po zdravljenju z zdravilom Simponi. Simptomi okužbe vključujejo zvišano telesno temperaturo, kašelj, kratko sapo, gripi podobne simptome, drisko, rane, težave z zobmi ali pekoč občutek pri odvajanju urina.

- Med uporabo zdravila Simponi ste bolj dovzetni za okužbe.
- Okužbe lahko napredujejo hitreje in so lahko hujše. Poleg tega se lahko znova pojavijo nekatere prejšnje okužbe.

#### *Tuberkuloza (TB)*

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi TB. Simptomi TB vključujejo dolgotrajen kašelj, izgubo telesne mase, utrujenost, zvišano telesno temperaturo ali nočno potenje.

- Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simponi, so poročali o primerih TB, v redkih primerih celo pri bolnikih, ki so prejeli zdravila za zdravljenje TB. Zdravnik bo opravil preiskave, da bo ugotovil, ali imate TB. Zdravnik bo te preiskave zabeležil na vašo opozorilno kartico za bolnika.
- Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kdaj imeli TB oziroma če ste bili v tesnem stiku z osebo, ki je imela ali ima TB.
- Če zdravnik presodi, da obstaja pri vas tveganje za TB, vas bo morda zdravil z zdravili proti TB preden začnete uporabljati zdravilo Simponi.

#### *Virus hepatitisa B (HBV)*

- Preden dobite zdravilo Simponi, zdravnika obvestite, če ste prenašalec HBV oziroma če imate ali ste imeli HBV.
- Zdravnika obvestite, če menite, da obstaja tveganje, da se okužite s HBV.

- Zdravnik vas mora testirati za HBV.
- Zdravljenje z zaviralci TNF, kot je zdravilo Simponi, lahko pri bolnikih, ki so nosilci tega virusa, povzroči reaktivacijo HBV, kar je lahko v nekaterih primerih življenjsko nevarno.

#### *Invazivne glivne okužbe*

Če ste bivali ali potovali na območjih, kjer so pogoste okužbe s posebno vrsto gliv, ki lahko prizadenejo pljuča ali druge dele telesa (histoplazmoza, kokcidiodomikoza ali blastomikoza), morate o tem nemudoma obvestiti zdravnika. Če ne veste, ali so te glivne okužbe pogoste na območju, kjer ste bivali ali kamor ste potovali, se posvetujte z zdravnikom.

#### Rak in limfom

Preden uporabite zdravilo Simponi, zdravnika obvestite, če ste kdaj imeli limfom (vrsto krvnega raka) ali kakršno koli drugo vrsto raka.

- Med uporabo zdravila Simponi ali drugih zaviralcev TNF se pri vas lahko poveča tveganje za nastanek limfoma ali druge vrste raka.
- Pri bolnikih s hudim revmatoidnim artritismom in drugimi vnetnimi boleznimi, ki imajo bolezen že dolgo, je tveganje za pojav limfoma lahko večje od povprečja.
- Pri otrocih in najstnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, so se pojavili primeri raka, vključno z neobičajnimi vrstami raka, ki so se v nekaterih primerih končali s smrtnim izidom.
- V redkih primerih so pri bolnikih, ki so jemali druge zaviralce TNF, opazili določeno in hudo vrsto limfoma, imenovanega jetrnovranični T-celični limfom. Večina teh bolnikov je bila mladostnikov ali mladih odraslih moškega spola. Ta vrsta raka je bila ponavadi smrtna. Skoraj vsi ti bolniki so prejeli tudi zdravilo azatioprin ali 6-merkaptopurin. Zdravniku morate povedati, če sočasno z zdravilom Simponi jemljete azatioprin ali 6-merkaptopurin.
- Pri bolnikih s hudo trdovratno astmo, kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) in bolnikih, ki veliko kadijo, se lahko pri zdravljenju z zdravilom Simponi poveča tveganje za nastanek raka. Če imate hudo trdovratno astmo, KOPB ali veliko kadite, se morate posvetovati z zdravnikom, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.
- Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z golimumabom, so se pojavile določene vrste kožnega raka. Če med zdravljenjem ali po njem opazite kakršne koli spremembe videza kože ali izrastke na koži, o tem obvestite zdravnika.

#### Srčno popuščanje

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam pojavijo ali poslabšajo simptomi srčnega popuščanja.

Simptomi srčnega popuščanja vključujejo kratko sapo ali otekanje stopal.

- Pri uporabi zaviralcev TNF, vključno z zdravilom Simponi, so poročali o pojavu ali poslabšanju kongestivnega srčnega popuščanja. Nekateri od teh bolnikov so umrli.
- Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom Simponi, vas mora zdravnik skrbno spremljati.

#### Bolezni živčevja

Nemudoma obvestite zdravnika, če so vam kadar koli postavili diagnozo demielinizirajoče bolezni, kot je multipla skleroza, oziroma če se vam pojavijo njeni simptomi. Simptomi lahko vključujejo spremembe vida, šibkost rok ali nog ali odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa. Zdravnik bo presodil, ali lahko prejmete zdravilo Simponi.

#### Operacije ali zobozdravstveni posegi

- Posvetujte se z zdravnikom, če boste imeli kakršno koli operacijo ali zobozdravstven poseg.
- Kirurgu ali zobozdravniku, ki bo opravil poseg, povejte, da se zdravite z zdravilom Simponi, in mu pokažite svojo opozorilno kartico za bolnika.

#### Avtoimunska bolezen

Obvestite zdravnika, če se vam pojavijo simptomi bolezni, imenovane lupus. Simptomi vključujejo trdovraten izpuščaj, zvišano telesno temperaturo, bolečine v sklepih in utrujenost.

- V redkih primerih se je pri osebah, zdravljenih z zaviralci TNF, pojavil lupus.

### Bolezni krvi

Pri nekaterih bolnikih telo morda ne tvori dovolj krvnih celic, ki se borijo proti okužbam ali ustavijo krvavitve. Ob pojavu zvišane telesne temperature, ki ne mine, hitrim nastankom podplutb ali krvavitev ali zelo bledega videza, nemudoma pokličite zdravnika. Zdravnik se bo morda odločil, da vaše zdravljenje prekine.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Simponi posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### Cepljenja

Posvetujte se z zdravnikom, če ste bili ali morate biti cepljeni.

- Med uporabo zdravila Simponi ne smete dobiti določenih (živih) cepiv.
- Določena cepljenja lahko povzročijo okužbe. Če ste zdravilo Simponi prejeli v času nosečnosti, lahko pri vašem dojenčku obstaja večje tveganje, da dobi takšno okužbo še približno šest mesecev po tem, ko ste v nosečnosti prejeli zadnji odmerek tega zdravila. Pomembno je, da otrokovim zdravnikom in drugim zdravstvenim delavcem poveste za vašo uporabo zdravila Simponi, da bodo lahko presodili, kdaj sme vaš otrok prejeti katero koli cepivo.

### Povzročitelji okužb v terapevtske namene

Če ste pred kratkim prejeli ali boste prejeli povzročitelje okužb v terapevtske namene (kot je uporaba BCG za zdravljenje raka), se posvetujte z zdravnikom.

### Alergijske reakcije

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam po zdravljenju z zdravilom Simponi pojavijo simptomi alergijske reakcije. Simptomi alergijske reakcije lahko vključujejo otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela, kar lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju, kožni izpuščaji, koprivnico, otekanje dlani, stopal ali gležnjev.

- Nekateri od teh reakcij so lahko resne ali, v redkih primerih, življenjsko nevarne.
- Nekateri od teh reakcij so se pojavile po prvi uporabi zdravila Simponi.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo Simponi 100 mg ni priporočljivo za otroke in mladostnike (mlajše od 18 let).

### **Druga zdravila in zdravilo Simponi**

- Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo, vključno s katerimi koli drugimi zdravili za zdravljenje revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, neradiografskega aksialnega spondiloartritisa ali ulceroznega kolitisa.
- Zdravila Simponi ne smete jemati hkrati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinra ali abatacept. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje revmatičnih bolezni.
- Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katera koli druga zdravila, ki vplivajo na vaš imunski sistem.
- Med uporabo zdravila Simponi ne smete dobiti določenih (živih) cepiv.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Simponi posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Nosečnost in dojenje**

Pred uporabo zdravila Simponi se posvetujte z zdravnikom:

- če ste noseči ali načrtujete nosečnost med uporabo zdravila Simponi. Obstaja malo podatkov o učinkih tega zdravila pri nosečnicah. Med zdravljenjem z zdravilom Simponi ne smete zanositi, zato morate med zdravljenjem in vsaj še 6 mesecev po zadnji injekciji zdravila Simponi uporabljati zanesljivo kontracepcijsko zaščito. Zdravilo Simponi smete uporabljati med nosečnostjo le, če je za vas nujno potrebno.
- preden lahko začnete dojiti, mora od zdravljenja z zdravilom Simponi miniti vsaj 6 mesecev. Če boste začeli prejemati zdravilo Simponi, morate nehati dojiti.



- če ste prejeli zdravilo Simponi med nosečnostjo, lahko pri dojenčku obstaja večje tveganje za okužbo. Pomembno je, da preden vaš dojenček prejme katero koli cepivo, otrokovim zdravnikom in drugim zdravstvenim delavcem poveste za vašo uporabo zdravila Simponi (za več informacij glejte poglavje o cepljenju).

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Simponi ima majhen vpliv na sposobnost vožnje in uporabe orodij ali strojev. Med uporabo zdravila Simponi se lahko vseeno pojavi omotica. Če se vam to zgodi, ne vozite ali uporabljajte orodij ali strojev.

### **Zdravilo Simponi vsebuje lateks in sorbitol**

#### Občutljivost za lateks

Del napolnjene injekcijske brizge, ščitnik igle, vsebuje lateks. Ker lahko lateks povzroči hude alergijske reakcije, se pred uporabo zdravila Simponi posvetujte z zdravnikom, če ste vi ali vaš skrbnik alergični na lateks.

#### Neprenašanje sorbitola

To zdravilo vsebuje 41 mg sorbitola (E420) v eni napoljnjeni injekcijski brizgi.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Simponi**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Koliko zdravila Simponi uporabimo**

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis, vključno z ankilozirajočim spondilitisom ter neradiografskim aksialnim spondiloartritisom:

- Priporočeni odmerek je 50 mg enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.
- Preden si odmerite oz. prejmete četrti odmerek zdravila, se posvetujte z zdravnikom, da bo preveril, ali smete nadaljevati zdravljenje z zdravilom Simponi.
  - Če tehtate več kot 100 kg, vam bo zdravnik morda povečal odmerek na 100 mg (vsebina 1 napolnjene injekcijske brizge) enkrat na mesec, vsak mesec na isti datum.

### Ulcerozni kolitis

- Spodnja preglednica prikazuje, kako boste običajno uporabljali to zdravilo.

Začetno zdravljenje	Začetni odmerek 200 mg (vsebina 2 napolnjenih injekcijskih brizg), ki mu sledi 100 mg (vsebina 1 napolnjene injekcijske brizge) 2 tedna kasneje.
Vzdrževalno zdravljenje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 80 kg, 50 mg (za ta odmerek je treba uporabiti 50 mg napolnjen injekcijski peresnik ali napolnjeno injekcijsko brizgo) 4 tedne po zadnjem zdravljenju, nato vsake 4 tedne. Zdravnik se lahko odloči za odmerek 100 mg (vsebina 1 napolnjene injekcijske brizge), odvisno od tega, kako dobro deluje zdravilo Simponi pri vas.</li> <li>• Pri bolnikih, ki tehtajo 80 kg ali več, 100 mg (vsebina 1 napolnjene injekcijske brizge) 4 tedne po zadnjem zdravljenju, nato vsake 4 tedne</li> </ul>

### **Kako se daje zdravilo Simponi**

- Zdravilo Simponi je treba injicirati pod kožo (subkutano).
- Sprva vam bo zdravilo Simponi lahko injiciral zdravnik ali medicinska sestra. Vendar se lahko skupaj z zdravnikom odločite, da si boste zdravilo Simponi injicirali sami. V tem primeru boste deležni usposabljanja o tem, kako injicirati zdravilo Simponi.

Če imate kakršna koli vprašanja o injiciranju zdravila, se posvetujte z zdravnikom. Podrobna "Navodila za uporabo" najdete na koncu tega navodila.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Simponi, kot bi smeli**

Če ste uporabili ali dobili preveč zdravila Simponi (bodisi z enkratnim injiciranjem prevelike količine zdravila ali zaradi prepogoste uporabe zdravila), se takoj posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. S seboj vedno vzemite to navodilo in škatlo, tudi če je prazna.

### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo Simponi**

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Simponi na predvideni datum, si pozabljeni odmerek injicirajte takoj, ko se spomnite.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Kdaj injicirati naslednji odmerek:

- če zamujate manj kot 2 tedna, injicirajte pozabljeni odmerek takoj, ko se spomnite, in nadaljujte s prvotnim režimom odmerjanja zdravila,
- če zamujate več kot 2 tedna, injicirajte pozabljeni odmerek takoj, ko se spomnite, in se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, kdaj morate vzeti naslednji odmerek.

Če niste prepričani, kaj storiti, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Simponi**

Če razmišljate, da bi prenehali uporabljati zdravilo Simponi, se najprej posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo resni neželeni učinki, ki lahko potrebujejo zdravljenje. Tveganje za določene neželene učinke je večje pri odmerku 100 mg v primerjavi z odmerkom 50 mg. Neželeni učinki se lahko pojavijo do več mesecev po zadnji injekciji.

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov zdravila Simponi:

- **alergijske reakcije, ki so lahko resne ali v redkih primerih življenjsko nevarne (redko).** Simptomi alergijske reakcije lahko vključujejo otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela, kar lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju, kožni izpuščaji, koprivnico ter otekanje dlani, stopal ali gležnjev. Nekateri od teh reakcij so se pojavile po prvi uporabi zdravila Simponi.
- **resne okužbe (vključno s TB, bakterijskimi okužbami, vključno z resnimi okužbami krvi in pljučnico, hudimi glivnimi okužbami in drugimi oportunističnimi okužbami) (pogosto).** Simptomi okužbe lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, utrujenost, (dolgotrajen) kašelj, kratko sapo, gripi podobne simptome, izgubo telesne mase, nočno potenje, drisko, rane, težave z zobmi in pekoč občutek pri uriniranju.
- **reaktivacijo virusa hepatitisa B, če ste prenašalec ali ste v preteklosti imeli hepatitis B (redko).** Simptomi lahko vključujejo porumenelost kože in oči, temno rjavo obarvan urin,

bolečine na desni strani trebuha, zvišano telesno temperaturo, občutek slabosti, slabost in občutek hude utrujenosti.

- **bolezni živčevja, kot je multipla skleroza (redko).** Simptomi boleznih živčevja lahko vključujejo spremembe vida, šibkost rok ali nog, odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.
- **rak limfnih žlez (limfom) (redko).** Simptomi limfoma lahko vključujejo otekanje bezgavk, izgubo telesne mase ali zvišano telesno temperaturo.
- **srčno popuščanje (redko).** Simptomi srčnega popuščanja lahko vključujejo kratko sapo ali otekanje stopal.
- **znake boleznih imunskega sistema, imenovane:**
  - **lupus (redko).** Simptomi lahko vključujejo bolečine v sklepih ali izpuščaji na licih ali rokah, ki je občutljiv na sonce.
  - **sarkoidoza (redko).** Simptomi lahko vključujejo dolgotrajen kašelj, kratko sapo, bolečine v prsih, zvišano telesno temperaturo, otekanje bezgavk, izgubo telesne mase, kožne izpuščaje in zamegljen vid.
- **otekanje malih krvnih žil (vaskulitis) (redko).** Simptomi lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, glavobol, izgubo telesne mase, nočna potenja, izpuščaji in težave z živci, kot sta odrevenelost in mravljinčenje.
- **kožni rak (občasno).** Simptomi kožnega raka lahko vključujejo spremembe izgleda kože ali izrastke na koži.
- **bolezni krvi (pogosto).** Simptomi boleznih krvi lahko vključujejo stalno zvišano telesno temperaturo, zelo hiter nastanek modric ali krvavitev ali zelo bled videz.
- **rak krvi (levkemija) (redko).** Simptomi levkemije lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, občutek utrujenosti, pogoste okužbe, nagnjenost k modricam in nočna potenja.

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od zgoraj navedenih simptomov.

#### **Pri uporabi zdravila Simponi so opazili naslednje dodatne neželene učinke:**

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe zgornjih dihal, vnetje grla ali hripavost, izcedek iz nosu.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nenormalni izvidi jetrnih testov (zvišanje vrednosti jetrnih encimov), ugotovljeni s krvnimi preiskavami, ki jih opravi zdravnik,
- občutek omotičnosti,
- glavobol,
- občutek odrevenelosti ali mravljinčenja,
- površinske glivične okužbe,
- absces,
- bakterijske okužbe (kot je celulitis),
- majhno število rdečih krvnih celic,
- majhno število belih krvnih celic,
- pozitiven izvid krvnih preiskav za lupus,
- alergijske reakcije,
- slaba prebava,
- bolečine v trebuhu,
- občutek slabosti (siljenje na bruhanje),
- gripa,
- bronhitis,
- okužba sinusov,
- herpes,
- visok krvni tlak,
- zvišana telesna temperatura,
- astma, kratka sapa, piskanje v pljučih,

- bolezni želodca in črevesja, ki vključujejo vnetje želodčne sluznice in debelega črevesa, kar lahko povzroči zvišano telesno temperaturo,
- bolečine in razjede v ustih,
- reakcije na mestu injiciranja (vključno s pordelostjo, zatrdlino, bolečino, podplutbo, srbenjem, mravljinčenjem in draženjem),
- izguba las,
- izpuščaj in srbenje kože,
- težave s spanjem,
- depresija,
- občutek šibkosti,
- zlomi kosti,
- nelagodje v prsih.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- okužba ledvic,
- rakava obolenja, vključno z rakom kože in nerakavimi raščami ali bulami, vključno s kožnimi znamenji,
- mehurji na koži,
- huda okužba po celem telesu (sepsa), včasih vključno z nizkim krvnim tlakom (septični šok),
- luskavica (vključno na dlaneh in/ali podplatih in/ali v obliki mehurjev na koži),
- majhno število trombocitov,
- majhno skupno število trombocitov, rdečih in belih krvnih celic,
- bolezni ščitnice,
- zvišanje koncentracije krvnega sladkorja,
- zvišanje koncentracije holesterola v krvi,
- motnje ravnotežja,
- motnje vida,
- vnetje očesne veznice (konjunktivitis),
- očesna alergija,
- občutek nepravilnega srčnega utripa,
- zoženje krvnih žil v srcu,
- krvni strdki,
- zardevanje,
- zaprtje,
- kronično vnetje pljuč,
- zatekanje želodčne kisline nazaj v požiralnik,
- žolčni kamni,
- bolezni jeter,
- bolezni dojk,
- menstrualne motnje.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- nezmožnost nastajanja krvnih celic v kostnem mozgu,
- močno zmanjšano število belih krvnih celic,
- okužba sklepov ali okoliških tkiv,
- slabše celjenje,
- vnetje krvnih žil v notranjih organih,
- levkemija,
- melanom (vrsta kožnega raka),
- karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka),
- lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah),
- luskasta koža, luščenje kože,

- motnje imunskega sistema, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in bezgavke (najpogosteje se pojavijo v obliki sarkoidoze),
- bolečine in obarvanje prstov na rokah ali nogah,
- motnje okušanja,
- bolezenski mehurja,
- bolezenski ledvic,
- vnetje krvnih žil v koži, ki se kaže kot izpuščaj.

#### Neželene učinki neznane pogostnosti:

- redka vrsta krvnega raka, ki prizadene predvsem mlade ljudi (jetrnovranični T-celični limfom),
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži.
- poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (ki se kaže kot kožni izpuščaj in ga spremlja oslabelelost mišic).

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

### **5. Shranjevanje zdravila Simponi**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- To zdravilo se lahko shranjuje tudi izven hladilnika pri temperaturah do največ 25 °C za enkratno obdobje do 30 dni, vendar ne dlje od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti, natisnjena na škatli. Na škatlo napišite novi datum izteka roka uporabnosti, ki vključuje dan/mesec/leto (do 30 dni od dne, ko se zdravilo vzame iz hladilnika). Če je zdravilo doseglo sobno temperaturo, ga ne vračajte v hladilnik. To zdravilo zavržite, če ga ne uporabite do novega datuma izteka roka uporabnosti ali datuma izteka roka uporabnosti, natisnjena na škatli, kar nastopi prej.
- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da tekočina ni bistra do svetlo rumena, če je motna ali vsebuje tuje delce.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

### **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

#### **Kaj vsebuje zdravilo Simponi**

Učinkovina je golimumab. Ena 1 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 100 mg golimumaba. Druge sestavine zdravila so sorbitol (E420), histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbitat 80 in voda za injekcije. Za več informacij glede sorbitola (E420) glejte poglavje 2.

#### **Izgled zdravila Simponi in vsebina pakiranja**

Zdravilo Simponi je na voljo kot raztopina za injiciranje v obliki napolnjenih injekcijskih brizg za enkratno uporabo. Zdravilo Simponi je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko

brizgo in 3 (3 pakiranja po 1) napolnjene injekcijske brizge. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna (ima biserni sij), brezbarvna do svetlo rumena in lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev beljakovin. Zdravila Simponi ne smete uporabiti, če je raztopina obarvana, motna ali če so v njej vidni tuji delci.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

#### **Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

#### **Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

#### **Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

#### **España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft. Tel.:  
+36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

#### **Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

#### **Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

#### **Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +35312998700  
medinfoNI@msd.com

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.

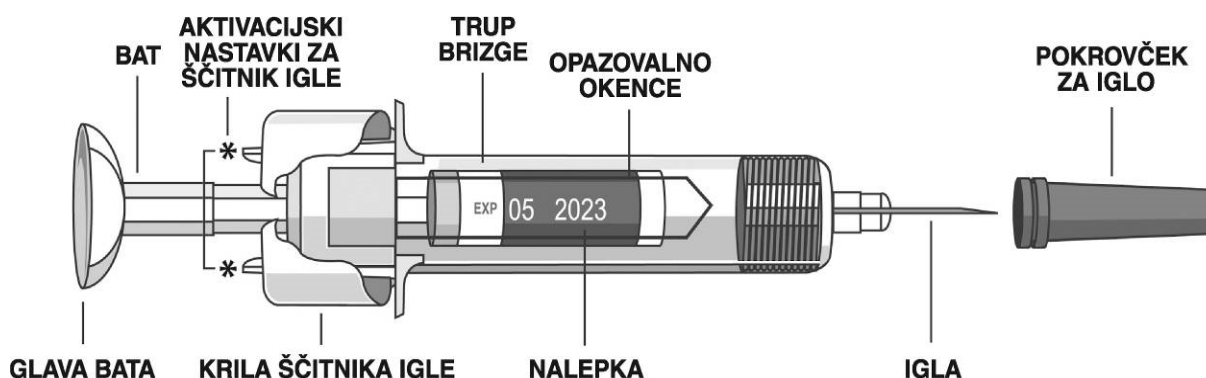
## NAVODILA ZA DAJANJE ZDRAVILA

Če si želite sami injicirati zdravilo Simponi, vas mora zdravstveni delavec poučiti, kako si pravilno pripravite in date injekcijo. Če vam tega še niso pokazali, se obrnite na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, da se boste dogovorili za to usposabljanje.

Navodila vsebujejo:

1. Priprava za uporabo napolnjene injekcijske brizge
2. Izbira in priprava mesta za injiciranje
3. Injiciranje zdravila
4. Po injiciranju

Spodnji diagram (glejte sliko 1) prikazuje, kako izgleda napolnjena injekcijska brizga.



Slika 1

### 1. Priprava za uporabo napolnjene injekcijske brizge

#### Napolnjeno injekcijsko brizgo držite za trup.

- Napolnjene injekcijske brizge ne smete držati za glavo bata, sam bat, krila ščitnika igle ali pokrovček igle.
- Bata ne smete nikoli vleči nazaj.
- Napolnjene injekcijske brizge ne smete nikoli stresati.
- Pokrovčka igle ne snemajte z napolnjene injekcijske brizge, dokler ni to izrecno zahtevano v navodilu.
- Ne dotikajte se aktivacijskih nastavkov za ščitnik igle (ki sta označena z zvezdico \* na sliki 1), da ne bo prišlo do prezgodnjega prekritja igle s ščitnikom igle.

#### Preverite število napolnjenih injekcijskih brizg

Preverite napolnjene injekcijske brizge, da se prepričate,

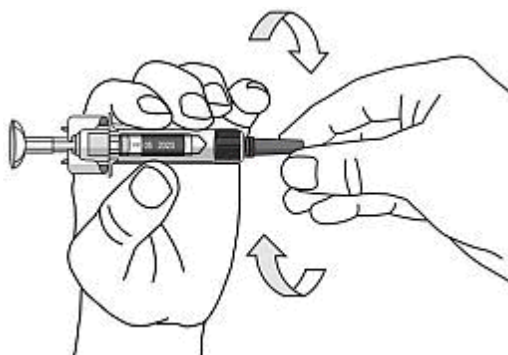
- da sta število napolnjenih injekcijskih brizg in jakost pravilna.
  - Če je vaš odmerek 100 mg, boste prejeli eno 100 mg napolnjeno injekcijsko brizgo.
  - Če je vaš odmerek 200 mg, boste dobili dve 100 mg napolnjeni injekcijski brizgi in si boste morali dati dve injekciji. Izberite različni mesti za injiciranje in si injicirajte injekciji eno za drugo.

#### Preverite rok uporabnosti zdravila (glejte sliko 2)

- Preverite rok uporabnosti, ki je natisnjen ali napisan na škatli.
- Preverite rok uporabnosti zdravila (označeno z "EXP") na nalepki, tako da pogledate skozi opazovalno okence, ki se nahaja na trupu napolnjene injekcijske brizge.
- Če rok uporabnosti zdravila ni viden v okencu, držite napolnjeno injekcijsko brizgo za trup in obračajte pokrovček igle, da se bo položaj okenca poravnal z natisnjenim rokom uporabnosti zdravila.



Napolnjene injekcijske brizge ne smete uporabljati, če je pretečen rok uporabnosti zdravila. Natisnjeni datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca. Za pomoč se obrnite na zdravnika ali farmacevta.



Slika 2

### **Počakajte 30 minut, da lahko napolnjena injekcijska brizga doseže sobno temperaturo**

- Da si boste zdravilo pravilno injicirali, morate napolnjeno injekcijsko brizgo pustiti zunaj škatle na sobni temperaturi 30 minut, pri čemer mora biti nedosegljiva otrokom.

Napolnjene injekcijske brizge ne smete segrevati na noben drug način (na primer v mikrovalovni pečici ali v vroči vodi).

Med čakanjem, da se napolnjena injekcijska brizga segreje na sobno temperaturo, z nje ne smete sneti pokrovčka.

### **Pripravite si ostale potrebščine**

Med čakanjem si lahko pripravite vse ostale potrebščine, vključno z alkoholnim zložencem, kosmom vate ali zložencem iz gaze ter posodo za odlaganje ostrih odpadkov.

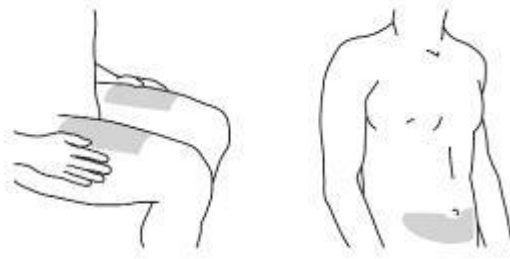
### **Preverite tekočino v napolnjeni injekcijski brizgi**

- Napolnjeno injekcijsko brizgo držite za trup, pri čemer naj bo igla, pokrita s pokrovčkom, obrnjena navzdol.
- Poglejte skozi opazovalno okence v napolnjeni injekcijski brizgi in se prepričajte, da je tekočina v njej bistra do rahlo opalescentna (tj. da ima biserni sij) ter brezbarvna do svetlo rumena. Raztopina se lahko uporablja, če vsebuje nekaj majhnih prozornih ali belih delcev beljakovin.
- Če skozi okence ne morete videti tekočine, držite napolnjeno injekcijsko brizgo za trup in obračajte pokrovček igle, da se bo položaj okenca poravnal s tekočino (glejte sliko 2).

Napolnjene injekcijske brizge ne smete uporabiti, če je tekočina napačne barve, motna ali vsebuje večje delce. Če se to zgodi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

## **2. Izbira in priprava mesta za injiciranje (glejte sliko 3)**

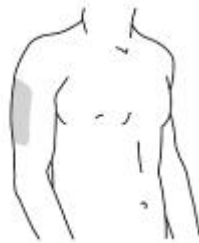
- Zdravilo si običajno injicirate v sprednji srednji del stegna.
- Za injiciranje lahko uporabite tudi spodnji del trebuha (abdomna) pod popkom, razen približno 5 cm širokega dela tik pod popkom.
- Zdravila si ne injicirajte v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela, luskasta ali zatrdela oziroma, kjer so vidne brazgotine ali strije.
- Če si morate zdravilo injicirati večkrat, je treba posamezne injekcije uporabiti na različnih mestih na telesu.



Slika 3

#### **Izbira mesta za injiciranje za negovalce (glejte sliko 4)**

- Če vam injekcijo da negovalec, lahko za injiciranje uporabi tudi zunanji del nadlakta.
- Uporabljajo se lahko vsa omenjena mesta, ne glede na vaš telesni tip ali velikost.



Slika 4

#### **Priprava mesta za injiciranje**

- Temeljito si umijte roke z milom in toplo vodo.
- Obrišite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem.
- Pustite, da se koža posuši, preden si začnete injicirati zdravilo, vendar za to ne smete uporabiti ventilatorja ali pihati z usti na očiščeno mesto.

Predn si date injekcijo, se tega mesta ne smete več dotakniti.

### **3. Injiciranje zdravila**

Pokrovčka igle ne smete sneti, dokler niste pripravljene za injiciranje zdravila. Zdravilo si injicirajte v roku 5 minut po odstranitvi pokrovčka igle.

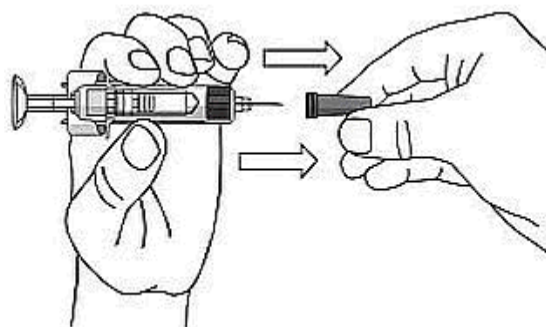
Med snemanjem pokrovčka igle se ne smete dotakniti bata.

#### **Snemite pokrovček igle (slika 5)**

- Ko ste pripravljene za injiciranje zdravila, držite trup napolnjene injekcijske brizge z eno roko.
- Pokrovček igle potegnite naravnost z igle in ga po injiciranju zavržite. Pri tem se ne smete dotakniti bata.
- V napoljnjeni injekcijski brizgi boste morda opazili zračni mehurček ali kapljico tekočine na koncu igle. Oba sta normalna in vam ju ni treba odstraniti.
- Odmerek si injicirajte takoj po snetju pokrovčka igle.

Ne dotaknite se igle in tudi ne dovolite, da bi se igla dotaknila katere koli površine.

Napolnjene injekcijske brizge ne smete uporabiti, če vam je padla brez nameščenega pokrovčka. Če se to zgodi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.



Slika 5

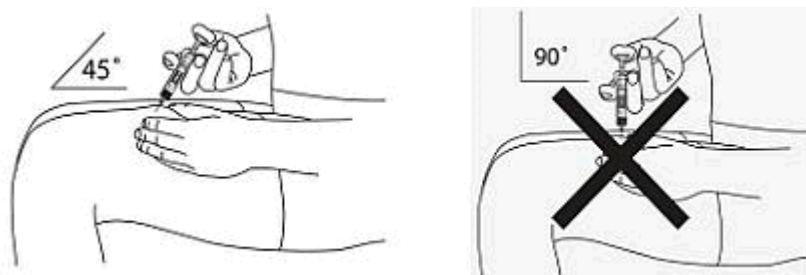
### Postavite napolnjeno injekcijsko brizgo v položaj za injiciranje

- Trup napolnjene injekcijske brizge držite s sredincem in kazalcem ene roke. Palec postavite na vrh glave bata, z drugo roko pa nežno stisnite kožo v gubo na predelu, ki ste ga pred tem očistili. Trdno primite kožno gubo.

Bata ne smete nikoli povleči nazaj.

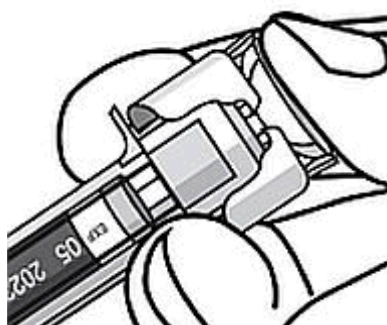
### Injicirajte zdravilo

- Iglo postavite na stisnjeno kožno gubo pod kotom približno 45 stopinj. Z enim hitrim gibom jo vbodite v kožo, tako globoko, kot gre (glejte sliko 6).



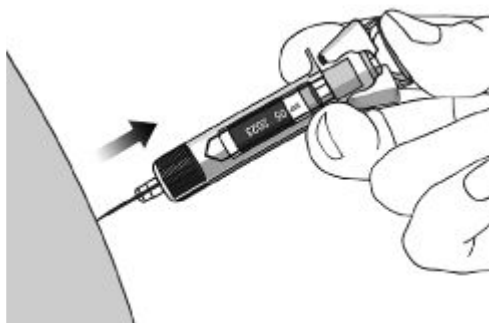
Slika 6

- Vbrizgajte vso količino zdravila s pritiskom bata noter, da boste glavo bata potisnili vse do predela med krilci ščitnika igle (glejte sliko 7).



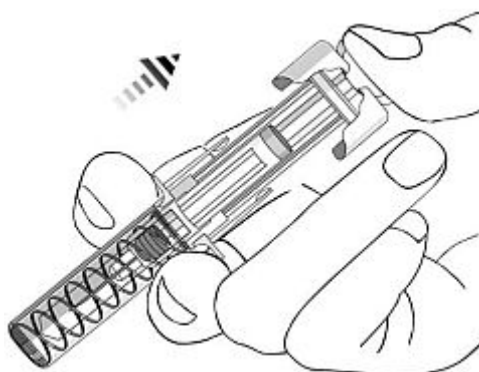
Slika 7

- Z batom potisnjenim noter do konca še naprej ohranite pritisk na glavo bata in ob tem iztahnite iglo iz kože ter spustite kožno gubo (glejte sliko 8).



Slika 8

- Počasi snemite palec z glave bata, da se bo prazna napolnjena injekcijska brizga pomaknila navzgor, dokler ne bo vsa igla prekrita s ščitnikom igle, kakor je prikazano na sliki 9:



Slika 9

#### 4. Po injiciranju

##### Uporabite kosem vate ali gazo

- Na mestu injiciranja boste morda opazili majhno količino krvi ali tekočine. To je normalno.
  - Na mesto injiciranja lahko pritisnete kosem vate ali gazo in jo držite 10 sekund.
  - Mesto injiciranja lahko prekrijete z majhnim samolepilnim obližem, če je potrebno.
- Kože ne smete drgniti.

##### Napolnjeno injekcijsko brizgo zavržite (glejte sliko 10)

- Napolnjeno injekcijsko brizgo takoj odvrzite v posodo za odlaganje ostrih odpadkov. S to posodo morate ravnati v skladu z navodili zdravnika ali medicinske sestre.

Na iglo ne smete več namestiti pokrovčka.

Zaradi svoje varnosti in zdravja ter zaradi varnosti in zdravja drugih ne smete te napolnjene injekcijske brizge v nobenem primeru ponovno uporabiti.

Če menite, da je prišlo do napake pri injiciranju, ali ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.



Slika 10