

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

*Humán IgG1 κ monoklonális antitest, amelyet murin hibridoma sejtvonallal állítanak elő, rekombináns DNS technológiával.

Ismert hatású segédanyag:

Minden egyes előretöltött injekciós toll 20,5 mg szorbitot tartalmaz 50 mg-os adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (injekció), SmartJect

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis (RA)

A Simponi, metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott:

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

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

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA)

A Simponi MTX-tal kombinálva a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis kezelésére javallott a korábbi MTX kezelésre nem megfelelően reagáló, legalább 40 kg testtömegű gyermekeknél.

Arthritis psoriatica (APs)

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

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica (SA)

A Simponi olyan súlyos, aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre.

Nem-radiológiai axiális spondyloarthritis (nr-axiális SpA)

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

Colitis ulcerosa (CU)

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

Rheumatoid arthritis

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

Arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica, nem-radiológiai axiális spondyloarthritis

Az 50 mg Simponi havi egy alkalommal, a hónapnak ugyanazon a napján kerül beadásra.

A fenti indikációk mindegyikére vonatkozóan, a rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz rendszerint a kezelés 12.-14. hetén belül (3-4 dózis után) jelentkeznek. A kezelés folytatását át kell gondolni azoknál a betegeknél, akiknél ezen időszak alatt nem mutatkozik semmilyen terápiás előny.

100 kg-ot meghaladó testtömegű betegek

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

Colitis ulcerosa

80 kg-nál kisebb testtömegű betegek

A Simponi kezdő adagja 200 mg, melyet a 2. héten 100 mg, majd ezután minden 4. héten 50 mg követ (lásd 5.1 pont).

80 kg, vagy ennél nagyobb testtömegű betegek

A Simponi kezdő adagja 200 mg, melyet a 2. héten 100 mg, majd ezután minden 4. héten 100 mg követ (lásd 5.1 pont).

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

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz elérése általában a 12.-14. kezelési hétre tehető (a 4. adagot követően). A kezelés folytatását át kell gondolni azon betegek esetében, akiknél ez idő alatt nem mutatkozik a kezelés hatására javulás.

Dózis kihagyása

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

A következő adagot az alábbi útmutatás alapján kell beadni:

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

Különleges betegcsoportok

Időskorúak (≥ 65 év)

Időskorúaknál dózismódosítás nem szükséges.

Beszűkült vese- és májműködés

A Simponi-t nem vizsgálták ezekben a betegpopulációkban. Adagolásra vonatkozó ajánlás nem adható.

Gyermekek és serdülők

A Simponi biztonságosságát és a hatásosságát 18 évesnél fiatalabb betegek esetében nem igazolták a pJIA-tól eltérő indikációkra vonatkozóan.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis

Az 50 mg Simponi havi egy alkalommal, a hónap ugyanazon napján kerül beadásra, legalább 40 kg testtömegű gyermekeknek.

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

Az alkalmazás módja

A Simponi subcutan alkalmazandó. A subcutan injekciós technika megfelelő gyakorlását követően a beteg beadhatja magának a Simponi injekciót, ha azt a kezelőorvos helyénvalónak tartja, szükség esetén orvosi ellenőrzés mellett. A betegnek meg kell mondani, hogy a csomagolásban található betegájékoztatóban szereplő részletes adagolási útmutatónak megfelelően a Simponi teljes mennyiségét adja be. Amennyiben több injekció szükséges, az injekciókat más-más testtájba kell beadni.

A beadásra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

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

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

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Infekciók

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

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

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

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

Tuberculosis

Simponi-val kezelt betegeknek tuberculosisról számoltak be. Meg kell jegyezni, hogy ezeknek a beszámolóknak a többségében a tuberculosis extrapulmonális volt, ami lokális vagy disszeminált betegség formájában jelentkezett.

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

Aktív tuberculosis diagnosztizálása esetén a Simponi-kezelést tilos elkezdni (lásd 4.3 pont)!

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

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

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

Simponi-val kezelt betegeknek aktív tuberculosisos esetekről számoltak be a látens tuberculosis-elleni kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követően. A Simponi-kezelésben részesülő betegeknek

szorosan monitorozni kell az aktív tuberculosisra utaló panaszokat és tüneteket, beleértve az olyan betegeket is, akiknél a látens tuberculosis teszt negatívnak bizonyult, akik látens tuberculosis-elleni kezelést kapnak, vagy akik korábban tuberculosis-elleni kezelésben részesültek.

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

A hepatitis B vírus reaktiválódása

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

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

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

Roszzindulatú daganatok és lymphoproliferatív betegségek

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

Gyermek- és serdülőkori rosszindulatú daganatok

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

Lymphoma és leukaemia

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

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

Lymphomán kívüli malignitások

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

Vastagbél dysplasia/carcinoma

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

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

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

Bőrrákok

Melanomát jelentettek a TNF-gátló szerekkel kezelt betegeknek, beleértve a Simponi-t is. Merkel-sejtes carcinomát jelentettek egyéb TNF-gátló szerekkel kezelt betegeknek (lásd 4.8 pont). Időszakos bőrvizsgálat javasolt, különösen a bőrrák kockázati tényezőivel rendelkező betegeknek.

Pangásos szívelégtelenség

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

Neurológiai események

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

Sebészeti beavatkozások

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

Immunszuppresszió

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

Autoimmun folyamatok

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

Hematológiai reakciók

Forgalomba hozatalt követően a TNF-antagonistát kapó betegek körében beszámoltak pancytopeniáról, leukopeniáról, neutropeniáról, aplasticus anaemiáról és thrombocytopeniáról. Klinikai vizsgálatok során a Simponi-val kapcsolatosan nem gyakran beszámoltak cytotopeniákról, beleértve a pancytopeniát is. Minden beteget tájékoztatni kell, hogy azonnal forduljon orvoshoz, amennyiben vér dyscraziára utaló panaszokat és tüneteket észlel (pl. tartós láz, bevérvések, vérzés, sápadtság). A Simponi-kezelés leállítását megerősített, jelentős hematológiai eltérést mutató betegeknél meg kell fontolni.

TNF-antagonisták és anakinra egyidejű alkalmazása

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

TNF-antagonisták és abatacept egyidejű alkalmazása

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

Egyidejű alkalmazás egyéb biológiai terápiákkal

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

Váltás biológiai DMARD-ok között

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

Védőoltások/terápiás alkalmazású fertőző ágensek

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

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

Allergiás reakciók

A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során a Simponi beadása után jelentkező, súlyos szisztémás túlérzékenységi reakciókat jelentettek (az anaphylaxiás reakciót is beleértve). Némely esetben ezek a

reakciók a Simponi első beadását követően jelentkeztek. Amennyiben anaphylaxiás reakció vagy más, súlyos allergiás reakció alakul ki, a Simponi adását azonnal be kell fejezni, és megfelelő kezelést kell kezdeni.

Latex-szenzitivitás

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

Különleges betegcsoportok

Időskorúak (≥ 65 év)

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

Beszűkült vese- és májműködés

Beszűkült vese- vagy májműködésű betegek körében nem végeztek specifikus vizsgálatokat a Simponi-val. Beszűkült májműködésű betegeknek a Simponi-t óvatosan kell adni (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Védőoltások

Javasolt, hogy amennyiben lehetséges, a Simponi-kezelés megkezdése előtt a gyermekgyógyászati betegek a hatályos védőoltási irányelveknek megfelelően megkapjanak minden védőoltást.

Segédanyagok

A Simponi szorbitot (E420) tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában szenvedő betegeknél a Simponi nem alkalmazható.

Lehetséges gyógyszerelési hibák

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Egyidejű alkalmazás egyéb biológiai terápiákkal

Nem javasolt a Simponi és egyéb, olyan biológiai terápiák - beleértve az anakinrát és az abataceptet is - együttes alkalmazása, melyeket ugyanazoknak a betegségeknek a kezelésére alkalmaznak, mint a Simponi-t (lásd 4.4 pont).

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák/terápiás alkalmazású fertőző ágensek

Simponi-val egyidejűleg nem adhatók élő kórokozót tartalmazó vakcinák (lásd 4.4 és 4.6 pont).

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

Metotrexát

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

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

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a golimumab tekintetében. A TNF-gátló hatása miatt a terhesség alatt adott golimumab befolyásolhatja az újszülöttnél kialakuló normális immunválaszt. Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont). A golimumab alkalmazása terhes nőknél nem ajánlott. A golimumab csak akkor adható terhes nőnek, ha ez egyértelműen szükséges.

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

Szoptatás

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

Termékenység

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

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

A Simponi kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Simponi alkalmazása után szédülés alakulhat ki (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

1. táblázat
A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

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

*: Egyéb TNF-gátló szerekkel megfigyelték, de a golimumabbal végzett klinikai vizsgálatok során nem.

Kiválasztott, gyógyszer okozta mellékhatások leírása

Infekciók

A pivot vizsgálatok kontrollos szakasza során a leggyakoribb mellékhatás a felső légúti fertőzés volt, ami a golimumabbal kezelt betegek 12,6%-ánál fordult elő (a 100 beteg-évre számított incidencia: 60,8; 95%-os CI: 55,0; 67,1), szemben a kontroll betegek 11,0%-ával (a 100 beteg-évre számított incidencia: 54,5; 95%-os CI: 46,1; 64,0). A vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési időtartamának medián értéke hozzávetőleg 2 év volt, a felső légúti fertőzések 100 beteg-évre

számított incidenciája 36,0 esemény volt (95%-os CI: 34,9; 37,2) a golimumabbal kezelt betegek körében.

A pivot vizsgálatok kontrollos szakasza során infekciók a golimumabbal kezelt betegek 23,0%-ánál fordultak elő (a 100 beteg-évre számított incidencia: 132,0; 95% CI: 123,3; 141,1), szemben a kontroll betegek 20,2%-ával (a 100 beteg-évre számított incidencia: 122,3; 95% CI: 109,5; 136,2). A vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési időtartamának medián értéke hozzávetőleg 2 év volt, a fertőzések 100 beteg-évre számított incidenciája 83,5 esemény volt (95%-os CI: 81,8; 85,3) a golimumabbal kezelt betegek körében.

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

Roszdindulatú daganatok

Lymphoma

A golimumabbal kezelt betegek között a pivot vizsgálatok során a lymphoma incidenciája magasabbnak bizonyult, mint az az átlagpopulációban várható. Ezeknek a vizsgálatoknak a kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési idejének medián értéke hozzávetőleg 2 év volt, a lymphoma magasabb incidenciáját figyelték meg a 100 mg golimumabbal kezelt betegeknél, mint az 50 mg golimumabbal kezelt betegeknél. Lymphomát 9 betegnél diagnosztizáltak (egyét az 50 mg golimumabbal kezelt csoportban és 8-at a 100 mg golimumabbal kezelt csoportban), ami alapján a 100 követési betegévre eső incidencia (95%-os CI) 0,03 esemény (0,00; 0,16) és 0,12 esemény (0,05; 0,24) sorrendben a 50 mg-os és az 100 mg-os golimumab-csoportban, és 0,00 esemény (0,00; 0,59) a placebo-csoportban. A lymphomák nagy része a GO-AFTER vizsgálatban fordult elő, amelybe korábban TNF-gátló kezelésben részesült, hosszabb kórlefolysú és kezelésre kevésbé reagáló betegeket választottak be (lásd 4.4 pont).

Lymphomán kívüli malignitások

A pivot vizsgálatok kontrollos részei és a hozzávetőleg 2 évig tartó követés alatt a nem lymphomás malignitások incidenciája (a nem melanomás bőrrák kivételével) hasonlóan bizonyult a golimumab- és a kontroll-csoportban. A nem lymphomás malignitások (kivéve a nem melanomás bőrrákot) incidenciája a hozzávetőleg 2 évig tartó követés során hasonló volt az átlag populációban tapasztalhatóhoz.

A pivot vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza során melyeknél a követés medián időtartama hozzávetőleg 2 év volt, a nem melanomás bőrrákot 5 placebóval kezelt, 10 50 mg golimumabbal és 29 100 mg golimumabbal kezelt betegnél diagnosztizáltak, ami alapján a 100 követési betegévre eső incidencia (95%-os CI) 0,38 (0,27; 0,52) a golimumab esetén összesítve és 0,90 (0,29; 2,10) a placebo-csoportban.

A pivot vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza során, melyeknél a követés medián időtartama hozzávetőleg 2 év volt, a melanómán, a nem melanomás bőrrákon és lymphomán kívüli malignitást 5 placebóval kezelt, 19 50 mg golimumabbal és 30 100 mg golimumabbal kezelt betegnél diagnosztizáltak, ami alapján a 100 követési betegévre eső incidencia (95%-os CI) 0,47 (0,35; 0,63) a golimumab esetén összesítve és 0,90 (0,29; 2,10) a placebo-csoportban. (lásd 4.4 pont).

Az asztmás betegeknél végzett klinikai vizsgálatokban jelentett esetek

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

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

Neurológiai események

A pivot vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési idejének medián értéke hozzávetőleg 2 év volt, a demyelinisatio magasabb incidenciáját figyelték meg a 100 mg golimumabbal kezelt betegek csoportjában, mint az 50 mg golimumabbal kezelt betegek csoportjában (lásd 4.4 pont).

Májenzim-emelkedés

Az RA és APs pivot vizsgálatok kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt és a kontroll betegek hasonló hányadánál (a betegek 22,1-27,4%-ánál) jelentkezett az ALT enyhe emelkedése (a normálérték felső határát több mint 1-szeresen de kevesebb mint 3-szorosan meghaladó emelkedés). Az SA és az nr-axiális SpA vizsgálatban több golimumabbal kezelt betegnél észleltek kismértékű ALT-emelkedést (26,9%), mint a kontrollcsoportban (10,6%). Az RA és APs pivot vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza alatt, melyek követésének mediánja hozzávetőleg 5 év volt, a kismértékű ALT-emelkedés incidenciája hasonló volt a golimumabbal kezelt és a kontroll-betegek között az RA és az APs vizsgálatokban. A CU pivot vizsgálatok golimumab indukciós kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt és a kontroll betegek hasonló hányadánál (sorrendben a betegek 8,0%-6,9%-ánál) jelentkezett az ALT enyhe emelkedése (a normálérték felső határát több mint 1-szeresen de kevesebb mint 3-szorosan meghaladó emelkedés). Az CU pivot vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakaszai alatt, melyek átlagos követése hozzávetőleg 1 év volt, a kismértékű ALT-emelkedés incidenciája 19,4% volt a golimumabbal kezelt betegek esetében a CU vizsgálat fenntartó szakasza során.

Az RA és az SA pivot vizsgálatok kontrollos szakasza alatt a normálérték felső határát legalább 5-szörösen meghaladó ALT-eleváció nem volt gyakori, és több golimumabbal kezelt betegnél fordult elő (0,4%-0,9%), mint kontroll betegnél (0,0%). Az APs populációban ezt a trendet nem észlelték. Az RA, APs és SA pivot vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza alatt, melyek követésének mediánja hozzávetőleg 5 év volt, a normálérték felső határát legalább 5-szörösen meghaladó ALT-eleváció incidenciája hasonlóan alakult a golimumabbal kezelt és a kontroll betegeknél. Ez az emelkedés általában nem járt tünetekkel, az eltérések pedig a golimumab adásának folytatásával vagy abbahagyásával, illetve az egyidejűleg adott gyógyszerek módosításával csökkentek, illetve megszűntek. A CU pivot vizsgálatok golimumab indukciós kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt és a kontroll betegek hasonló hányadánál (sorrendben a betegek 0,3% és -1,0%-ánál) jelentkezett az ALT-nek a normálérték felső határát \geq 5-szörösen meghaladó emelkedése. Az CU pivot vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakaszai alatt, melyek átlagos követése hozzávetőleg 1 év volt, a normálérték felső határát \geq 5-szörösen meghaladó ALT-emelkedés incidenciája 0,7% volt a golimumabbal kezelt betegek esetében a CU vizsgálat fenntartó szakasza során.

Az RA, APs, SA és nr-axiális SpA pivot vizsgálatok során egy, korábban már meglévő májeltéréssel rendelkező és más, a megítélést zavaró gyógyszerekkel, valamint golimumabbal kezelt betegnél alakult ki nem fertőzőes eredetű, fatális kimenetelű, sárgasággal járó hepatitis az RA vizsgálatban. A golimumab szerepe, mint a kialakuláshoz hozzájáruló, vagy azt súlyosbító faktor, nem zárható ki.

Az injekció beadása helyén fellépő reakciók

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

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

Autoimmun antitestek

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

Gyermekek és serdülők

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

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

Farmakodinámiás hatások

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

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

Klinikai hatásosság

Rheumatoid arthritis

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

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

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

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

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

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

Panaszok és tünetek

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

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

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

2. táblázat

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

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

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

* p ≤ 0,001

NA: (nem értelmezhető)

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

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

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

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

Radiológiai válasz:

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

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

3. táblázat

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

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

^a n jelzi a randomizált betegeket

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Fizikális funkció és az egészséggel összefüggő életminőség

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

A GO-FORWARD-ban a Simponi-val kezelt betegeknél, a placebót kapókhöz képest az SF-36 fizikális komponens pontszámával mérve az egészséggel összefüggő életminőség klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulását mutatták ki a 24. héten. Azoknál a betegeknél, akik azon a

Simponi-kezelésen maradtak, amelyre a vizsgálat megkezdésekor randomizálták őket, az SF-36 fizikális komponens pontszámával mért javulás a 104. hétig mindvégig megtartott volt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknek az SF-36 fizikális komponens pontszámával mért javulás hasonló volt a 104. héttől a 256. hétig. A GO-FORWARD-ban és a GO-AFTER-ben a fáradékonyság statisztikailag szignifikáns javulását figyelték meg, amit a krónikus betegség kezelése-fáradékonyság skála (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue FACIT-F) funkcionális értékelésével mértek.

Arthritis psoriatica

A Simponi biztonságosságát és hatásosságát a GO-REVEAL multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat értékelte 405, a nem szteroid gyulladásgátló szerrel (NSAID) vagy DMARD-dal történő kezelés ellenére is aktív APs-ben szenvedő felnőtt betegnél (≥ 3 duzzadt és ≥ 3 nyomásérzékeny ízület). Az ebben a vizsgálatban résztvevő betegeknek az APs diagnózisát legalább 6 hónappal korábban megállapították, és legalább enyhe fokú psoriasisuk volt.

Az arthritis psoriatica minden altípusából választottak be beteget, beleértve a rheumás csomók nélküli arthritis polyarticularist (43%), az aszimmetrikus perifériás arthritist (30%), a distalis interphalangealis (DIP) ízületeket érintő arthritist (15%), a perifériás arthritisszel járó spondylitist (11%) és az arthritis mutilans (1%). Korábbi anti-TNF-kezelés nem volt megengedett. A Simponi-t vagy a placebót 4 hetente subcutan alkalmazták. A betegek random módon placebót, 50 mg Simponi-t vagy 100 mg Simponi-t kaptak. A placebót kapó betegek kezelését a 24. hét után 50 mg Simponi-kezelésre váltották. Az 52. héten a betegek beléptek a vizsgálat nyílt, hosszútávú kiterjesztésébe.

A betegek körülbelül 48%-a továbbra is állandó adagban kapott metotrexátot (≤ 25 mg/hét). A vizsgálat kiegészített elsődleges („co-primary”) végpontjai a 14. héten ACR 20 választ elérő betegek százalékos aránya, valamint a 24. hétre az APs-hoz igazított vdH-S pontszám alapján a kiindulási állapothoz viszonyított összesített változás volt.

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

Panaszok és tünetek

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

4. táblázat
A GO-REVEAL legfontosabb hatásossági eredményei

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

* p < 0,05 minden összehasonlításban;

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

^b Psoriasis kiterjedési és súlyossági index (Psoriasis Area and Severity Index)

^c Azon betegek alcsoportja alapján, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a testfelszín $\geq 3\%$ érintett volt: a placebo-csoportban 79 beteg (69,9%), az 50 mg Simponi-csoportban 109 beteg (74,3%).

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

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

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

Radiológiai válasz:

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

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

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica

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

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

5. táblázat
A GO-RAISE legfontosabb hatásossági eredményei

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

* $p \leq 0,001$ valamennyi összehasonlításban

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

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

A 14. és a 24. héten statisztikailag szignifikáns eredményt észleltek a BASDAI 50, 70 és 90 esetén ($p \leq 0,017$) is. A betegség aktivitásának fő mérőszámainak javulását a kezdő Simponi adag beadását követő első kontroll vizsgálatkor (4. hét) észlelték, és a javulás a 24. hétig megmaradt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a kiindulási BASDAI értékhez képest hasonló arányú változás volt megfigyelhető a 24. héttől a 256. hétig.

A betegeknél az ASAS 20 válaszok 14. héten elvégzett felmérések a DMARD-ok (metotrexát, szulfaszalazin és/vagy hidroxiklorokin) alkalmazásától, a HLA-B27 antigénstátusztól vagy a CRP kiindulási szintjétől függetlenül tartós javulást tapasztaltak.

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

Nem-radiológiai axiális spondyloarthritis

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

6. táblázat

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

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

^a n a randomizált és kezelt betegek

^b Spondylitis ankylopoetica betegség C-reaktív protein aktivitási skála (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein) (AT-Placebo, N = 90; AT-Simponi 50 mg, N = 88; OSI-Placebo, N = 71; OSI-Simponi 50 mg, N = 71)

^c n a betegek száma a kiindulási érték és a 16. hét MRI adatai alapján

^d Kanadai Spondylitis Kutatási Konzorcium (SPARCC - Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

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

* p < 0,05 Simponi és a placebo összehasonlítása

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

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

A fent leírt végpontok mindegyikében statisztikailag szignifikáns eredmények mutatkoztak az OSI populációban is. A panaszok és tünetek, a spinális mobilitás és a fizikális funkció hasonló mértékű javulását figyeltek meg a 16-24. héten a vizsgálatban bennmaradt és 50 mg Simponi-val kezelt betegeknél is.

Colitis ulcerosa

A Simponi hatásosságát két, felnőtteken végzett, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban értékelték.

Az indukciós klinikai vizsgálatban (PURSUIT-Indukció) olyan mérsékelttől súlyos fokú aktív colitis ulcerosában szenvedő betegeket értékelték (Mayo pontszám 6-tól 12-ig; Endoscopy részeredmény ≥ 2), akik a hagyományos kezelésekre nem megfelelően reagáltak vagy nem tolerálták ezeket, avagy kortikoszteroid függők voltak. A vizsgálat adag-megerősítő részében 761 beteget randomizáltak vagy a 0. héten s.c. 400 mg és a 2. héten 200 mg Simponi-t kapó, vagy a 0. héten s.c. 200 mg Simponi-t és a 2. héten 100 mg-ot kapó, illetve a 0. és a 2. héten s.c. placebót kapó csoportokba. Oralis aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulátorok egyidejű alkalmazása stabil dózisokban megengedett volt. Ebben a vizsgálatban a Simponi hatásosságát értékelték a 6. hétig.

A fenntartó klinikai vizsgálat (PURSUIT-Fenntartó) eredményei 456 olyan beteg eredményeinek kiértékelésén alapulnak, akik klinikai választ értek el a korábbi, Simponi-val végzett indukcióval. A betegeket randomizálták 4 hetente s.c. 50 mg Simponi-t, 100 mg Simponi-t vagy placebót kapó csoportba. Oralis aminoszalicilátok és/vagy immunmodulátorok egyidejű alkalmazása stabil dózisokban megengedett volt. A kortikoszteroidok adagját a fenntartó vizsgálat kezdetekor fokozatosan csökkenteni kellett. Ebben a vizsgálatban a Simponi hatásosságát értékelték az 54. hétig.

7. táblázat

Meghatározó hatásossági eredmények a PURSUIT - Indukció és PURSUIT – Fenntartó vizsgálatban

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

N = a betegek száma

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

a Definíció szerint a Mayo pontszám csökkenése a kiindulási értékhez képest ≥ 30%-kal és ≥ 3 ponttal, a rectalis vérzés részpontszám-csökkenéssel (≥ 1) vagy 0 vagy 1 rectalis vérzés részpontszámmal egyidejűleg.

b Definíció szerint Mayo pontszám ≤ 2, egyéni részpontszám > 1 nélkül.

c Definíció szerint 0 vagy 1 endoszkópiás Mayo részpontszám.

d Kizárólag Simponi indukció.

e A betegeket 4 hetente értékelték colitis ulcerosa aktivitás szempontjából részleges Mayo pontokkal (a válasz hiányát endoszkópiával igazolták). Ezért az a beteg, akinél a válasz fennmaradt, az 54 hetes időtartam alatt minden értékelésnél folyamatos klinikai választ mutatott.

f A betegnek remisszióban kellett lennie mind a 30., mind az 54. héten (a válasz hiányának kimutatása nélkül az 54. hétig bármely időpontban) a tartós remisszió elérése érdekében.

g A 80 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetében az 50 mg-os fenntartó kezelést kapó betegek nagyobb hányada mutatott tartós klinikai remissziót a placebót kapó betegekhez képest.

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

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

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

Immunogenitás

Az RA, APs és SA III. fázisú vizsgálatok 52 hete alatt, a golimumabbal kezelt betegek 5%-ánál (105/2115) mutattak ki enzim-immunoassay (EIA) módszerrel a golimumabbal szembeni antitesteket, és azoknál akiknél vizsgálták, ezeknek az antitesteknek majdnem mindegyike *in vitro* neutralizáló volt. A reumatológiai indikációk kapcsán hasonló arányokat tapasztaltak. Az egyidejű metotrexát-kezelés következtében a betegek kisebb hányadánál alakult ki golimumab-elleni antitest, mint a metotrexát nélkül adott golimumab esetén (sorrendben megközelítőleg 3% [41/1262], illetve 8% [64/853]).

Nr-axiális SpA esetén golimumab-elleni antitesteket mutattak ki EIA módszerrel a golimumabbal kezelt betegek 4%-ánál (4/93) a 16. hétig.

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

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

antitestek jelenléte. A gyógyszer-toleráns EIA módszernél nagyobb gyakorisággal előforduló antitestek jelenléte – mivel ezek elsősorban alacsony titerű antitestek voltak – nem gyakorolt kimutatható hatást a gyógyszerszintekre, a hatásosságra és biztonságosságra, így tehát nem tekinthető egy új gyógyszerbiztonságossági szignálnak.

A golimumab-elleni antitestek jelenléte növelheti az injekció beadásának helyén fellépő reakciók kockázatát (lásd 4.4 pont). A golimumab-elleni antitestet termelő betegek kis száma korlátozza a golimumab-antitestek és a klinikai hatásosság és biztonságosság közötti összefüggésre vonatkozó végleges következtetések levonását.

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

Gyermekek és serdülők

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis

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

A vizsgálat első része egy 16 hetes, nyílt szakaszból állt, amelyben a vizsgálatba bevont 173 gyermek 30 mg/m² (maximum 50 mg) Simponi-t kapott subcutan 4 hetente, valamint MTX-ot. A 16. héten ACR Ped 30 választ elérő 154 gyermek lépett be a vizsgálat második, randomizált, megvonásos részébe és kapott 30 mg/m² (maximum 50 mg) Simponi-t + MTX-ot vagy placebót + MTX-ot 4 hetente. A betegség fellángolása után a gyermekek 30 mg/m² (maximum 50 mg) Simponi-t + MTX-ot kaptak. A 48. héten a gyermekek beléptek a vizsgálat hosszútávú kiterjesztésébe.

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

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

A 16. héten valamennyi ACR Ped komponens klinikailag releváns javulást mutatott a kiinduláshoz képest (lásd 8. táblázat).

8. táblázat
Az ACR Ped komponenseknél tapasztalt javulás a kiinduláshoz képest a 16. héten^a

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

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

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

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

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

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén halasztást engedélyez a Simponi vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően colitis ulcerosában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A golimumabot egészséges egyéneknek vagy RA-ban szenvedő betegeknek, egyszeri adagban a bőr alá adva, a maximális szérumszint (C_{max}) elérésének medián ideje 2-6 nap közé esett. Egészséges egyéneknek subcutan injekcióban adott 50 mg golimumab maximális szérumszintje (C_{max}), az átlagot \pm a standard deviációt figyelembe véve $3,1 \pm 1,4$ μ g/ml volt.

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

Eloszlás

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

Elimináció

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

Amikor az RA-ban, APs-ben vagy SA-ban szenvedő betegeknek 4 hetente 50 mg golimumabot adtak subcutan, a dinamikus egyensúlyi állapotú szérumszintje a 12. hétre alakult ki. Metotrexát egyidejű alkalmazásával a 4 hetente subcutan adott 50 mg golimumab-kezelés átlagosan (\pm standard deviáció) kb. $0,6 \pm 0,4$ μ g/ml-es minimális dinamikus egyensúlyi állapotú szérumszintjét eredményezett a metotrexát-kezelés ellenére aktív RA-ban szenvedő betegeknek, és megközelítőleg $0,5 \pm 0,4$ μ g/ml-es szérumszintjét az aktív APs-ben, valamint $0,8 \pm 0,4$ μ g/ml-es szérumszintjét a SA-ban szenvedő betegeknek. Az átlagos minimális dinamikus egyensúlyi állapotú szérumszintje a SA-ban szenvedő betegeknek az nr-axiális SpA-ban szenvedő betegeknek hasonló volt az SA-ban szenvedő betegeknek megfigyelthez a 4 hetente subcutan adott 50 mg golimumab-kezelés után.

Az RA-ban, APs-ben vagy SA-ban szenvedő, egyidejűleg metotrexátot nem kapó betegeknek a dinamikus egyensúlyi állapotú golimumab-koncentráció 30%-kal lett alacsonyabb, mint a golimumabot metotrexáttal együtt kapó betegeknek. Korlátozott számú, RA-ban szenvedő, 6 hónapon

át subcutan golimumabbal kezelt betegnél a metotrexát egyidejű adása kb. 36%-kal csökkentette a golimumab látszólagos clearance-ét. A populációs farmakokinetikai elemzések viszont azt mutatták, hogy a NSAID-ok, a szájon át szedett kortikoszteroidok vagy szulfaszalazin együttes adása nem befolyásolta a golimumab látszólagos clearance-ét.

CU-ban szenvedő betegeknek a 0. és 2. héten adott, sorrendben 200 mg-os és 100 mg-os golimumab indukciós adag, és az ezt követően 4 hetente subcutan alkalmazott 50 mg-os vagy 100 mg-os golimumab fenntartó adag révén a szérumban golimumab koncentrációk körülbelül 14 héttel a terápia elkezdése után elérték az egyensúlyi állapotot. A fenntartó kezelés során 4 hetente 50 mg vagy 100 mg subcutan adagolt golimumab révén elért átlagos egyensúlyi állapot mélypont szérumban golimumab koncentráció sorrendben körülbelül $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ és $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ volt.

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

Azoknál a betegeknél, akiknél golimumab-elleni antitestek termelődtek, általában alacsony volt a golimumab dinamikus egyensúlyi állapotú szérumban golimumab koncentrációja (lásd 5.1 pont).

Linearitás

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

A testtömeg hatása a farmakokinetikára

A testtömegnövekedéssel párhuzamosan a golimumab látszólagos clearance-e növekedési tendenciát mutatott (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A golimumab farmakokinetikáját 173, pJIA-ban szenvedő gyermek bevonásával határozták meg a 2-17 éves életkori tartományban. A pJIA vizsgálatban azok a gyermekek, akik 30 mg/m^2 (maximum 50 mg) golimumabot kaptak subcutan 4 hetente, olyan medián minimális dinamikus egyensúlyi állapotú golimumab-koncentrációt értek el, amely hasonló volt a különböző korcsoportokban, és amely szintén hasonló vagy enyhén magasabb volt azoknál a RA-ban szenvedő felnőtt betegeknél, akik 50 mg golimumabot kaptak 4 hetente.

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

A golimumabbal kapcsolatban mutagenitási, állatokon végzett fertilitási vagy hosszútávú karcinogénitási vizsgálatokat nem végeztek.

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szorbit (E420)
L-hisztidin
L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát
Poliszorbát 80
Injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,5 ml oldat előretöltött injekciós tollban (1-es típusú üveg), rögzített tűvel (rozsdamentes acél) és tűvédő kupakkal (latexet tartalmazó gumi). A Simponi 1 darab előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagolásban, valamint 3 előretöltött injekciós tollat (külön-külön dobozban) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

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

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

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

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden

Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. október 1.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. június 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

*Humán IgG1 κ monoklonális antitest, amelyet murin hibridoma sejtvonallal állítanak elő, rekombináns DNS technológiával.

Ismert hatású segédanyag:

Minden egyes előretöltött fecskendő 20,5 mg szorbitot tartalmaz 50 mg-os adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben (injekció)

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis (RA)

A Simponi, metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott:

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

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

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA)

A Simponi MTX-tal kombinálva a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis kezelésére javallott a korábbi MTX kezelésre nem megfelelően reagáló, legalább 40 kg testtömegű gyermekeknél.

Arthritis psoriatica (APs)

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

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica (SA)

A Simponi olyan súlyos, aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre.

Nem-radiológiai axiális spondyloarthritis (nr-axiális SpA)

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

Colitis ulcerosa (CU)

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

Rheumatoid arthritis

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

Arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica, nem-radiológiai axiális spondyloarthritis

Az 50 mg Simponi havi egy alkalommal, a hónapnak ugyanazon a napján kerül beadásra.

A fenti indikációk mindegyikére vonatkozóan, a rendelkezésre álló adatok utalnak, hogy a klinikai válasz rendszerint a kezelés 12.-14. hetén belül (3-4 dózis után) jelentkeznek. A kezelés folytatását át kell gondolni azoknál a betegeknél, akiknél ezen időszak alatt nem mutatkozik semmilyen terápiás előny.

100 kg-ot meghaladó testtömegű betegek

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

Colitis ulcerosa

80 kg-nál kisebb testtömegű betegek

A Simponi kezdő adagja 200 mg, melyet a 2. héten 100 mg, majd ezután minden 4. héten 50 mg követ (lásd 5.1 pont).

80 kg, vagy ennél nagyobb testtömegű betegek

A Simponi kezdő adagja 200 mg, melyet a 2. héten 100 mg, majd ezután minden 4. héten 100 mg követ (lásd 5.1 pont).

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

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz elérése általában a 12-14. kezelési hétre tehető (a 4. adagot követően). A kezelés folytatását át kell gondolni azon betegeknél, akiknél ez idő alatt nem mutatkozik a kezelés hatására javulás.

Dózis kihagyása

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

A következő adagot az alábbi útmutatás alapján kell beadni:

- ha a kérés kevesebb mint két hét, a beteg adja be magának az elfelejtett adagját, és tartsa magát az eredeti beadási tervhez.
- ha a kérés meghaladja a két hetet, a beteg adja be magának az elfelejtett adagját, és az injekció beadásának időpontjához kell igazítani az új beadási tervet.

Különleges betegcsoportok

Időskorúak (≥ 65 év)

Időskorúaknál dózismódosítás nem szükséges.

Beszűkült vese- és májműködés

A Simponi-t nem vizsgálták ezekben a betegpopulációkban. Adagolásra vonatkozó ajánlás nem adható.

Gyermekek és serdülők

A Simponi biztonságosságát és a hatásosságát 18 évesnél fiatalabb betegek esetében nem igazolták igazolták a pJIA-tól eltérő indikációkra vonatkozóan.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis

Az 50 mg Simponi havi egy alkalommal, a hónap ugyanazon napján kerül beadásra, legalább 40 kg testtömegű gyermekeknek.

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

Az alkalmazás módja

A Simponi subcutan alkalmazandó. A subcutan injekciós technika megfelelő gyakorlását követően a beteg beadhatja magának a Simponi injekciót, ha azt a kezelőorvos helyénvalónak tartja, szükség esetén orvosi ellenőrzés mellett. A betegnek meg kell mondani, hogy a csomagolásban található betegájékoztatóban szereplő részletes adagolási útmutatónak megfelelően a Simponi teljes mennyiségét adja be. Amennyiben több injekció szükséges, az injekciókat más-más testtájba kell beadni.

A beadásra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

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

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

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Infekciók

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

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

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

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

Tuberculosis

Simponi-val kezelt betegeknek tuberculosisról számoltak be. Meg kell jegyezni, hogy ezeknek a beszámolóknak a többségében a tuberculosis extrapulmonális volt, ami lokális vagy disszeminált betegség formájában jelentkezett.

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

Aktív tuberculosis diagnosztizálása esetén a Simponi-kezelést tilos elkezdni (lásd 4.3 pont)!

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

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

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

Simponi-val kezelt betegeknek aktív tuberculosisos esetekről számoltak be a látens tuberculosis-elleni kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követően. A Simponi-kezelésben részesülő betegeknek

szorosan monitorozni kell az aktív tuberculosisra utaló panaszokat és tüneteket, beleértve az olyan betegeket is, akiknél a látens tuberculosis teszt negatívnak bizonyult, akik látens tuberculosis-elleni kezelést kapnak, vagy akik korábban tuberculosis-elleni kezelésben részesültek.

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

A hepatitis B vírus reaktiválódása

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

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

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

Roszzindulatú daganatok és lymphoproliferatív betegségek

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

Gyermek- és serdülőkori rosszzindulatú daganatok

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

Lymphoma és leukaemia

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

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

Lymphomán kívüli malignitások

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

Vastagbél dysplasia/carcinoma

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

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

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

Bőrrákok

Melanomát jelentettek a TNF-gátló szerekkel kezelt betegeknek, beleértve a Simponi-t is. Merkel-sejtes carcinomát jelentettek egyéb TNF-gátló szerekkel kezelt betegeknek (lásd 4.8 pont). Időszakos bőrvizsgálat javasolt, különösen a bőrrák kockázati tényezőivel rendelkező betegeknek.

Pangásos szívelégtelenség

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

Neurológiai események

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

Sebészeti beavatkozások

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

Immunszuppresszió

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

Autoimmun folyamatok

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

Hematológiai reakciók

Forgalomba hozatalt követően a TNF-antagonistát kapó betegek körében beszámoltak pancytopeniáról, leukopeniáról, neutropeniáról, aplasticus anaemiáról és thrombocytopeniáról. Klinikai vizsgálatok során a Simponi-val kapcsolatosan nem gyakran beszámoltak cytotopeniákról, beleértve a pancytopeniát is. Minden beteget tájékoztatni kell, hogy azonnal forduljon orvoshoz, amennyiben vér dyscraziára utaló panaszokat és tüneteket észlel (pl. tartós láz, bevérzések, vérzés, sápadtság). A Simponi-kezelés leállítását megerősített, jelentős haematológiai eltérést mutató betegeknél meg kell fontolni.

TNF-antagonisták és anakinra egyidejű alkalmazása

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

TNF-antagonisták és abatacept egyidejű alkalmazása

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

Egyidejű alkalmazás egyéb biológiai terápiákkal

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

Váltás biológiai DMARD-ok között

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

Védőoltások/terápiás alkalmazású fertőző ágensek

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

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

Allergiás reakciók

A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során a Simponi beadása után jelentkező, súlyos szisztémás túlérzékenységi reakciókat jelentettek (az anaphylaxiás reakciót is beleértve). Némely esetben ezek a

reakciók a Simponi első beadását követően jelentkeztek. Amennyiben anaphylaxiás reakció vagy más, súlyos allergiás reakció alakul ki, a Simponi adását azonnal be kell fejezni, és megfelelő kezelést kell kezdeni.

Latex-szenzitivitás

Az előretöltött fecskendőn levő tűvédő kupak latexet tartalmazó száraz, természetes gumiból készült, ami a latexre érzékeny egyéneknél allergiás reakciót válthat ki.

Különleges betegcsoportok

Időskorúak (≥ 65 év)

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

Beszűkült vese- és májműködés

Beszűkült vese- vagy májműködésű betegek körében nem végeztek specifikus vizsgálatokat a Simponi-val. Beszűkült májműködésű betegeknek a Simponi-t óvatosan kell adni (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Védőoltások

Javasolt, hogy amennyiben lehetséges, a Simponi-kezelés megkezdése előtt a gyermekgyógyászati betegek a hatályos védőoltási irányelveknek megfelelően megkapjanak minden védőoltást.

Segédanyagok

A Simponi szorbitot (E420) tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában szenvedő betegeknél a Simponi nem alkalmazható.

Lehetséges gyógyszerelési hibák

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Egyidejű alkalmazás egyéb biológiai terápiákkal

Nem javasolt a Simponi és egyéb, olyan biológiai terápiák - beleértve az anakinrát és az abataceptet is - együttes alkalmazása, melyeket ugyanazoknak a betegségeknek a kezelésére alkalmaznak, mint a Simponi-t (lásd 4.4 pont).

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák/terápiás alkalmazású fertőző ágensek

Simponi-val egyidejűleg nem adhatók élő kórokozót tartalmazó vakcinák (lásd 4.4 és 4.6 pont).

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

Metotrexát

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

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

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a golimumab tekintetében. A TNF-gátló hatása miatt a terhesség alatt adott golimumab befolyásolhatja az újszülöttnél kialakuló normális immunválaszt. Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont). A golimumab alkalmazása terhes nőknél nem ajánlott. A golimumab csak akkor adható terhes nőnek, ha ez egyértelműen szükséges.

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

Szoptatás

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

Termékenység

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

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

A Simponi kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Simponi alkalmazása után szédülés alakulhat ki (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

1. táblázat
A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

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

*: Egyéb TNF-gátló szerekkel megfigyelték, de a golimumabbal végzett klinikai vizsgálatok során nem.

Kiválasztott, gyógyszer okozta mellékhatások leírása

Infekciók

A pivot vizsgálatok kontrollos szakasza során a leggyakoribb mellékhatás a felső légúti fertőzés volt, ami a golimumabbal kezelt betegek 12,6%-ánál fordult elő (a 100 beteg-évre számított incidencia: 60,8; 95%-os CI: 55,0; 67,1), szemben a kontroll betegek 11,0%-ával (a 100 beteg-évre számított incidencia: 54,5; 95%-os CI: 46,1; 64,0). A vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési időtartamának medián értéke hozzávetőleg 2 év volt, a felső légúti fertőzések 100 beteg-évre

számított incidenciája 36,0 esemény volt (95%-os CI: 34,9; 37,2) a golimumabbal kezelt betegek körében.

A pivot vizsgálatok kontrollos szakasza során infekciók a golimumabbal kezelt betegek 23,0%-ánál fordultak elő (a 100 beteg-évre számított incidencia: 132,0; 95% CI: 123,3; 141,1), szemben a kontroll betegek 20,2%-ával (a 100 beteg-évre számított incidencia: 122,3; 95% CI: 109,5; 136,2). A vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési időtartamának medián értéke hozzávetőleg 2 év volt, a fertőzések 100 beteg-évre számított incidenciája 83,5 esemény volt (95%-os CI: 81,8; 85,3) a golimumabbal kezelt betegek körében.

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

Roszdindulatú daganatok

Lymphoma

A golimumabbal kezelt betegek között a pivot vizsgálatok során a lymphoma incidenciája magasabbnak bizonyult, mint az az átlagpopulációban várható. Ezeknek a vizsgálatoknak a kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési idejének medián értéke hozzávetőleg 2 év volt, a lymphoma magasabb incidenciáját figyelték meg a 100 mg golimumabbal kezelt betegeknél, mint az 50 mg golimumabbal kezelt betegeknél. Lymphomát 9 betegnél diagnosztizáltak (egyét az 50 mg golimumabbal kezelt csoportban és 8-at a 100 mg golimumabbal kezelt csoportban), ami alapján a 100 követési betegévre eső incidencia (95%-os CI) 0,03 esemény (0,00; 0,16) és 0,12 esemény (0,05; 0,24) sorrendben a 50 mg-os és az 100 mg-os golimumab-csoportban, és 0,00 esemény (0,00; 0,59) a placebo-csoportban. A lymphomák nagy része a GO-AFTER vizsgálatban fordult elő, amelybe korábban TNF-gátló kezelésben részesült, hosszabb kórlefordulású és kezelésre kevésbé reagáló betegeket választottak be (lásd 4.4 pont).

Lymphomán kívüli malignitások

A pivot vizsgálatok kontrollos részei és a hozzávetőleg 2 évig tartó követés alatt a nem lymphomás malignitások incidenciája (a nem melanomás bőrrák kivételével) hasonlóan bizonyult a golimumab- és a kontroll-csoportban. A nem lymphomás malignitások (kivéve a nem melanomás bőrrákot) incidenciája a hozzávetőleg 2 évig tartó követés során hasonló volt az átlag populációban tapasztalhatóhoz.

A pivot vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza során melyeknél a követés medián időtartama hozzávetőleg 2 év volt, a nem melanomás bőrrákot 5 placebóval kezelt, 10 50 mg golimumabbal és 29 100 mg golimumabbal kezelt betegnél diagnosztizáltak, ami alapján a 100 követési betegévre eső incidencia (95%-os CI) 0,38 (0,27; 0,52) a golimumab esetén összesítve és 0,90 (0,29; 2,10) a placebo-csoportban.

A pivot vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza során, melyeknél a követés medián időtartama hozzávetőleg 2 év volt, a melanómán, a nem melanomás bőrrákon és lymphomán kívüli malignitást 5 placebóval kezelt, 19 50 mg golimumabbal és 30 100 mg golimumabbal kezelt betegnél diagnosztizáltak, ami alapján a 100 követési betegévre eső incidencia (95%-os CI) 0,47 (0,35; 0,63) a golimumab esetén összesítve és 0,90 (0,29; 2,10) a placebo-csoportban. (lásd 4.4 pont).

Az asztmás betegeknél végzett klinikai vizsgálatokban jelentett esetek

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

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

Neurológiai események

A pivot vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési idejének medián értéke hozzávetőleg 2 év volt, a demyelinisatio magasabb incidenciáját figyelték meg a 100 mg golimumabbal kezelt betegek csoportjában, mint az 50 mg golimumabbal kezelt betegek csoportjában (lásd 4.4 pont).

Májenzim-emelkedés

Az RA és APs pivot vizsgálatok kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt és a kontroll betegek hasonló hányadánál (a betegek 22,1-27,4%-ánál) jelentkezett az ALT enyhe emelkedése (a normálérték felső határát több mint 1-szeresen de kevesebb mint 3-szorosan meghaladó emelkedés). Az SA és az nr-axiális SpA vizsgálat több golimumabbal kezelt betegnél észleltek kismértékű ALT-emelkedést (26,9%), mint a kontrollcsoportban (10,6%). Az RA és APs pivot vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza alatt, melyek követésének mediánja hozzávetőleg 5 év volt, a kismértékű ALT-emelkedés incidenciája hasonló volt a golimumabbal kezelt és a kontroll-betegek között az RA és az APs vizsgálatokban. A CU pivot vizsgálatok golimumab indukciós kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt és a kontroll betegek hasonló hányadánál (sorrendben a betegek 8,0%-6,9%-ánál) jelentkezett az ALT enyhe emelkedése (a normálérték felső határát több mint 1-szeresen de kevesebb mint 3-szorosan meghaladó emelkedés). Az CU pivot vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakaszai alatt, melyek átlagos követése hozzávetőleg 1 év volt, a kismértékű ALT-emelkedés incidenciája 19,4% volt a golimumabbal kezelt betegek esetében a CU vizsgálat fenntartó szakasza során.

Az RA és az SA pivot vizsgálatok kontrollos szakasza alatt a normálérték felső határát legalább 5-szörösen meghaladó ALT-eleváció nem volt gyakori, és több golimumabbal kezelt betegnél fordult elő (0,4%-0,9%), mint kontroll betegnél (0,0%). Az APs populációban ezt a trendet nem észlelték. Az RA, APs és SA pivot vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza alatt, melyek követésének mediánja hozzávetőleg 5 év volt, a normálérték felső határát legalább 5-szörösen meghaladó ALT-eleváció incidenciája hasonlóan alakult a golimumabbal kezelt és a kontroll betegeknél. Ez az emelkedés általában nem járt tünetekkel, az eltérések pedig a golimumab adásának folytatásával vagy abbahagyásával, illetve az egyidejűleg adott gyógyszerek módosításával csökkentek, illetve megszűntek. A CU pivot vizsgálatok golimumab indukciós kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt és a kontroll betegek hasonló hányadánál (sorrendben a betegek 0,3% és -1,0%-ánál) jelentkezett az ALT-nek a normálérték felső határát \geq 5-szörösen meghaladó emelkedése. Az CU pivot vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakaszai alatt, melyek átlagos követése hozzávetőleg 1 év volt, a normálérték felső határát \geq 5-szörösen meghaladó ALT-emelkedés incidenciája 0,7% volt a golimumabbal kezelt betegek esetében a CU vizsgálat fenntartó szakasza során.

Az RA, APs, SA és nr-axiális SpA pivot vizsgálatok során egy, korábban már meglévő májeltéréssel rendelkező és más, a megítélést zavaró gyógyszerekkel, valamint golimumabbal kezelt betegnél alakult ki nem fertőzőes eredetű, fatális kimenetelű, sárgasággal járó hepatitis az RA vizsgálatban. A golimumab szerepe, mint a kialakuláshoz hozzájáruló, vagy azt súlyosbító faktor, nem zárható ki.

Az injekció beadása helyén fellépő reakciók

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

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

Autoimmun antitestek

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

Gyermekek és serdülők

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

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

Farmakodinámiás hatások

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

A placebo-csoporthoz képest megfigyelték a C-reaktív protein (CRP) szintjeinek javulását, és a Simponi-kezelés a kiindulási értékhez viszonyítva jelentősen lecsökkentette a szérumban az IL-6, az ICAM-1, a mátrix-metalloproteináz (MMP)-3 és a vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF) szintjét, a kontroll-kezeléshez képest.

A TNF- α -szintje csökkent továbbá az RA-ban és a SA-ban, az IL-8 szintje pedig az APs-ben szenvedő betegeknél. Ezek a változások már a Simponi adásának megkezdését követő első vizsgálatnál (a 4. héten) megfigyelhetők voltak, és általában a 24. hétig is fennmaradtak.

Klinikai hatásosság

Rheumatoid arthritis

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

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

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

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

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

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

Panaszok és tünetek

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

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

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

2. táblázat

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

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

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

* p ≤ 0,001

NA: (nem értelmezhető)

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

A GO-FORWARD és GO-AFTER vizsgálatokban, mindegyik előre meghatározott időpontban, a 14. és a 24. héten is klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns válaszok születtek a DAS28-as betegség aktivitási skálán (Disease Activity Scale – DAS) (p ≤ 0,001). Azoknál a betegeknek, akik

azon a Simponi-kezelésen maradtak, amelyre a vizsgálat megkezdésekor randomizálták őket, a DAS28 válasz a 104. hétig mindvégig megtartott volt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a DAS28 válaszok hasonlóak voltak a 104. héttől a 256. hétig.

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

Radiológiai válasz:

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

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

3. táblázat

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

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

^a n jelzi a randomizált betegeket

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Fizikális funkció és az egészséggel összefüggő életminőség

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

A GO-FORWARD-ban a Simponi-val kezelt betegeknél, a placebót kapókhöz képest az SF-36 fizikális komponens pontszámával mérve az egészséggel összefüggő életminőség klinikailag jelentős

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

Arthritis psoriatica

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

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

Panaszok és tünetek

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

4. táblázat
A GO-REVEAL legfontosabb hatásossági eredményei

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

* $p < 0,05$ minden összehasonlításban;

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

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

^c Azon betegek alcsoportja alapján, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a testfelszín $\geq 3\%$ érintett volt: a placebo-csoportban 79 beteg (69,9%), az 50 mg Simponi-csoportban 109 beteg (74,3%).

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

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

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

Radiológiai válasz:

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

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

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica

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

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

5. táblázat
A GO-RAISE legfontosabb hatásossági eredményei

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

* $p \leq 0,001$ valamennyi összehasonlításban

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

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

A 14. és a 24. héten statisztikailag szignifikáns eredményt észleltek a BASDAI 50, 70 és 90 esetén ($p \leq 0,017$) is. A betegség aktivitásának fő mérőszámainak javulását a kezdő Simponi adag beadását követő első kontroll vizsgálatkor (4. hét) észlelték, és a javulás a 24. hétig megmaradt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a kiindulási BASDAI értékhez képest hasonló arányú változás volt megfigyelhető a 24. héttől a 256. hétig.

A betegeknél az ASAS 20 válaszok 14. héten elvégzett felmérésekor a DMARD-ok (metotrexát, szulfaszalazin és/vagy hidroxiklorokin) alkalmazásától, a HLA-B27 antigénstátusztól vagy a CRP kiindulási szintjétől függetlenül tartós javulást tapasztaltak.

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

Nem-radiológiai axiális spondyloarthritis

A Simponi biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos (GO-AHEAD) vizsgálat értékelte 197 felnőtt, súlyos, aktív nr-axiális SpA-ban (definíciója: az axiális spondyloarthritis ASAS klasszifikációs kritériumainak megfelelő, de a módosított New York-i AS kritériumoknak nem megfelelő betegek) szenvedő beteg bevonásával. Az ebbe a vizsgálatba bevont betegek az aktuális vagy korábbi NSAID-kezelés ellenére aktív betegségben szenvedtek (definíciója: BASDAI ≥ 4 , valamint a hátfájásra vonatkozó vizuális analóg skála (VAS) ≥ 4 , a 0-10 cm-ig terjedő skálán), és korábban nem részesültek biológiai szerrel végzett kezelésben, beleértve az TNF-gátló kezelést is. A betegeket random módon osztották a placebo vagy a 4 hetente 50 mg subcutan Simponi-kezelést kapó csoportba. A 16. héten a betegek a vizsgálat nyílt szakaszába léptek, amely során a 48. hétig minden beteg 4 hetente 50 mg Simponi-t kapott subcutan beadva. Az elemzéseket „az összes kezelt beteg” (AT, N = 197), ill. a „gyulladás objektív tüneteit mutató betegek” populációján (OSI, N = 158, definíciója: kiinduláskor emelkedett CRP és/vagy MRI-vel kimutatott meglévő sacroiliitis) is elvégezték. A placebo-kontrollos hatásossági adatokat a 16. hétig gyűjtötték és

elemezték. Az elsődleges végpont ASAS 20-as választ a 16. hétre elérő betegek százalékos aránya volt. A kulcsfontosságú eredményeket a 6. táblázat mutatja, ill. alább kerülnek leírásra.

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

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

^a n a randomizált és kezelt betegek

^b Spondylitis ankylopoetica betegség C-reaktív protein aktivitási skála (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein) (AT-Placebo, N = 90; AT-Simponi 50 mg, N = 88; OSI-Placebo, N = 71; OSI-Simponi 50 mg, N = 71)

^c n a betegek száma a kiindulási érték és a 16. hét MRI adatai alapján

^d Kanadai Spondylitis Kutatási Konzorcium (SPARCC - Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

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

* p < 0,05 Simponi és a placebo összehasonlítása

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

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

A fent leírt végpontok mindegyikében statisztikailag szignifikáns eredmények mutatkoztak az OSI populációban is. A panaszok és tünetek, a spinális mobilitás és a fizikális funkció hasonló mértékű javulását figyeltek meg a 16-24. héten a vizsgálatban bennmaradt és 50 mg Simponi-val kezelt betegeknél is.

Colitis ulcerosa

A Simponi hatásosságát két, felnőtteken végzett, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban értékelték.

Az indukciós klinikai vizsgálatban (PURSUIT-Indukció) olyan mérsékelttől súlyos fokú aktív colitis ulcerosában szenvedő betegeket értékelték (Mayo pontszám 6-tól 12-ig; Endoscopia részeredmény ≥ 2), akik a hagyományos kezelésekre nem megfelelően reagáltak vagy nem tolerálták ezeket, avagy kortikoszteroid függők voltak. A vizsgálat adag-megerősítő részében 761 beteget randomizáltak vagy a 0. héten s.c. 400 mg és a 2. héten 200 mg Simponi-t kapó, vagy a 0. héten s.c. 200 mg Simponi-t és a 2. héten 100 mg-ot kapó, illetve a 0. és a 2. héten s.c. placebót kapó csoportokba. Orális aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulátorok egyidejű alkalmazása stabil dózisokban megengedett volt. Ebben a vizsgálatban a Simponi hatásosságát értékelték a 6. hétig.

A fenntartó klinikai vizsgálat (PURSUIT-Fenntartó) eredményei 456 olyan beteg eredményeinek kiértékelésén alapulnak, akik klinikai választ értek el a korábbi, Simponi-val végzett indukcióval. A betegeket randomizálták 4 hetente s.c. 50 mg Simponi-t, 100 mg Simponi-t vagy placebót kapó csoportba. Orális aminoszalicilátok és/vagy immunmodulátorok egyidejű alkalmazása stabil dózisokban megengedett volt. A kortikoszteroidok adagját a fenntartó vizsgálat kezdetekor fokozatosan csökkenteni kellett. Ebben a vizsgálatban a Simponi hatásosságát értékelték az 54. hétig.

7. táblázat

Meghatározó hatásossági eredmények a PURSUIT - Indukció és PURSUIT – Fenntartó vizsgálatban

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

N = a betegek száma

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

a Definíció szerint a Mayo pontszám csökkenése a kiindulási értékhez képest ≥ 30%-kal és ≥ 3 ponttal, a rectalis vérzés részpontszám-csökkenéssel (≥ 1) vagy 0 vagy 1 rectalis vérzés részpontszámmal egyidejűleg.

b Definíció szerint Mayo pontszám ≤ 2, egyéni részpontszám > 1 nélkül.

c Definíció szerint 0 vagy 1 endoszkópiás Mayo részpontszám.

d Kizárólag Simponi indukció.

e A betegeket 4 hetente értékelték colitis ulcerosa aktivitás szempontjából részleges Mayo pontokkal (a válasz hiányát endoszkópiával igazolták). Ezért az a beteg, akinél a válasz fennmaradt, az 54 hetes időtartam alatt minden értékelésnél folyamatos klinikai választ mutatott.

f A betegnek remisszióban kellett lennie mind a 30., mind az 54. héten (a válasz hiányának kimutatása nélkül az 54. hétig bármely időpontban) a tartós remisszió elérése érdekében.

g A 80 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetében az 50 mg-os fenntartó kezelést kapó betegek nagyobb hányada mutatott tartós klinikai remissziót a placebo csoportba tartozó betegekhez képest.

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

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

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

Immunogenitás

Az RA, APs és SA III. fázisú vizsgálatok 52 hete alatt, a golimumabbal kezelt betegek 5%-ánál (105/2115) mutattak ki enzim-immunoassay (EIA) módszerrel a golimumabbal szembeni antitesteket, és azoknál akiknél vizsgálták, ezeknek az antitesteknek majdnem mindegyike *in vitro* neutralizáló volt. A reumatológiai indikációk kapcsán hasonló arányokat tapasztaltak. Az egyidejű metotrexát-kezelés következtében a betegek kisebb hányadánál alakult ki golimumab-elleni antitest, mint a metotrexát nélkül adott golimumab esetén (sorrendben megközelítőleg 3% [41/1262], illetve 8% [64/853]).

Nr-axiális SpA esetén golimumab-elleni antitesteket mutattak ki EIA módszerrel a golimumabbal kezelt betegek 4%-ánál (4/93) a 16. hétig.

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

A golimumab elleni antitestek kimutatására egy gyógyszer-toleráns EIA módszert alkalmaztak a pJIA vizsgálatban. A nagyobb érzékenység és a jobb gyógyszer-tolerancia következtében a golimumabbal szembeni antitestek gyakoribb előfordulásának kimutatása volt várható a gyógyszer-toleráns EIA módszernél, az EIA módszerhez képest. A III. fázisú pJIA vizsgálatban a 48. hétig a golimumabbal kezelt gyermekek 40%-ánál (69/172) – akiknek többségénél a titer 1:1000-nél alacsonyabb volt – a golimumabbal szembeni antitesteket mutattak ki a gyógyszer-toleráns EIA módszerrel. A szérumban golimumab-koncentrációkra gyakorolt hatást > 1:100-as titereknél tapasztalták, míg a hatásosságra gyakorolt hatás > 1:1000-es titerekig nem volt kimutatható, bár a > 1:1000 titerű gyermekek száma alacsony volt (N = 8). A golimumabbal szembeni antitestek vizsgálatok pozitív eredményt mutató gyermekek 39%-ánál (25/69) volt igazolható neutralizáló

antitestek jelenléte. A gyógyszer-toleráns EIA módszernél nagyobb gyakorisággal előforduló antitestek jelenléte – mivel ezek elsősorban alacsony titerű antitestek voltak – nem gyakorolt kimutatható hatást a gyógyszerszintekre, a hatásosságra és biztonságosságra, így tehát nem tekinthető egy új gyógyszerbiztonságossági szignálnak.

A golimumab-elleni antitestek jelenléte növelheti az injekció beadásának helyén fellépő reakciók kockázatát (lásd 4.4 pont). A golimumab-elleni antitestet termelő betegek kis száma korlátozza a golimumab-antitestek és a klinikai hatásosság és biztonságosság közötti összefüggésre vonatkozó végleges következtetések levonását.

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

Gyermekek és serdülők

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis

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

A vizsgálat első része egy 16 hetes, nyílt szakaszból állt, amelyben a vizsgálatba bevont 173 gyermek 30 mg/m² (maximum 50 mg) Simponi-t kapott subcutan 4 hetente, valamint MTX-ot. A 16. héten ACR Ped 30 választ elérő 154 gyermek lépett be a vizsgálat második, randomizált, megvonásos részébe és kapott 30 mg/m² (maximum 50 mg) Simponi-t + MTX-ot vagy placebót + MTX-ot 4 hetente. A betegség fellángolása után a gyermekek 30 mg/m² (maximum 50 mg) Simponi-t + MTX-ot kaptak. A 48. héten a gyermekek beléptek a vizsgálat hosszútávú kiterjesztésébe.

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

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

A 16. héten valamennyi ACR Ped komponens klinikailag releváns javulást mutatott a kiinduláshoz képest (lásd 8. táblázat).

8. táblázat
Az ACR Ped komponenseknél tapasztalt javulás a kiinduláshoz képest a 16. héten^a

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

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

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

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

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

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén halasztást engedélyez a Simponi vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően colitis ulcerosában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A golimumabot egészséges egyéneknek vagy RA-ban szenvedő betegeknek, egyszeri adagban a bőr alá adva, a maximális szérumszint (C_{max}) elérésének medián ideje 2-6 nap közé esett. Egészséges egyéneknek subcutan injekcióban adott 50 mg golimumab maximális szérumszintje (C_{max}), az átlagot \pm a standard deviációt figyelembe véve $3,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g/ml}$ volt.

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

Eloszlás

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

Elimináció

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

Amikor az RA-ban, APs-ben vagy SA-ban szenvedő betegeknek 4 hetente 50 mg golimumabot adtak subcutan, a dinamikus egyensúlyi állapotú szérumszint a 12. hétre alakult ki. Metotrexát egyidejű alkalmazásával a 4 hetente subcutan adott 50 mg golimumab-kezelés átlagosan (\pm standard deviáció) kb. $0,6 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ -es minimális dinamikus egyensúlyi állapotú szérumszintet eredményezett a metotrexát-kezelés ellenére aktív RA-ban szenvedő betegeknek, és megközelítőleg $0,5 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ -es szérumszintet az aktív APs-ben, valamint $0,8 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ -es szérumszintet a SA-ban szenvedő betegeknek. Az átlagos minimális dinamikus egyensúlyi állapotú szérumszint golimumab koncentráció az nr-axiális SpA-ban szenvedő betegeknek hasonló volt az SA-ban szenvedő betegeknek megfigyelthez a 4 hetente subcutan adott 50 mg golimumab-kezelés után.

Az RA-ban, APs-ben vagy SA-ban szenvedő, egyidejűleg metotrexátot nem kapó betegeknek a dinamikus egyensúlyi állapotú golimumab-koncentráció 30%-kal lett alacsonyabb, mint a

golimumabot metotrexáttal együtt kapó betegeknél. Korlátozott számú, RA-ban szenvedő, 6 hónapon át subcutan golimumabbal kezelt betegnél a metotrexát egyidejű adása kb. 36%-kal csökkentette a golimumab látszólagos clearance-ét. A populációs farmakokinetikai elemzések viszont azt mutatták, hogy a NSAID-ok, a szájon át szedett kortikoszteroidok vagy szulfaszalazin együttes adása nem befolyásolta a golimumab látszólagos clearance-ét.

CU-ban szenvedő betegeknek a 0. és 2. héten adott, sorrendben 200 mg-os és 100 mg-os golimumab indukciós adag, és az ezt követően 4 hetente subcutan alkalmazott 50 mg-os vagy 100 mg-os golimumab fenntartó adag révén a szérumban golimumab koncentrációk körülbelül 14 héttel a terápia elkezdése után elérték az egyensúlyi állapotot. A fenntartó kezelés során 4 hetente 50 mg vagy 100 mg subcutan adagolt golimumab révén elért átlagos egyensúlyi állapot mélypont szérumban golimumab koncentráció sorrendben körülbelül $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ és $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ volt.

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

Azoknál a betegeknél, akiknél golimumab-elleni antitestek termelődtek, általában alacsony volt a golimumab dinamikus egyensúlyi állapotú szérumban golimumab koncentrációja (lásd 5.1 pont).

Linearitás

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

A testtömeg hatása a farmakokinetikára

A testtömegnövekedéssel párhuzamosan a golimumab látszólagos clearance-e növekedési tendenciát mutatott (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A golimumab farmakokinetikáját 173, pJIA-ban szenvedő gyermek bevonásával határozták meg a 2-17 éves életkori tartományban. A pJIA vizsgálatban azok a gyermekek, akik 30 mg/m^2 (maximum 50 mg) golimumabot kaptak subcutan 4 hetente, olyan medián minimális dinamikus egyensúlyi állapotú golimumab-koncentrációt értek el, amely hasonló volt a különböző korcsoportokban, és amely szintén hasonló vagy enyhén magasabb volt azoknál a RA-ban szenvedő felnőtt betegeknél, akik 50 mg golimumabot kaptak 4 hetente.

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

A golimumabbal kapcsolatban mutagenitási, állatokon végzett fertilitási vagy hosszútávú karcinogénitási vizsgálatokat nem végeztek.

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szorbit (E420)
L-hisztidin
L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát
Poliszorbát 80
Injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,5 ml oldat előretöltött fecskendőben (1-es típusú üveg), rögzített tűvel (rozsdamentes acél) és tűvédő kupakkal (latexet tartalmazó gumi). A Simponi 1 darab előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban, valamint 3 előretöltött fecskendőt (külön-külön dobozban) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

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

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

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

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101

2333 CB Leiden
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 100 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden egyes 1 ml-es előretöltött injekciós toll 100 mg golimumabot* tartalmaz.

*Humán IgG1 κ monoklonális antitest, amelyet murin hibridoma sejtvonallal állítanak elő, rekombináns DNS technológiával.

Ismert hatású segédanyag:

Minden egyes előretöltött injekciós toll 41 mg szorbitot tartalmaz 100 mg-os adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (injekció), SmartJect

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis (RA)

A Simponi, metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott:

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

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

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

Arthritis psoriatica (APs)

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

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica (SA)

A Simponi olyan súlyos, aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre.

Nem-radiológiai axiális spondyloarthritis (nr-axiális SpA)

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

Colitis ulcerosa (CU)

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

Rheumatoid arthritis

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

Arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica, nem-radiológiai axiális spondyloarthritis

Az 50 mg Simponi havi egy alkalommal, a hónapnak ugyanazon a napján kerül beadásra.

A fenti indikációk mindegyikére vonatkozóan, a rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz rendszerint a kezelés 12.-14. hetén belül (3-4 dózis után) jelentkeznek. A kezelés folytatását át kell gondolni azoknál a betegeknél, akiknél ezen időszak alatt nem mutatkozik semmilyen terápiás előny.

100 kg-ot meghaladó testtömegű betegek

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

Colitis ulcerosa

80 kg-nál kisebb testtömegű betegek

A Simponi kezdő adagja 200 mg, melyet a 2. héten 100 mg, majd ezután minden 4. héten 50 mg követ (lásd 5.1 pont).

80 kg, vagy ennél nagyobb testtömegű betegek

A Simponi kezdő adagja 200 mg, melyet a 2. héten 100 mg, majd ezután minden 4. héten 100 mg követ (lásd 5.1 pont).

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

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

Dózis kihagyása

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

A következő adagot az alábbi útmutatás alapján kell beadni:

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

Különleges betegcsoportok

Időskorúak (≥ 65 év)

Időskorúaknál dózismódosítás nem szükséges.

Beszűkült vese- és májműködés

A Simponi-t nem vizsgálták ezekben a betegpopulációkban. Adagolásra vonatkozó ajánlás nem adható.

Gyermekek és serdülők

A 100 mg-os Simponi alkalmazása nem javasolt 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél.

Az alkalmazás módja

A Simponi subcutan alkalmazandó. A subcutan injekciós technika megfelelő gyakorlását követően a beteg beadhatja magának a Simponi injekciót, ha azt a kezelőorvos helyénvalónak tartja, szükség esetén orvosi ellenőrzés mellett. A betegnek meg kell mondani, hogy a csomagolásban található betegájékoztatóban szereplő részletes adagolási útmutatónak megfelelően a Simponi teljes mennyiségét adja be. Amennyiben több injekció szükséges, az injekciókat más-más testtájba kell beadni.

A beadásra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

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

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

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Infekciók

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

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

A TNF-blokkolót kapó betegek fogékonyabbak a súlyos fertőzésekre.

Simponi-val kezelt betegeknek bakteriális (beleértve a szepszist és a pneumóniát is), mycobacterialis (beleértve a tbc-t is), invazív gomba- és opportunisták fertőzéseket, köztük halálos kimenetelűeket is

jelentettek. A súlyos fertőzések közül némelyik olyan betegeknél fordult elő, akik egyidejűleg immunszuppresszív kezelésben részesültek, ami az alapbetegségük mellett fertőzésekre hajlamosíthat. Azok a betegek, akiknél a Simponi-kezelés alatt friss infekciót észlelnek, szoros megfigyelést és teljeskörű kivizsgálást igényelnek. Amennyiben egy betegnél új, súlyos infekció vagy szepszis fejlődik ki, a Simponi adását meg kell szakítani, és a fertőzés gyógyulásáig megfelelő antimikrobás vagy gomba-elleni kezelést kell alkalmazni.

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

Tuberculosis

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

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

Aktív tuberculosis diagnosztizálása esetén a Simponi-kezelést tilos elkezdni (lásd 4.3 pont)!

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

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

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

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

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

A hepatitis B vírus reaktiválódása

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

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

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

Roszzindulatú daganatok és lymphoproliferatív betegségek

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

Gyermek- és serdülőkori rosszzindulatú daganatok

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

Lymphoma és leukaemia

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

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

Lymphomán kívüli malignitások

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

Vastagbél dysplasia/carcinoma

Nem ismert, hogy a golimumab-kezelés befolyásolja-e a vastagbél dysplasia, vagy carcinoma kialakulásának veszélyét. Minden olyan betegnél, akinél fokozott a vastagbél dysplasia vagy carcinoma kialakulásának veszélye (pl. régóta fennálló colitis ulcerosa, vagy primer sclerotizáló

cholangitis), vagy akinek kórtörténetében vastagbél dysplasia, vagy carcinoma szerepel, rendszeres időközönként szűrővizsgálatokat kell végezni a kezelés megkezdése előtt valamint a betegség fennállásának ideje alatt. Ennek a szűrővizsgálatnak tartalmaznia kell a colonoscopiát és a biopsziákat, a helyi ajánlásoknak megfelelően. Azoknál a Simponi-val kezelt betegeknél, akiknél újonnan diagnosztizálnak displasiát, az egyén szempontjából alaposan újra kell gondolni az előnyöket és a kockázatokat és át kell gondolni azt, hogy a terápia folytatható-e.

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

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

Bőrrákok

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

Pangásos szívelégtelenség

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

Neurológiai események

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

Sebészeti beavatkozások

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

Immunszuppresszió

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

Autoimmun folyamatok

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

Hematológiai reakciók

Forgalomba hozatalt követően a TNF-antagonistát kapó betegek körében beszámoltak pancytopeniáról, leukopeniáról, neutropeniáról, aplasticus anaemiáról és thrombocytopeniáról. Klinikai vizsgálatok során a Simponi-val kapcsolatosan nem gyakran beszámoltak cytopeniákról, beleértve a pancytopeniát is. Minden beteget tájékoztatni kell, hogy azonnal forduljon orvoshoz, amennyiben vér dyscraziára utaló panaszokat és tüneteket észlel (pl. tartós láz, bevérzések, vérzés, sápadtság). A Simponi-kezelés leállítását megerősített, jelentős haematológiai eltérést mutató betegeknél meg kell fontolni.

TNF-antagonisták és anakinra egyidejű alkalmazása

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

TNF-antagonisták és abatacept egyidejű alkalmazása

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

Egyidejű alkalmazás egyéb biológiai terápiákkal

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

Váltás biológiai DMARD-ok között

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

Védőoltások/terápiás alkalmazású fertőző ágensek

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

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

Allergiás reakciók

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

Latex-szenzitivitás

Az előretöltött injekciós tollon levő tüvédő kupak latexet tartalmazó száraz, természetes gumból készült, ami a latexre érzékeny egyéneknél allergiás reakciót válthat ki.

Különleges betegcsoportok

Időskorúak (≥ 65 év)

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

Beszűkült vese- és májműködés

Beszűkült vese- vagy májműködésű betegek körében nem végeztek specifikus vizsgálatokat a Simponi-val. Beszűkült májműködésű betegeknek a Simponi-t óvatosan kell adni (lásd 4.2 pont).

Segédanyagok

A Simponi szorbitot (E420) tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában szenvedő betegeknél a Simponi nem alkalmazható.

Lehetséges gyógyszerelési hibák

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Egyidejű alkalmazás egyéb biológiai terápiákkal

Nem javasolt a Simponi és egyéb, olyan biológiai terápiák - beleértve az anakinrát és az abataceptet is - együttes alkalmazása, melyeket ugyanazoknak a betegségeknek a kezelésére alkalmaznak, mint a Simponi-t (lásd 4.4 pont).

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák/terápiás alkalmazású fertőző ágensek

Simponi-val egyidejűleg nem adhatók élő kórokozót tartalmazó vakcinák (lásd 4.4 és 4.6 pont).

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

Metotrexát

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

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

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a golimumab tekintetében. A TNF-gátló hatása miatt a terhesség alatt adott golimumab befolyásolhatja az újszülöttnél kialakuló normális immunválaszt. Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont). A golimumab alkalmazása terhes nőknél nem ajánlott. A golimumab csak akkor adható terhes nőnek, ha ez egyértelműen szükséges.

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

Szoptatás

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

Termékenység

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

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

A Simponi kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Simponi alkalmazása után szédülés alakulhat ki (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

1. táblázat
A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

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

*: Egyéb TNF-gátló szerekkel megfigyelték, de a golimumabbal végzett klinikai vizsgálatok során nem.

Kiválasztott, gyógyszer okozta mellékhatások leírása

Infekciók

A pivot vizsgálatok kontrollos szakasza során a leggyakoribb mellékhatás a felső légúti fertőzés volt, ami a golimumabbal kezelt betegek 12,6%-ánál fordult elő (a 100 beteg-évre számított incidenciája: 60,8; 95%-os CI: 55,0; 67,1), szemben a kontroll betegek 11,0%-ával (a 100 beteg-évre számított incidenciája: 54,5; 95%-os CI: 46,1; 64,0). A vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési időtartamának medián értéke hozzávetőleg 2 év volt, a felső légúti fertőzések 100 beteg-évre

számított incidenciája 36,0 esemény volt (95%-os CI: 34,9; 37,2) a golimumabbal kezelt betegek körében.

A pivot vizsgálatok kontrollos szakasza során infekciók a golimumabbal kezelt betegek 23,0%-ánál fordultak elő (a 100 beteg-évre számított incidencia: 132,0; 95% CI: 123,3; 141,1), szemben a kontroll betegek 20,2%-ával (a 100 beteg-évre számított incidencia: 122,3; 95% CI: 109,5; 136,2). A vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési időtartamának medián értéke hozzávetőleg 2 év volt, a fertőzések 100 beteg-évre számított incidenciája 83,5 esemény volt (95%-os CI: 81,8; 85,3) a golimumabbal kezelt betegek körében.

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

Roszdindulatú daganatok

Lymphoma

A golimumabbal kezelt betegek között a pivot vizsgálatok során a lymphoma incidenciája magasabbnak bizonyult, mint az az átlagpopulációban várható. Ezeknek a vizsgálatoknak a kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési idejének medián értéke hozzávetőleg 2 év volt, a lymphoma magasabb incidenciáját figyelték meg a 100 mg golimumabbal kezelt betegeknél, mint az 50 mg golimumabbal kezelt betegeknél. Lymphomát 9 betegnél diagnosztizáltak (egyét az 50 mg golimumabbal kezelt csoportban és 8-at a 100 mg golimumabbal kezelt csoportban), ami alapján a 100 követési betegévre eső incidencia (95%-os CI) 0,03 esemény (0,00; 0,16) és 0,12 esemény (0,05; 0,24) sorrendben a 50 mg-os és az 100 mg-os golimumab-csoportban, és 0,00 esemény (0,00; 0,59) a placebo-csoportban. A lymphomák nagy része a GO-AFTER vizsgálatban fordult elő, amelybe korábban TNF-gátló kezelésben részesült, hosszabb kórlefolysú és kezelésre kevésbé reagáló betegeket választottak be (lásd 4.4 pont).

Lymphomán kívüli malignitások

A pivot vizsgálatok kontrollos részei és a hozzávetőleg 2 évig tartó követés alatt a nem lymphomás malignitások incidenciája (a nem melanomás bőrrák kivételével) hasonlóan bizonyult a golimumab- és a kontroll-csoportban. A nem lymphomás malignitások (kivéve a nem melanomás bőrrákot) incidenciája a hozzávetőleg 2 évig tartó követés során hasonló volt az átlag populációban tapasztalhatóhoz.

A pivot vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza során melyeknél a követés medián időtartama hozzávetőleg 2 év volt, a nem melanomás bőrrákot 5 placebóval kezelt, 10 50 mg golimumabbal és 29 100 mg golimumabbal kezelt betegnél diagnosztizáltak, ami alapján a 100 követési betegévre eső incidencia (95%-os CI) 0,38 (0,27; 0,52) a golimumab esetén összesítve és 0,90 (0,29; 2,10) a placebo-csoportban.

A pivot vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza során, melyeknél a követés medián időtartama hozzávetőleg 2 év volt, a melanómán, a nem melanomás bőrrákon és lymphomán kívüli malignitást 5 placebóval kezelt, 19 50 mg golimumabbal és 30 100 mg golimumabbal kezelt betegnél diagnosztizáltak, ami alapján a 100 követési betegévre eső incidencia (95%-os CI) 0,47 (0,35; 0,63) a golimumab esetén összesítve és 0,90 (0,29; 2,10) a placebo-csoportban. (lásd 4.4 pont).

Az asztmás betegeknél végzett klinikai vizsgálatokban jelentett esetek

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

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

Neurológiai események

A pivot vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési idejének medián értéke hozzávetőleg 2 év volt, a demyelinisatio magasabb incidenciáját figyelték meg a 100 mg golimumabbal kezelt betegek csoportjában, mint az 50 mg golimumabbal kezelt betegek csoportjában (lásd 4.4 pont).

Májenzim-emelkedés

Az RA és APs pivot vizsgálatok kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt és a kontroll betegek hasonló hányadánál (a betegek 22,1-27,4%-ánál) jelentkezett az ALT enyhe emelkedése (a normálérték felső határát több mint 1-szeresen de kevesebb mint 3-szorosan meghaladó emelkedés). Az SA és az nr-axiális SpA vizsgálat több golimumabbal kezelt betegnél észleltek kismértékű ALT-emelkedést (26,9%), mint a kontrollcsoportban (10,6%). Az RA és APs pivot vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza alatt, melyek követésének mediánja hozzávetőleg 5 év volt, a kismértékű ALT-emelkedés incidenciája hasonló volt a golimumabbal kezelt és a kontroll-betegek között az RA és az APs vizsgálatokban. A CU pivot vizsgálatok golimumab indukciós kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt és a kontroll betegek hasonló hányadánál (sorrendben a betegek 8,0%-6,9%-ánál) jelentkezett az ALT enyhe emelkedése (a normálérték felső határát több mint 1-szeresen de kevesebb mint 3-szorosan meghaladó emelkedés). Az CU pivot vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakaszai alatt, melyek átlagos követése hozzávetőleg 1 év volt, a kismértékű ALT-emelkedés incidenciája 19,4% volt a golimumabbal kezelt betegek esetében a CU vizsgálat fenntartó szakasza során.

Az RA és az SA pivot vizsgálatok kontrollos szakasza alatt a normálérték felső határát legalább 5-szörösen meghaladó ALT-eleváció nem volt gyakori, és több golimumabbal kezelt betegnél fordult elő (0,4%-0,9%), mint kontroll betegnél (0,0%). Az APs populációban ezt a trendet nem észlelték. Az RA, APs és SA pivot vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza alatt, melyek követésének mediánja hozzávetőleg 5 év volt, a normálérték felső határát legalább 5-szörösen meghaladó ALT-eleváció incidenciája hasonlóan alakult a golimumabbal kezelt és a kontroll betegeknél. Ez az emelkedés általában nem járt tünetekkel, az eltérések pedig a golimumab adásának folytatásával vagy abbahagyásával, illetve az egyidejűleg adott gyógyszerek módosításával csökkentek, illetve megszűntek. A CU pivot vizsgálatok golimumab indukciós kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt és a kontroll betegek hasonló hányadánál (sorrendben a betegek 0,3% és -1,0%-ánál) jelentkezett az ALT-nek a normálérték felső határát \geq 5-szörösen meghaladó emelkedése. Az CU pivot vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakaszai alatt, melyek átlagos követése hozzávetőleg 1 év volt, a normálérték felső határát \geq 5-szörösen meghaladó ALT-emelkedés incidenciája 0,7% volt a golimumabbal kezelt betegek esetében a CU vizsgálat fenntartó szakasza során.

Az RA, APs, SA és nr-axiális SpA pivot vizsgálatok során egy, korábban már meglévő májeltéréssel rendelkező és más, a megítélést zavaró gyógyszerekkel, valamint golimumabbal kezelt betegnél alakult ki nem fertőzőes eredetű, fatális kimenetelű, sárgasággal járó hepatitis az RA vizsgálatban. A golimumab szerepe, mint a kialakuláshoz hozzájáruló, vagy azt súlyosbító faktor, nem zárható ki.

Az injekció beadása helyén fellépő reakciók

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

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

Autoimmun antitestek

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

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

Farmakodinámiás hatások

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

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

Klinikai hatásosság

Rheumatoid arthritis

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

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

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

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

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

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

Panaszok és tünetek

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

A GO-FORWARD-ban az 50 mg Simponi + metotrexátra randomizált 89 betegből 48 volt még ezen a kezeléssel a 104. héten. Közülük sorrendben 40, 33 és 24 beteg mutatott ACR 20/50/70 választ a

104. héten. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknek hasonló ACR 20/50/70 válaszarány volt megfigyelhető a 104. héttől a 256. hétig.

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

2. táblázat

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

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

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

* p ≤ 0,001

NA: (nem értelmezhető)

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

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

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

vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknek hasonló ACR 20/50/70 válaszarány volt megfigyelhető a 104. héttől a 256. hétig.

Radiológiai válasz:

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

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

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

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

^a n jelzi a randomizált betegeket

* p = 0,015

** p = 0,044

Fizikális funkció és az egészséggel összefüggő életminőség

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

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

Arthritis psoriatica

A Simponi biztonságosságát és hatásosságát a GO-REVEAL multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat értékelt 405, a nem szteroid gyulladásgátló szerrel (NSAID) vagy DMARD-dal történő kezelés ellenére is aktív APs-ben szenvedő felnőtt betegnél (≥ 3 duzzadt és ≥ 3 nyomásérzékeny ízület). Az ebben a vizsgálatban résztvevő betegeknek az APs diagnózisát legalább 6 hónappal korábban megállapították, és legalább enyhe fokú psoriasisuk volt.

Az arthritis psoriatica minden altípusából választottak be beteget, beleértve a rheumás csomók nélküli arthritis polyarticularist (43%), az aszimmetrikus perifériás arthritist (30%), a distalis interphalangealis (DIP) ízületeket érintő arthritist (15%), a perifériás arthritisszel járó spondylitist (11%) és az arthritis mutilans (1%). Korábbi anti-TNF-kezelés nem volt megengedett. A Simponi-t vagy a placebót 4 hetente subcutan alkalmazták. A betegek random módon placebót, 50 mg Simponi-t vagy 100 mg Simponi-t kaptak. A placebót kapó betegek kezelését a 24. hét után 50 mg Simponi-kezelésre váltották. Az 52. héten a betegek beléptek a vizsgálat nyílt, hosszútávú kiterjesztésébe. A betegek körülbelül 48%-a továbbra is állandó adagban kapott metotrexátot (≤ 25 mg/hét). A vizsgálat kiegészített elsődleges („co-primary”) végpontjai a 14. héten ACR 20 választ elérő betegek százalékos aránya, valamint a 24. hétre az APs-hoz igazított vdH-S pontszám alapján a kiindulási állapothoz viszonyított összesített változás volt.

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

Panaszok és tünetek

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

4. táblázat
A GO-REVEAL legfontosabb hatásossági eredményei

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

* $p < 0,05$ minden összehasonlításban;

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

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

^c Azon betegek alcsoportja alapján, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a testfelszín $\geq 3\%$ érintett volt: a placebo-csoportban 79 beteg (69,9%), az 50 mg Simponi-csoportban 109 beteg (74,3%).

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

vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknek hasonló ACR 20/50/70 válaszarány volt megfigyelhető a 104. héttől a 256. hétig.

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

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

Radiológiai válasz:

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

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

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica

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

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

5. táblázat
A GO-RAISE legfontosabb hatásossági eredményei

	Placebo	50 mg* Simponi
n ^a	78	138
A kezelésre reagálók aránya, a betegek %-ában		
ASAS 20		
14. hét	22%	59%

	24. hét	23%	56%
ASAS 40			
	14. hét	15%	45%
	24. hét	15%	44%
ASAS 5/6			
	14. hét	8%	50%
	24. hét	13%	49%

* $p \leq 0,001$ valamennyi összehasonlításban

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

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

A 14. és a 24. héten statisztikailag szignifikáns eredményt észleltek a BASDAI 50, 70 és 90 esetén ($p \leq 0,017$) is. A betegség aktivitásának fő mérőszámainak javulását a kezdő Simponi adag beadását követő első kontroll vizsgálatkor (4. hét) észlelték, és a javulás a 24. hétig megmaradt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknek a kiindulási BASDAI értékhez képest hasonló arányú változás volt megfigyelhető a 24. héttől a 256. hétig.

A betegeknek az ASAS 20 válaszok 14. héten elvégzett felmérésekor a DMARD-ok (metotrexát, szulfaszalazin és/vagy hidroxiklorokin) alkalmazásától, a HLA-B27 antigénstátusztól vagy a CRP kiindulási szintjétől függetlenül tartós javulást tapasztaltak.

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

Nem-radiológiai axiális spondyloarthritis

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

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

Panaszok és tünetek javulása				
	Az összes kezelt beteg (AT)		A gyulladás objektív tüneteit mutató betegek populációja (OSI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
A kezelésre reagálók aránya, a betegek %-ában				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**

ASAS Részleges Remisszió	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
A gyulladásgátlása a sacroiliacalis (SI) ízületekben, MRI-vel mérve				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Átlagos változás a SPARCC ^d MRI sacroiliacalis ízületi skálán	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n a randomizált és kezelt betegek

^b Spondylitis ankylopoetica betegség C-reaktív protein aktivitási skála (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein) (AT-Placebo, N = 90; AT-Simponi 50 mg, N = 88; OSI-Placebo, N = 71; OSI-Simponi 50 mg, N = 71)

^c n a betegek száma a kiindulási érték és a 16. hét MRI adatai alapján

^d Kanadai Spondylitis Kutatási Konzorcium (SPARCC - Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

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

* p < 0,05 Simponi és a placebo összehasonlítása

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

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

A fent leírt végpontok mindegyikében statisztikailag szignifikáns eredmények mutatkoztak az OSI populációban is. A panaszok és tünetek, a spinális mobilitás és a fizikális funkció hasonló mértékű javulását figyelték meg a 16-24. héten a vizsgálatban benmaradt és 50 mg Simponi-val kezelt betegeknek is.

Colitis ulcerosa

A Simponi hatásosságát két, felnőtteken végzett, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban értékelték.

Az indukciós klinikai vizsgálatban (PURSUIT-Indukció) olyan mérsékelttől súlyos fokú aktív colitis ulcerosában szenvedő betegeket értékelték (Mayo pontszám 6-tól 12-ig; Endoscopyia részeredmény ≥ 2), akik a hagyományos kezelésekre nem megfelelően reagáltak vagy nem tolerálták ezeket, avagy kortikoszteroid függők voltak. A vizsgálat adag-megerősítő részében 761 beteget randomizáltak vagy a 0. héten s.c. 400 mg és a 2. héten 200 mg Simponi-t kapó, vagy a 0. héten s.c. 200 mg Simponi-t és a 2. héten 100 mg-ot kapó, illetve a 0. és a 2. héten s.c. placebót kapó csoportokba. Orális aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulátorok egyidejű alkalmazása stabil dózisokban megengedett volt. Ebben a vizsgálatban a Simponi hatásosságát értékelték a 6. hétig.

A fenntartó klinikai vizsgálat (PURSUIT-Fenntartó) eredményei 456 olyan beteg eredményeinek kiértékelésén alapulnak, akik klinikai választ értek el a korábbi, Simponi-val végzett indukcióval. A betegeket randomizálták 4 hetente s.c. 50 mg Simponi-t, 100 mg Simponi-t vagy placebót kapó csoportba. Oralis aminoszalicilátok és/vagy immunmodulátorok egyidejű alkalmazása stabil dózisokban megengedett volt. A kortikoszteroidok adagját a fenntartó vizsgálat kezdetekor fokozatosan csökkenteni kellett. Ebben a vizsgálatban a Simponi hatásosságát értékelték az 54. hétig.

7. táblázat

Meghatározó hatásossági eredmények a PURSUIT - Indukció és PURSUIT – Fenntartó vizsgálatban

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

N = a betegek száma

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a Definíció szerint a Mayo pontszám csökkenése a kiindulási értékhez képest ≥ 30%-kal és ≥ 3 ponttal, a rectalis vérzés részpontszám-csökkenéssel (≥ 1) vagy 0 vagy 1 rectalis vérzés részpontszámmal egyidejűleg.

^b Definíció szerint Mayo pontszám ≤ 2, egyéni részpontszám > 1 nélkül.

^c Definíció szerint 0 vagy 1 endoszkópiás Mayo részpontszám.

^d Kizárólag Simponi indukció.

^e A betegeket 4 hetente értékelték colitis ulcerosa aktivitás szempontjából részleges Mayo pontokkal (a válasz hiányát endoszkópiával igazolták). Ezért az a beteg, akinél a válasz fennmaradt, az 54 hetes időtartam alatt minden értékelésnél folyamatos klinikai választ mutatott.

^f A betegnek remisszióban kellett lennie mind a 30., mind az 54. héten (a válasz hiányának kimutatása nélkül az 54. hétig bármely időpontban) a tartós remisszió elérése érdekében.

^g A 80 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetében az 50 mg-os fenntartó kezelést kapó betegek nagyobb hányada mutatott tartós klinikai remissziót a placebót kapó betegekhez képest.

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

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

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

Immunogenitás

Az RA, APs és SA III. fázisú vizsgálatok 52 hete alatt, a golimumabbal kezelt betegek 5%-ánál (105/2115) mutattak ki a golimumabbal szembeni antitesteket, és azoknál akiknél vizsgálták, ezeknek az antitesteknek majdnem mindegyike *in vitro* neutralizáló volt. A reumatológiai indikációk kapcsán hasonló arányokat tapasztaltak. Az egyidejű metotrexát-kezelés következtében a betegek kisebb hányadánál alakult ki golimumab-elleni antitest, mint a metotrexát nélkül adott golimumab esetén (sorrendben megközelítőleg 3% [41/1262], illetve 8% [64/853]).

Nr-axiális SpA esetén golimumabbal szembeni antitesteket mutattak ki a golimumabbal kezelt betegek 4%-ánál (4/93) a 16. hétig.

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

A golimumab-elleniantitestek jelenléte növelheti az injekció beadásának helyén fellépő reakciók kockázatát (lásd 4.4 pont). A golimumab-elleni antitestet termelő betegek kis száma korlátozza a golimumab-antitestek és a klinikai hatásosság és biztonságosság közötti összefüggésre vonatkozó végleges következtetések levonását.

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

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén halasztást engedélyez a Simponi vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően colitis ulcerosában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A golimumabot egészséges egyéneknek vagy RA-ban szenvedő betegeknek, egyszeri adagban a bőr alá adva, a maximális szérumszint koncentráció (T_{max}) elérésének medián ideje 2-6 nap közé esett. Egészséges egyéneknek subcutan injekcióban adott 50 mg golimumab maximális szérumszint koncentrációja (C_{max}), az átlagot \pm a standard deviációt figyelembe véve $3,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g/ml}$ volt.

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

Eloszlás

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

Elimináció

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

Amikor az RA-ban, APs-ben vagy SA-ban szenvedő betegeknek 4 hetente 50 mg golimumabot adtak subcutan, a dinamikus egyensúlyi állapotú szérumszint koncentráció a 12. hétre alakult ki.

Metotrexát egyidejű alkalmazásával a 4 hetente subcutan adott 50 mg golimumab-kezelés átlagosan (\pm standard deviáció) kb. $0,6 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ -es minimális dinamikus egyensúlyi állapotú szérumszintet eredményezett a metotrexát-kezelés ellenére aktív RA-ban szenvedő betegeknél, és megközelítőleg $0,5 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ -es szérumszintet az aktív APs-ben, valamint $0,8 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ -es szérumszintet a SA-ban szenvedő betegeknél. Az átlagos minimális dinamikus egyensúlyi állapotú szérumszint golimumab koncentráció az nr-axiális SpA-ban szenvedő betegeknél hasonló volt az SA-ban szenvedő betegeknél megfigyelthez a 4 hetente subcutan adott 50 mg golimumab-kezelés után.

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

CU-ban szenvedő betegeknél a 0. és 2. héten adott, sorrendben 200 mg-os és 100 mg-os golimumab indukciós adag, és az ezt követően 4 hetente subcutan alkalmazott 50 mg-os vagy 100 mg-os golimumab fenntartó adag révén a szérumszint golimumab koncentrációk körülbelül 14 héttel a terápia elkezdése után elérték az egyensúlyi állapotot. A fenntartó kezelés során 4 hetente 50 mg vagy 100 mg subcutan adagolt golimumab révén elért átlagos egyensúlyi állapot mélypont szérumszintje körülbelül $0,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ és $1,8 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ volt.

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

Azoknál a betegeknél, akiknél golimumab-elleni antitestek termelődtek, általában alacsony volt a golimumab dinamikus egyensúlyi állapotú szérumszintje (lásd 5.1 pont).

Linearitás

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

A testtömeg hatása a farmakokinetikára

A testtömegnövekedéssel párhuzamosan a golimumab látszólagos clearance-e növekedési tendenciát mutatott (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

A golimumabbal kapcsolatban mutagenitási, állatokon végzett fertilitási vagy hosszútávú karcinogénitási vizsgálatokat nem végeztek.

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szorbit (E420)
L-hisztidin
L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát
Poliszorbát 80
Injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1 ml oldat előretöltött injekciós tollban (1-es típusú üveg), rögzített tűvel (rozsdamentes acél) és tűvédő kupakkal (latexet tartalmazó gumi). A Simponi 1 darab előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagolásban, valamint 3 előretöltött injekciós tollat (külön-külön dobozban) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

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

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

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

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/005 1 db előretöltött injekciós toll
EU/1/09/546/006 3 db előretöltött injekciós toll

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 100 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

*Humán IgG1 κ monoklonális antitest, amelyet murin hibridoma sejtvonallal állítanak elő, rekombináns DNS technológiával.

Ismert hatású segédanyag:

Minden egyes előretöltött fecskendő 41 mg szorbitot tartalmaz 100 mg-os adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben (injekció)

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis (RA)

A Simponi, metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott:

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

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

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

Arthritis psoriatica (APs)

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

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica (SA)

A Simponi olyan súlyos, aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre.

Nem-radiológiai axiális spondyloarthritis (nr-axiális SpA)

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

Colitis ulcerosa (CU)

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

Rheumatoid arthritis

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

Arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica, nem-radiológiai axiális spondyloarthritis

Az 50 mg Simponi havi egy alkalommal, a hónapnak ugyanazon a napján kerül beadásra.

A fenti indikációk mindegyikére vonatkozóan, a rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz rendszerint a kezelés 12.-14. hetén belül (3-4 dózis után) jelentkeznek. A kezelés folytatását át kell gondolni azoknál a betegeknél, akiknél ezen időszak alatt nem mutatkozik semmilyen terápiás előny.

100 kg-ot meghaladó testtömegű betegek

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

Colitis ulcerosa

80 kg-nál kisebb testtömegű betegek

A Simponi kezdő adagja 200 mg, melyet a 2. héten 100 mg, majd ezután minden 4. héten 50 mg követ (lásd 5.1 pont).

80 kg, vagy ennél nagyobb testtömegű betegek

A Simponi kezdő adagja 200 mg, melyet a 2. héten 100 mg, majd ezután minden 4. héten 100 mg követ (lásd 5.1 pont).

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

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz elérése általában a 12-14. kezelési hétre tehető (a 4. adagot követően). A kezelés folytatását át kell gondolni azon betegeknél, akiknél ez idő alatt nem mutatkozik a kezelés hatására javulás.

Dózis kihagyása

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

A következő adagot az alábbi útmutatás alapján kell beadni:

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

Különleges betegcsoportok

Időskorúak (≥ 65 év)

Időkorúaknál dózismódosítás nem szükséges.

Beszűkült vese- és májműködés

A Simponi-t nem vizsgálták ezekben a betegpopulációkban. Adagolásra vonatkozó ajánlás nem adható.

Gyermekek és serdülők

A 100 mg-os Simponi alkalmazása nem javasolt 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél.

Az alkalmazás módja

A Simponi subcutan alkalmazandó. A subcutan injekciós technika megfelelő gyakorlását követően a beteg beadhatja magának a Simponi injekciót, ha azt a kezelőorvos helyénvalónak tartja, szükség esetén orvosi ellenőrzés mellett. A betegnek meg kell mondani, hogy a csomagolásban található betegájékoztatóban szereplő részletes adagolási útmutatónak megfelelően a Simponi teljes mennyiségét adja be. Amennyiben több injekció szükséges, az injekciókat más-más testtájba kell beadni.

A beadásra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

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

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

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Infekciók

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

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

A TNF-blokkolót kapó betegek fogékonyabbak a súlyos fertőzésekre.

Simponi-val kezelt betegeknek bakteriális (beleértve a szepszist és a pneumóniát is), mycobacterialis (beleértve a tbc-t is), invazív gomba- és opportunisták fertőzéseket, köztük halálos kimenetelűeket is

jelentettek. A súlyos fertőzések közül némelyik olyan betegeknek fordult elő, akik egyidejűleg immunszuppresszív kezelésben részesültek, ami az alapbetegségük mellett fertőzésekre hajlamosíthat. Azok a betegek, akiknél a Simponi-kezelés alatt friss infekciót észlelnek, szoros megfigyelést és teljeskörű kivizsgálást igényelnek. Amennyiben egy betegnél új, súlyos fertőzés vagy szepszis fejlődik ki, a Simponi adását meg kell szakítani, és a fertőzés gyógyulásáig megfelelő antimikrobás vagy gomba-elleni kezelést kell alkalmazni.

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

Tuberculosis

Simponi-val kezelt betegeknek tuberculosisról számoltak be. Meg kell jegyezni, hogy ezeknek a beszámolóknak a többségében a tuberculosis extrapulmonális volt, ami lokális vagy disszeminált betegség formájában jelentkezett.

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

Aktív tuberculosis diagnosztizálása esetén a Simponi-kezelést tilos elkezdni (lásd 4.3 pont)!

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

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

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

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

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

A hepatitis B vírus reaktiválódása

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

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

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

Rosszindulatú daganatok és lymphoproliferatív betegségek

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

Gyermek- és serdülőkori rosszindulatú daganatok

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

Lymphoma és leukaemia

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

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

Lymphomán kívüli malignitások

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

Vastagbél dysplasia/carcinoma

Nem ismert, hogy a golimumab-kezelés befolyásolja-e a vastagbél dysplasia, vagy carcinoma kialakulásának veszélyét. Minden olyan betegnel, akinél fokozott a vastagbél dysplasia vagy carcinoma kialakulásának veszélye (pl. régóta fennálló colitis ulcerosa, vagy primer sclerotizáló

cholangitis), vagy akinek kórtörténetében vastagbél dysplasia, vagy carcinoma szerepel, rendszeres időközönként szűrővizsgálatokat kell végezni a kezelés megkezdése előtt valamint a betegség fennállásának ideje alatt. Ennek a szűrővizsgálatnak tartalmaznia kell a colonoscopiát és a biopsziákat, a helyi ajánlásoknak megfelelően. Azoknál a Simponi-val kezelt betegeknél, akiknél újonnan diagnosztizálnak displasiát, az egyén szempontjából alaposan újra kell gondolni az előnyöket és a kockázatokat és át kell gondolni azt, hogy a terápia folytatható-e.

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

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

Bőrrákok

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

Pangásos szívelégtelenség

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

Neurológiai események

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

Sebészeti beavatkozások

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

Immunszuppresszió

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

Autoimmun folyamatok

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

Hematológiai reakciók

Forgalomba hozatalt követően a TNF-antagonistát kapó betegek körében beszámoltak pancytopeniáról, leukopeniáról, neutropeniáról, aplasticus anaemiáról és thrombocytopeniáról. Klinikai vizsgálatok során a Simponi-val kapcsolatosan nem gyakran beszámoltak cytopeniákról, beleértve a pancytopeniát is. Minden beteget tájékoztatni kell, hogy azonnal forduljon orvoshoz, amennyiben vér dyscraziára utaló panaszokat és tüneteket észlel (pl. tartós láz, bevérzések, vérzés, sápadtság). A Simponi-kezelés leállítását megerősített, jelentős haematológiai eltérést mutató betegeknél meg kell fontolni.

TNF-antagonisták és anakinra egyidejű alkalmazása

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

TNF-antagonisták és abatacept egyidejű alkalmazása

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

Egyidejű alkalmazás egyéb biológiai terápiákkal

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

Váltás biológiai DMARD-ok között

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

Védőoltások/terápiás alkalmazású fertőző ágensek

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

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

Allergiás reakciók

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

Latex-szenzitivitás

Az előretöltött fecskendőn levő tüvédő kupak latexet tartalmazó száraz, természetes gumiból készült, ami a latexre érzékeny egyéneknek allergiás reakciót válthat ki.

Különleges betegcsoportok

Időskorúak (≥ 65 év)

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

Beszűkült vese- és májműködés

Beszűkült vese- vagy májműködésű betegek körében nem végeztek specifikus vizsgálatokat a Simponi-val. Beszűkült májműködésű betegeknek a Simponi-t óvatosan kell adni (lásd 4.2 pont).

Segédanyagok

A Simponi szorbitot (E420) tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában szenvedő betegeknél a Simponi nem alkalmazható.

Lehetséges gyógyszerelési hibák

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

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Egyidejű alkalmazás egyéb biológiai terápiákkal

Nem javasolt a Simponi és egyéb, olyan biológiai terápiák - beleértve az anakinrát és az abataceptet is - együttes alkalmazása, melyeket ugyanazoknak a betegségeknek a kezelésére alkalmaznak, mint a Simponi-t (lásd 4.4 pont).

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák/terápiás alkalmazású fertőző ágensek

Simponi-val egyidejűleg nem adhatók élő kórokozót tartalmazó vakcinák (lásd 4.4 és 4.6 pont).

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

176

Metotrexát

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

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

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a golimumab tekintetében. A TNF-gátló hatása miatt a terhesség alatt adott golimumab befolyásolhatja az újszülöttnél kialakuló normális immunválaszt. Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont). A golimumab alkalmazása terhes nőknél nem ajánlott. A golimumab csak akkor adható terhes nőnek, ha ez egyértelműen szükséges.

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

Szoptatás

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

Termékenység

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

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

A Simponi kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Simponi alkalmazása után szédülés alakulhat ki (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

1. táblázat
A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

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

*: Egyéb TNF-gátló szerekkel megfigyelték, de a golimumabbal végzett klinikai vizsgálatok során nem.

Kiválasztott, gyógyszer okozta mellékhatások leírása

Infekciók

A pivot vizsgálatok kontrollos szakasza során a leggyakoribb mellékhatás a felső légúti fertőzés volt, ami a golimumabbal kezelt betegek 12,6%-ánál fordult elő (a 100 beteg-évre számított incidencia: 60,8; 95%-os CI: 55,0; 67,1), szemben a kontroll betegek 11,0%-ával (a 100 beteg-évre számított incidencia: 54,5; 95%-os CI: 46,1; 64,0). A vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési időtartamának medián értéke hozzávetőleg 2 év volt, a felső légúti fertőzések 100 beteg-évre

számított incidenciája 36,0 esemény volt (95%-os CI: 34,9; 37,2) a golimumabbal kezelt betegek körében.

A pivot vizsgálatok kontrollos szakasza során infekciók a golimumabbal kezelt betegek 23,0%-ánál fordultak elő (a 100 beteg-évre számított incidencia: 132,0; 95% CI: 123,3; 141,1), szemben a kontroll betegek 20,2%-ával (a 100 beteg-évre számított incidencia: 122,3; 95% CI: 109,5; 136,2). A vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési időtartamának medián értéke hozzávetőleg 2 év volt, a fertőzések 100 beteg-évre számított incidenciája 83,5 esemény volt (95%-os CI: 81,8; 85,3) a golimumabbal kezelt betegek körében.

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

Roszdindulatú daganatok

Lymphoma

A golimumabbal kezelt betegek között a pivot vizsgálatok során a lymphoma incidenciája magasabbnak bizonyult, mint az az átlagpopulációban várható. Ezeknek a vizsgálatoknak a kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési idejének medián értéke hozzávetőleg 2 év volt, a lymphoma magasabb incidenciáját figyelték meg a 100 mg golimumabbal kezelt betegeknél, mint az 50 mg golimumabbal kezelt betegeknél. Lymphomát 9 betegnél diagnosztizáltak (egyét az 50 mg golimumabbal kezelt csoportban és 8-at a 100 mg golimumabbal kezelt csoportban), ami alapján a 100 követési beteg-évre eső incidencia (95%-os CI) 0,03 esemény (0,00; 0,16) és 0,12 esemény (0,05; 0,24) sorrendben a 50 mg-os és az 100 mg-os golimumab-csoportban, és 0,00 esemény (0,00; 0,59) a placebo-csoportban. A lymphomák nagy része a GO-AFTER vizsgálatban fordult elő, amelybe korábban TNF-gátló kezelésben részesült, hosszabb kórlefolysú és kezelésre kevésbé reagáló betegeket választottak be (lásd 4.4 pont).

Lymphomán kívüli malignitások

A pivot vizsgálatok kontrollos részei és a hozzávetőleg 2 évig tartó követés alatt a nem lymphomás malignitások incidenciája (a nem melanomás bőrrák kivételével) hasonlóan bizonyult a golimumab- és a kontroll-csoportban. A nem lymphomás malignitások (kivéve a nem melanomás bőrrákot) incidenciája a hozzávetőleg 2 évig tartó követés során hasonló volt az átlag populációban tapasztalhatóhoz.

A pivot vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza során melyeknél a követés medián időtartama hozzávetőleg 2 év volt, a nem melanomás bőrrákot 5 placebóval kezelt, 10 50 mg golimumabbal és 29 100 mg golimumabbal kezelt betegnél diagnosztizáltak, ami alapján a 100 követési beteg-évre eső incidencia (95%-os CI) 0,38 (0,27; 0,52) a golimumab esetén összesítve és 0,90 (0,29; 2,10) a placebo-csoportban.

A pivot vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza során, melyeknél a követés medián időtartama hozzávetőleg 2 év volt, a melanómán, a nem melanomás bőrrákon és lymphomán kívüli malignitást 5 placebóval kezelt, 19 50 mg golimumabbal és 30 100 mg golimumabbal kezelt betegnél diagnosztizáltak, ami alapján a 100 követési beteg-évre eső incidencia (95%-os CI) 0,47 (0,35; 0,63) a golimumab esetén összesítve és 0,90 (0,29; 2,10) a placebo-csoportban. (lásd 4.4 pont).

Az asztmás betegeknél végzett klinikai vizsgálatokban jelentett esetek

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

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

Neurológiai események

A pivot vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési idejének medián értéke hozzávetőleg 2 év volt, a demyelinisatio magasabb incidenciáját figyelték meg a 100 mg golimumabbal kezelt betegek csoportjában, mint az 50 mg golimumabbal kezelt betegek csoportjában (lásd 4.4 pont).

Májenzim-emelkedés

Az RA és APs pivot vizsgálatok kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt és a kontroll betegek hasonló hányadánál (a betegek 22,1-27,4%-ánál) jelentkezett az ALT enyhe emelkedése (a normálérték felső határát több mint 1-szeresen de kevesebb mint 3-szorosan meghaladó emelkedés). Az SA és az nr-axiális SpA vizsgálat több golimumabbal kezelt betegnél észleltek kismértékű ALT-emelkedést (26,9%), mint a kontrollcsoportban (10,6%). Az RA és APs pivot vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza alatt, melyek követésének mediánja hozzávetőleg 5 év volt, a kismértékű ALT-emelkedés incidenciája hasonló volt a golimumabbal kezelt és a kontroll-betegek között az RA és az APs vizsgálatokban. A CU pivot vizsgálatok golimumab indukciós kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt és a kontroll betegek hasonló hányadánál (sorrendben a betegek 8,0%-6,9%-ánál) jelentkezett az ALT enyhe emelkedése (a normálérték felső határát több mint 1-szeresen de kevesebb mint 3-szorosan meghaladó emelkedés). Az CU pivot vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakaszai alatt, melyek átlagos követése hozzávetőleg 1 év volt, a kismértékű ALT-emelkedés incidenciája 19,4% volt a golimumabbal kezelt betegek esetében a CU vizsgálat fenntartó szakasza során.

Az RA és az SA pivot vizsgálatok kontrollos szakasza alatt a normálérték felső határát legalább 5-szörösen meghaladó ALT-eleváció nem volt gyakori, és több golimumabbal kezelt betegnél fordult elő (0,4%-0,9%), mint kontroll betegnél (0,0%). Az APs populációban ezt a trendet nem észlelték. Az RA, APs és SA pivot vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza alatt, melyek követésének mediánja hozzávetőleg 5 év volt, a normálérték felső határát legalább 5-szörösen meghaladó ALT-eleváció incidenciája hasonlóan alakult a golimumabbal kezelt és a kontroll betegeknél. Ez az emelkedés általában nem járt tünetekkel, az eltérések pedig a golimumab adásának folytatásával vagy abbahagyásával, illetve az egyidejűleg adott gyógyszerek módosításával csökkentek, illetve megszűntek. A CU pivot vizsgálatok golimumab indukciós kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt és a kontroll betegek hasonló hányadánál (sorrendben a betegek 0,3% és -1,0%-ánál) jelentkezett az ALT-nek a normálérték felső határát \geq 5-szörösen meghaladó emelkedése. Az CU pivot vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakaszai alatt, melyek átlagos követése hozzávetőleg 1 év volt, a normálérték felső határát \geq 5-szörösen meghaladó ALT-emelkedés incidenciája 0,7% volt a golimumabbal kezelt betegek esetében a CU vizsgálat fenntartó szakasza során.

Az RA, APs, SA és nr-axiális SpA pivot vizsgálatok során egy, korábban már meglévő májeltéréssel rendelkező és más, a megítélést zavaró gyógyszerekkel, valamint golimumabbal kezelt betegnél alakult ki nem fertőzőes eredetű, fatális kimenetelű, sárgasággal járó hepatitis az RA vizsgálatban. A golimumab szerepe, mint a kialakuláshoz hozzájáruló, vagy azt súlyosbító faktor, nem zárható ki.

Az injekció beadása helyén fellépő reakciók

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

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

Autoimmun antitestek

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

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

Farmakodinámiás hatások

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

A placebo-csoporthoz képest megfigyelték a C-reaktív protein (CRP) szintjeinek javulását, és a Simponi-kezelés a kiindulási értékhez viszonyítva jelentősen lecsökkentette a szérumban az IL-6, az ICAM-1, a mátrix-metalloproteináz (MMP)-3 és a vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF) szintjét, a kontroll-kezeléshez képest.

A TNF- α -szintje csökkent továbbá az RA-ban és a SA-ban, az IL-8 szintje pedig az APs-ben szenvedő betegeknek. Ezek a változások már a Simponi adásának megkezdését követő első vizsgálatnál (a 4. héten) megfigyelhetők voltak, és általában a 24. hétig is fennmaradtak.

Klinikai hatásosság

Rheumatoid arthritis

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

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

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

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

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

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

Panaszok és tünetek

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

A GO-FORWARD-ban az 50 mg Simponi + metotrexátra randomizált 89 betegből 48 volt még ezen a kezeléssel a 104. héten. Közülük sorrendben 40, 33 és 24 beteg mutatott ACR 20/50/70 választ a

104. héten. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknek hasonló ACR 20/50/70 válaszarány volt megfigyelhető a 104. héttől a 256. hétig.

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

2. táblázat

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

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

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

* p ≤ 0,001

NA: (nem értelmezhető)

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

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

A GO-BEFORE-ban, az ACR 70 válasz folyamatos 6 hónapos időszakon át történő megmaradásaként definiált, jelentős klinikai választ mértek. Az 52. héten az 50 mg Simponi + MTX-csoportban lévő betegek 15%-a jelentős klinikai választ ért el a placebo + MTX-csoport 7%-ához képest (p = 0,018).

A 159, 50 mg Simponi + MTX-csoportba randomizált beteg közül 96 még kezelés alatt állt a 104. héten. Közülük, sorrendben 85, 66 és 53 beteg ért el ACR 20/50/70 választ a 104. héten. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknek hasonló ACR 20/50/70 válaszarány volt megfigyelhető a 104. héttől a 256. hétig.

Radiológiai válasz:

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

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

3. táblázat

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

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

^a n jelzi a randomizált betegeket

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Fizikális funkció és az egészséggel összefüggő életminőség

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

A GO-FORWARD-ban a Simponi-val kezelt betegeknek, a placebót kapókhoz képest az SF-36 fizikális komponens pontszámával mérve az egészséggel összefüggő életminőség klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulását mutatták ki a 24. héten. Azoknál a betegeknek, akik azon a Simponi-kezelésen maradtak, amelyre a vizsgálat megkezdésekor randomizálták őket, az SF-36 fizikális komponens pontszámával mért javulás a 104. hétig mindvégig megtartott volt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknek az SF-36 fizikális komponens pontszámával mért javulás hasonló volt a 104. héttől a 256. hétig. A GO-FORWARD-ban és a GO-AFTER-ben a fáradékonyág statisztikailag szignifikáns javulását figyelték meg, amit a krónikus betegség

kezelése-fáradékonyság skála (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue FACIT-F) funkcionális értékelésével mérték.

Arthritis psoriatica

A Simponi biztonságosságát és hatásosságát a GO-REVEAL multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat értékelte 405, a nem szteroid gyulladásgátló szerrel (NSAID) vagy DMARD-dal történő kezelés ellenére is aktív APs-ben szenvedő felnőtt betegnél (≥ 3 duzzadt és ≥ 3 nyomásérzékeny ízület).

Az ebben a vizsgálatban résztvevő betegeknek az APs diagnózisát legalább 6 hónappal korábban megállapították, és legalább enyhe fokú psoriasisuk volt. Az arthritis psoriatica minden altípusából választottak be beteget, beleértve a rheumás csomók nélküli arthritis polyarticularist (43%), az aszimmetrikus perifériás arthritist (30%), a distalis interphalangealis (DIP) ízületeket érintő arthritist (15%), a perifériás arthritisszel járó spondylitist (11%) és az arthritis mutilanst (1%). Korábbi anti-TNF-kezelés nem volt megengedett. A Simponi-t vagy a placebót 4 hetente subcutan alkalmazták. A betegek random módon placebót, 50 mg Simponi-t vagy 100 mg Simponi-t kaptak. A placebót kapó betegek kezelését a 24. hét után 50 mg Simponi-kezelésre váltották. Az 52. héten a betegek beléptek a vizsgálat nyílt, hosszútávú kiterjesztésébe. A betegek körülbelül 48%-a továbbra is állandó adagban kapott metotrexátot (≤ 25 mg/hét). A vizsgálat kiegészített elsődleges („co-primary”) végpontjai a 14. héten ACR 20 választ elérő betegek százalékos aránya, valamint a 24. hétre az APs-hoz igazított vdH-S pontszám alapján a kiindulási állapothoz viszonyított összesített változás volt.

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

Panaszok és tünetek

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

4. táblázat
A GO-REVEAL legfontosabb hatásossági eredményei

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

* p < 0,05 minden összehasonlításban;

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

^b Psoriasis kiterjedési és súlyossági index (Psoriasis Area and Severity Index)

^c Azon betegek alcsoportja alapján, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a testfelszín $\geq 3\%$ érintett volt: a placebo-csoportban 79 beteg (69,9%), az 50 mg Simponi-csoportban 109 beteg (74,3%).

A klinikai válaszokat már a Simponi adásának kezdetét követő első kontrollvizsgálatkor (4. hét) megfigyelték. Hasonló ACR 20 válasz elérését figyelték meg a 14. héten a rheumás csomók nélküli arthritis polyarticularis és az aszimmetrikus perifériás arthritis APs-alcsoportba tartozó betegek esetén is. A többi altípusba tartozó betegek száma túl alacsonynak bizonyult az érdemi értékeléshez. A

Simponi-val kezelt csoportokban megfigyelt válasz hasonló volt az egyidejűleg metotrexátot kapó, illetve az azt nem kapó betegeknek. A 146, 50 mg Simponi-val kezelt beteg közül 70 a 104. héten még mindig kezelés alatt állt. E 70 beteg közül sorrendben 64, 46 és 31 mutatott ACR 20/50/70 választ. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknek hasonló ACR 20/50/70 válaszarány volt megfigyelhető a 104. héttől a 256. hétig.

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

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

Radiológiai válasz:

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

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

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica

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

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

5. táblázat
A GO-RAISE legfontosabb hatásossági eredményei

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

* p ≤ 0,001 valamennyi összehasonlításban

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

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

A 14. és a 24. héten statisztikailag szignifikáns eredményt észleltek a BASDAI 50, 70 és 90 esetén (p ≤ 0,017) is. A betegség aktivitásának fő mérőszámainak javulását a kezdő Simponi adag beadását követő első kontroll vizsgálatkor (4. hét) észlelték, és a javulás a 24. hétig megmaradt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a kiindulási BASDAI értékhez képest hasonló arányú változás volt megfigyelhető a 24. héttől a 256. hétig.

A betegeknél az ASAS 20 válaszok 14. héten elvégzett felmérések a DMARD-ok (metotrexát, szulfaszalazin és/vagy hidroxiklorokin) alkalmazásától, a HLA-B27 antigénstátusztól vagy a CRP kiindulási szintjétől függetlenül tartós javulást tapasztaltak.

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

Nem-radiológiai axiális spondyloarthritis

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

6. táblázat

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

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

^a n a randomizált és kezelt betegek

^b Spondylitis ankylopoetica betegség C-reaktív protein aktivitási skála (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein) (AT-Placebo, N = 90; AT-Simponi 50 mg, N = 88; OSI-Placebo, N = 71; OSI-Simponi 50 mg, N = 71)

^c n a betegek száma a kiindulási érték és a 16. hét MRI adatai alapján

^d Kanadai Spondylitis Kutatási Konzorcium (SPARCC - Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

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

* p < 0,05 Simponi és a placebo összehasonlítása

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

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

A fent leírt végpontok mindegyikében statisztikailag szignifikáns eredmények mutatkoztak az OSI populációban is. A panaszok és tünetek, a spinális mobilitás és a fizikális funkció hasonló mértékű javulását figyeltek meg a 16-24. héten a vizsgálatban bennmaradt és 50 mg Simponi-val kezelt betegeknek is.

Colitis ulcerosa

A Simponi hatásosságát két, felnőtteken végzett, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban értékelték.

Az indukciós klinikai vizsgálatban (PURSUIT-Indukció) olyan mérsékelttől súlyos fokú aktív colitis ulcerosában szenvedő betegeket értékelték (Mayo pontszám 6-tól 12-ig; Endoscopya részeredmény ≥ 2), akik a hagyományos kezelésekre nem megfelelően reagáltak vagy nem tolerálták ezeket, avagy kortikoszteroid függők voltak. A vizsgálat adag-megerősítő részében 761 beteget randomizáltak vagy a 0. héten s.c. 400 mg és a 2. héten 200 mg Simponi-t kapó, vagy a 0. héten s.c. 200 mg Simponi-t és a 2. héten 100 mg-ot kapó, illetve a 0. és a 2. héten s.c. placebót kapó csoportokba. Orális aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulátorok egyidejű alkalmazása stabil dózisokban megengedett volt. Ebben a vizsgálatban a Simponi hatásosságát értékelték a 6. hétig.

A fenntartó klinikai vizsgálat (PURSUIT-Fenntartó) eredményei 456 olyan beteg eredményeinek kiértékelésén alapulnak, akik klinikai választ értek el a korábbi, Simponi-val végzett indukcióval. A betegeket randomizálták 4 hetente s.c. 50 mg Simponi-t, 100 mg Simponi-t vagy placebót kapó csoportba. Orális aminoszalicilátok és/vagy immunmodulátorok egyidejű alkalmazása stabil dózisokban megengedett volt. A kortikoszteroidok adagját a fenntartó vizsgálat kezdetekor fokozatosan csökkenteni kellett. Ebben a vizsgálatban a Simponi hatásosságát értékelték az 54. hétig.

7. táblázat

Meghatározó hatásossági eredmények a PURSUIT - Indukció és PURSUIT – Fenntartó vizsgálatban

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

N = a betegek száma

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

a Definíció szerint a Mayo pontszám csökkenése a kiindulási értékhez képest ≥ 30%-kal és ≥ 3 ponttal, a rectalis vérzés részpontszám-csökkenéssel (≥ 1) vagy 0 vagy 1 rectalis vérzés részpontszámmal egyidejűleg.

b Definíció szerint Mayo pontszám ≤ 2, egyéni részpontszám > 1 nélkül.

c Definíció szerint 0 vagy 1 endoszkópiás Mayo részpontszám.

d Kizárólag Simponi indukció.

e A betegeket 4 hetente értékelték colitis ulcerosa aktivitás szempontjából részleges Mayo pontokkal (a válasz hiányát endoszkópiával igazolták). Ezért az a beteg, akinél a válasz fennmaradt, az 54 hetes időtartam alatt minden értékelésnél folyamatos klinikai választ mutatott.

f A betegnek remisszióban kellett lennie mind a 30., mind az 54. héten (a válasz hiányának kimutatása nélkül az 54. hétig bármely időpontban) a tartós remisszió elérése érdekében.

g A 80 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetében az 50 mg-os fenntartó kezelést kapó betegek nagyobb hányada mutatott tartós klinikai remissziót a placebo-t kapó betegekhez képest.

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

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

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

Immunogenitás

Az RA, APs és SA III. fázisú vizsgálatok 52 hete alatt, a golimumabbal kezelt betegek 5%-ánál (105/2115) mutattak ki a golimumabbal szembeni antitesteket, és azoknál akiknél vizsgálták, ezeknek az antitesteknek majdnem mindegyike *in vitro* neutralizáló volt. A reumatológiai indikációk kapcsán hasonló arányokat tapasztaltak. Az egyidejű metotrexát-kezelés következtében a betegek kisebb hányadánál alakult ki golimumab-elleni antitest, mint a metotrexát nélkül adott golimumab esetén (sorrendben megközelítőleg 3% [41/1262], illetve 8% [64/853]).

Nr-axiális SpA esetén golimumab-elleni antitesteket mutattak ki a golimumabbal kezelt betegek 4%-ánál (4/93) a 16. hétig.

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

A golimumab-elleni antitestek jelenléte növelheti az injekció beadásának helyén fellépő reakciók kockázatát (lásd 4.4 pont).

A golimumab-elleni antitestet termelő betegek kis száma korlátozza a golimumab-antitestek és a klinikai hatásosság és biztonságosság közötti összefüggésre vonatkozó végleges következtetések levonását.

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

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén halasztást engedélyez a Simponi vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően colitis ulcerosában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A golimumabot egészséges egyéneknek vagy RA-ban szenvedő betegeknek, egyszeri adagban a bőr alá adva, a maximális szérumszint (T_{max}) elérésének medián ideje 2-6 nap közé esett. Egészséges egyéneknek subcutan injekcióban adott 50 mg golimumab maximális szérumszintje (C_{max}), az átlagot ± a standard deviációt figyelembe véve $3,1 \pm 1,4$ µg/ml volt.

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

Eloszlás

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

Elimináció

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

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

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

CU-ban szenvedő betegeknek a 0. és 2. héten adott, sorrendben 200 mg-os és 100 mg-os golimumab indukciós adag, és az ezt követően 4 hetente subcutan alkalmazott 50 mg-os vagy 100 mg-os golimumab fenntartó adag révén a szérumszint golimumab koncentrációk körülbelül 14 héttel a terápia elkezdése után elérték az egyensúlyi állapotot. A fenntartó kezelés során 4 hetente 50 mg vagy 100 mg subcutan adagolt golimumab révén elért átlagos egyensúlyi állapot mélypont szérumszintje sorrendben körülbelül $0,9 \pm 0,5$ µg/ml és $1,8 \pm 1,1$ µg/ml volt.

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

Azoknál a betegeknél, akiknél golimumab-elleni antitestek termelődtek, általában alacsony volt a golimumab dinamikus egyensúlyi állapotú szérumszintje (lásd 5.1 pont).

Linearitás

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

A testtömeg hatása a farmakokinetikára

A testtömegnövekedéssel párhuzamosan a golimumab látszólagos clearance-e növekedési tendenciát mutatott (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szorbit (E420)
L-hisztidin
L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát
Poliszorbát 80
Injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1 ml oldat előretöltött fecskendőben (1-es típusú üveg), rögzített tüvel (rozsdamentes acél) és tűvédő kupakkal (latexet tartalmazó gumi). A Simponi 1 darab előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban, valamint 3 előretöltött fecskendőt (külön-külön dobozban) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

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

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

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

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/007 1 db előretöltött fecskendő
EU/1/09/546/008 3 db előretöltött fecskendő

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

Janssen Biologics (Ireland)
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Írország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy a forgalomba hozatalt megelőzően minden, a Simponi-t várhatóan felíró/alkalmazó orvos megkapjon egy orvosoknak összeállított információs csomagot, mely a következőket tartalmazza:

- Alkalmazási előírás
- Orvosoknak szóló tájékoztató
- Betegeknek szóló figyelmeztető kártya

Az orvosoknak szóló tájékoztató a következő kulcsfontosságú mondanivalókat kell, hogy tartalmazza:

- A Simponi-val kezelt betegeknél a súlyos fertőzések veszélyét, beleértve az opportunistá bakteriális, vírus és gombafertőzéseket,
- Mind az aktív, mind az inaktív tuberculosis felderítése érdekében, a betegek kezelés megkezdése előtti vizsgálatának szükségességét, a megfelelő szűrővizsgálatok alkalmazását beleértve,
- A közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenvedő (NYHA III/IV) betegek Simponi-kezelésének ellenjavallatát, és a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek lehetséges állapot romlását a Simponi-kezelés hatására,
- Az akut, injekcióval összefüggő reakciók és a súlyos, késői típusú, szisztémás túlérzékenységi reakciók veszélyét, annak szükségességét, hogy a betegeket megtanítsák a gyógyszer beadásának technikájára, és az alkalmazási hibák bejelentéséről szóló, az egészségügyi személyzet számára összeállított útmutatót,
- Az időszakos bőrvizsgálatra vonatkozó ajánlást, különösképpen az bőrrák tekintetében fokozott rizikófaktorú betegek esetében.
- A Betegeknek szóló figyelmeztető kártya szerepét és használatát.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLLAT TARTALMAZÓ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
golimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szorbit (E420), L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. **Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!**

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (SmartJect)

1 db előretöltött injekciós toll

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel!

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tívédő kupak latexgumit tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!
Alkalmazás előtt az előretöltött injekciós tollat a dobozból kivéve 30 percig tartsa szobahőmérsékleten.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Simponi 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1 ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLLAT TARTALMAZÓ DOBOZ, MINT KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁS / GYŰJTŐCSOMAGOLÁS RÉSZEKÉNT (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
golimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szorbit (E420), L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. **Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!**

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (SmartJect)

1 db előretöltött injekciós toll

A gyűjtőcsomagolás része, külön nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel!

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tűvédő kupak latexgumit tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!

Alkalmazás előtt az előretöltött injekciós tollat a dobozból kivéve 30 percig tartsa szobahőmérsékleten.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Simponi 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 3 DOBOZT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS DOBOZA (BLUE BOX-SZAL EGYÜTT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 50 mg
oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
golimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szorbit (E420), L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. **Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!**

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (SmartJect)

Gyűjtőcsomagolás: 3 (3 doboz 1 darabos) előretöltött injekciós tollat tartalmaz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel!
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tűvédő kupak latexgumit tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!
Alkalmazás előtt az előretöltött injekciós tollat a dobozból kivéve 30 percig tartsa szobahőmérsékleten.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/002 (3 doboz, melynek mindegyike 1-1 db előretöltött injekciós tollat tartalmaz)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Simponi 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ BELSEJE

Mielőtt elkezdené alkalmazni a Simponi-t:

- Kérjük, olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
- Ne rázza fel a készítményt!
- Ellenőrizze a lejáratit időt és a biztonsági zárómatricát!
- Várjon 30 percet, hogy a készítmény szobahőmérsékletűre melegedhessen!

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Simponi 50 mg oldatos injekció
golimumab
s.c.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐT TARTALMAZÓ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
golimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg golimumab 0,5 ml-es előretöltött fecskendőnként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szorbit (E420), L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. **Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!**

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben
1 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel!
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tűvédő kupak latexgumit tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!
Alkalmazás előtt az előretöltött fecskendőt a dobozból kivéve 30 percig tartsa szobahőmérsékleten.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Simponi 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1 ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐT TARTALMAZÓ DOBOZ, MINT KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁS / GYŰJTŐCSOMAGOLÁS RÉSZEKÉNT (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
golimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg golimumab 0,5 ml-es előretöltött fecskendőnként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szorbit (E420), L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. **Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!**

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben

1 db előretöltött fecskendő

A gyűjtőcsomagolás része, külön nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel!

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tűvédő kupak latexgumit tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!

Alkalmazás előtt az előretöltött fecskendőt a dobozból kivéve 30 percig tartsa szobahőmérsékleten.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Simponi 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 3 DOBOZT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS DOBOZA (BLUE BOX-SZAL EGYÜTT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 50 mg
oldatos injekció előretöltött fecskendőben
golimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg golimumab 0,5 ml-es előretöltött fecskendőnként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szorbit (E420), L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. **Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!**

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Gyűjtőcsomagolás: 3 (3 doboz 1 darabos) előretöltött fecskendőt tartalmaz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel!
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tűvédő kupak latexgumit tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!
Alkalmazás előtt az előretöltött fecskendőt a dobozból kivéve 30 percig tartsa szobahőmérsékleten.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/004 (3 doboz, melynek mindegyike 1-1 db előretöltött injekciós tollat tartalmaz)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Simponi 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ BELSEJE

Mielőtt elkezdené alkalmazni a Simponi-t:

- Kérjük, olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
- Ne rázza fel a készítményt!
- Ellenőrizze a lejáratit időt és a biztonsági zárómatricát!
- Várjon 30 percet, hogy a készítmény szobahőmérsékletűre melegedhessen!

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Simponi 50 mg
injekció
golimumab
Bőr alá történő beadás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLLAT TARTALMAZÓ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 100 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
golimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden egyes 1 ml-es előretöltött injekciós toll 100 mg golimumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szorbit (E420), L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. **Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!**

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (SmartJect)

1 db előretöltött injekciós toll

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel!

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tűvédő kupak latexgumit tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!
Alkalmazás előtt az előretöltött injekciós tollat a dobozból kivéve 30 percig tartsa szobahőmérsékleten.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Simponi 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1 ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLLAT TARTALMAZÓ DOBOZ, MINT KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁS / GYŰJTŐCSOMAGOLÁS RÉSZEKÉNT (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 100 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
golimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden egyes 1 ml-es előretöltött injekciós toll 100 mg golimumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szorbit (E420), L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. **Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!**

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (SmartJect)

1 db előretöltött injekciós toll

A gyűjtőcsomagolás része, külön nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel!

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tűvédő kupak latexgumit tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!

Alkalmazás előtt az előretöltött injekciós tollat a dobozból kivéve 30 percig tartsa szobahőmérsékleten.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Simponi 100 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 3 DOBOZT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS DOBOZA (BLUE BOX-SZAL EGYÜTT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 100 mg
oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
golimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden egyes 1 ml-es előretöltött injekciós toll 100 mg golimumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szorbit (E420), L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. **Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!**

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (SmartJect)

Gyűjtőcsomagolás: 3 (3 doboz 1 darabos) előretöltött injekciós tollat tartalmaz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel!
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tűvédő kupak latexgumit tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!
Alkalmazás előtt az előretöltött injekciós tollat a dobozból kivéve 30 percig tartsa szobahőmérsékleten.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/006 (3 doboz, melynek mindegyike 1-1 db előretöltött injekciós tollat tartalmaz)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Simponi 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ BELSEJE

Mielőtt elkezdené alkalmazni a Simponi-t:

- Kérjük, olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
- Ne rázza fel a készítményt!
- Ellenőrizze a lejáratit időt és a biztonsági zárómatricát!
- Várjon 30 percet, hogy a készítmény szobahőmérsékletűre melegedhessen!

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Simponi 100 mg oldatos injekció
golimumab
S.c.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐT TARTALMAZÓ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 100 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
golimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden egyes 1 ml-es előretöltött fecskendő 100 mg golimumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szorbit (E420), L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. **Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!**

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben
1 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel!
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tűvédő kupak latexgumit tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!
Alkalmazás előtt az előretöltött fecskendőt a dobozból kivéve 30 percig tartsa szobahőmérsékleten.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Simponi 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1 ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐT TARTALMAZÓ DOBOZ, MINT KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁS / GYŰJTŐCSOMAGOLÁS RÉSZEKÉNT (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 100 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
golimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden egyes 1 ml-es előretöltött fecskendő 100 mg golimumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szorbit (E420), L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. **Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!**

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben

1 db előretöltött fecskendő

A gyűjtőcsomagolás része, külön nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel!

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tűvédő kupak latexgumit tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!

Alkalmazás előtt az előretöltött fecskendőt a dobozból kivéve 30 percig tartsa szobahőmérsékleten.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Simponi 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 3 DOBOZT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS DOBOZA (BLUE BOX-SZAL EGYÜTT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 100 mg
oldatos injekció előretöltött fecskendőben
golimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden egyes 1 ml-es előretöltött fecskendő 100 mg golimumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szorbit (E420), L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. **Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!**

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Gyűjtőcsomagolás: 3 (3 doboz 1 darabos) előretöltött fecskendőt tartalmaz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel!
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tűvédő kupak latexgumit tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!
Alkalmazás előtt az előretöltött fecskendőt a dobozból kivéve 30 percig tartsa szobahőmérsékleten.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/008 (3 doboz, melynek mindegyike 1-1 db előretöltött injekciós tollat tartalmaz)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Simponi 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ BELSEJE

Mielőtt elkezdené alkalmazni a Simponi-t:

- Kérjük, olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
- Ne rázza fel a készítményt!
- Ellenőrizze a lejáratát és a biztonsági zárómatricát!
- Várjon 30 percet, hogy a készítmény szobahőmérsékletűre melegedhessen!

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Simponi 100 mg
injekció
golimumab
S.c.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Simponi Betegeknek szóló figyelmeztető kártya

A Betegeknek szóló figyelmeztető kártya fontos biztonsági információkat tartalmaz, amelyekkel tisztában kell lennie a Simponi-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt.

Mutassa meg a kártyát valamennyi orvosnak, aki kezeli Önt.

1. Fertőzések

A Simponi-kezelés alatt könnyebben kaphat meg fertőzéseket. A fertőzések gyorsabb lefolyásúak és súlyosabbak lehetnek. Emellett néhány korábbi fertőzés újból megjelenhet.

1.1. A Simponi-kezelés előtt:

- Mondja el kezelőorvosának, ha fertőzése van. Tilos Simponi-kezelést kapnia, amennyiben gümőkórja (tuberkulózis – tbc) vagy bármilyen más, súlyos fertőzése van.
- Szűrővizsgálatokat kell végezni Önnél, hogy nincs-e tbc-je. Nagyon fontos, hogy mondja el kezelőorvosának, ha valaha tbc-je volt, vagy közeli kapcsolatba került valakivel, akinek tbc-je volt. Kérje meg kezelőorvosát, hogy az alábbiakban rögzítse a legutóbbi tbc-szűrés(ek) típusát és dátumát:

Vizsgálat _____ Dátum _____
Vizsgálat _____ Dátum _____

- Mondja el kezelőorvosának, ha tudomása vagy gyanúja szerint hepatitisz B-vírus hordozó.

1.2. A Simponi-kezelés alatt és után:

- Azonnal forduljon orvoshoz, ha fertőzés tünetei jelentkeznek Önnél, például láz, fáradékonyság, (tartós) köhögés, nehézlégzés vagy influenzaszerű tünetek, fogyás, éjszakai izzadás, hasmenés, sebek, fogászati problémák, valamint vizeléskor jelentkező égő érzés.

2. Szívelégtelenség

2.1. A Simponi-kezelés előtt:

- Tájékoztassa orvosát, ha a kórelőzményében szívelégtelenség szerepel. Tilos Simponi-kezelést kapnia, ha közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved.

2.2. A Simponi-kezelés alatt és után:

- Azonnal forduljon orvoshoz, ha a szívelégtelenség tünetei jelentkeznek Önnél (pl. nehézlégzés vagy lábdagadás).

3. A Simponi-kezelés időpontjai

Az első injekció beadása: _____

A következő injekciók beadása: _____

4. Egyéb információk

A beteg neve: _____

Az orvos neve: _____

Az orvos telefonszáma: _____

- Kérjük, győződjön meg róla, hogy ha bármilyen orvosi vizsgálatra megy, legyen Önnél egy lista, amin az Ön által szedett összes gyógyszer fel van sorolva.
- Tartsa magánál ezt a kártyát a Simponi-kezelés befejezése után még 6 hónapig, mivel az utolsó adag Simponi beadását követően sokáig jelentkezhetnek még mellékhatások.

- A gyógyszer alkalmazásának megkezdése előtt gondosan olvassa el a Simponi betegtájékoztatóját.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Simponi 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban golimumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

Kezelőorvosa ún. Betegeknek szóló figyelmeztető kártyát is fog adni Önnek, ami olyan fontos információkat tartalmaz a biztonságos alkalmazással kapcsolatban, amelyekkel tisztában kell lennie a Simponi-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Simponi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Simponi alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Simponi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Simponi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Simponi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Simponi hatóanyaga a golimumab.

A Simponi a „TNF-gátlóknak” nevezett gyógyszercsoportba tartozik. **Felnőtteknél** az alábbi gyulladásos betegségek kezelésében alkalmazzák:

- Reumatoid artritisz (reumás ízületi gyulladás)
- Artritisz pszoriatica (pikkelysömört kísérő ízületi gyulladás)
- Axiális spondiloartritisz, beleértve a spondilitisz ankilopoetikát (a csigolyák összezsugorodásával járó kisízületi gyulladás) és a nem-radiológiai axiális spondiloartritiszt (gerincízületi gyulladás) is
- Koltisz ulceróza (fekélyes vastagbél-gyulladás)

A Simponi-t a legalább 40 kg testtömegű **gyermekknél** a poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz (gyermekkorai ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás) kezelésére alkalmazzák.

A Simponi a „tumor nekrozis faktor alfa” (TNF- α) nevű fehérje működésének gátlásával hat. A fehérje részt vesz a szervezet gyulladásos folyamataiban, gátlása csökkentheti a szervezetben kialakuló gyulladásokat.

Reumatoid artritisz

A reumatoid artritisz az ízületek gyulladásos betegsége. Ha aktív reumatoid artritiszben szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, rendelhetnek Önnek Simponi-t, amit egy másik gyógyszerrel, a metotrexáttal kombinálva fog kapni, hogy:

- javuljanak a betegsége okozta panaszok és tünetek,
- lelassuljon csontjainak és ízületeinek károsodása,
- javuljon a mozgáskészsége.

Artrítisz pszoriatika

Az artrítisz pszoriatika az ízületek gyulladós betegsége, amelyet rendszerint a bőr gyulladós betegsége, a pikkelysömör kísér. Ha aktív artrítisz pszoriatikában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, rendelhetnek Önnek Simponi-t, hogy:

- javuljanak a betegsége okozta panaszok és tünetek,
- lelassuljon csontjainak és ízületeinek károsodása,
- javuljon a mozgáskészsége.

Spondilítisz ankilopoetika és nem-radiológiai axiális spondiloartrítisz

A spondilítisz ankilopoetika és a nem-radiológiai axiális spondiloartrítisz a gerinc gyulladós betegségei. Ha spondilítisz ankilopoetikában vagy nem-radiológiai axiális spondiloartrítiszben szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, rendelhetnek Önnek Simponi-t, hogy:

- javuljanak a betegsége okozta panaszok és tünetek,
- javuljon a mozgáskészsége.

Kolitisz ulceróza

A kolitisz ulceróza egy gyulladós bélbetegség. Ha Ön kolitisz ulcerózában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, betegsége kezelése érdekében rendelhetnek Önnek Simponi-t.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artrítisz

A poliartikuláris juvenilis idiopátiás artrítisz (gyermekkori ismeretlen eredetű sokizületi gyulladás) az inak fájdalmaival és duzzanatával járó gyulladós betegség gyermekeknél. Ha gyermeke poliartikuláris juvenilis idiopátiás artrítiszben szenved, először másfajta gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, gyermeke metotrexáttal kombinált Simponi-t fog kapni a betegség kezelésére.

2. Tudnivalók a Simponi alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Simponi-t:

- ha allergiás (túlérzékeny) a golimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha tuberkulózisban (gümőkór, tbc) vagy más, súlyos fertőző betegségben szenved.
- ha közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved.

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek valamelyike igaz-e Önre, a Simponi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Simponi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Fertőzések

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél fertőzésre utaló jelek lépnek fel a Simponi-kezelés alatt vagy azt követően. Fertőzésre utaló tünetek a láz, a köhögés, a nehézlégzés, az influenza-szerű tünetek, a hasmenés, a sebek, a fogászati problémák vagy a vizelet közben jelentkező égő érzés.

- A Simponi-kezelés alatt Ön könnyebben kaphat fertőzéseket.
- A fertőzések gyorsabb lefolyásúak és súlyosabbak lehetnek. Emellett néhány korábbi fertőzés újra megjelenhet.

Tuberkulózis (tbc)

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha a kezelés alatt vagy azt követően Önnél a tbc tünetei jelentkeznek. A tbc tünetei közé tartozik a tartósan fennálló köhögés, a fogyás, a fáradékonyság, a láz vagy az éjszakai izzadás.

- A Simponi-val kezelték között, ritkán még tbc-elleni gyógyszerekkel kezelt betegek között is tbc-s esetek megjelenését jelentették. Kezelőorvosa ki fogja Önt vizsgálni, hogy van-e tbc-je. A vizsgálatokat kezelőorvosa feljegyzi a Betegeknek szóló figyelmeztető kártyára.
- Nagyon fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha valaha tbc-ben szenvedett, vagy közeli kapcsolatba került valakivel, aki tbc-ben szenved(ett).
- Amennyiben kezelőorvosa úgy gondolja, hogy Önnél fennáll a tbc kockázata, a Simponi-kezelés megkezdése előtt tbc-elleni gyógyszereket kaphat.

Hepatitisz B vírus (HBV)

- Tájékoztassa kezelőorvosát a Simponi-kezelés megkezdése előtt, ha Ön a májgyulladás okozó B-típusú vírus hordozója, illetve korábban B-típusú vírus okozta májgyulladása volt!
- Közölje kezelőorvosával, ha úgy véli, veszélyezteti Önt az, hogy elkapja a B-típusú vírust!
- Kezelőorvosának vizsgálnia kell, hogy Ön fertőzött-e HBV-vel.
- A TNF-gátló-kezelés (beleértve a Simponi-t is) a HBV ismételt aktiválódását eredményezheti a vírust hordozó betegekben, ami néhány esetben életveszélyes is lehet.

Invazív gombafertőzések

Amennyiben olyan területen élt vagy járt, ahol a tüdőt vagy a szervezet egyéb részeit érintő, bizonyos gombafélék által okozott fertőzések (hisztoplazmózis, kokcidiodomikózis vagy blasztomikózis) gyakoriak, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát. Kérdezze meg kezelőorvosát, ha nem biztos benne, hogy azon területen, ahol élt vagy járt, gyakoriak-e ezek a fertőzések.

Roszzindulatú daganat és limfóma

A Simponi alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél valaha limfómát (a vérképzőszervi rosszindulatú daganatok egyik típusa) vagy bármilyen más rosszindulatú daganatot diagnosztizáltak.

- A Simponi vagy más TNF-gátlók alkalmazásakor megnőhet a limfóma vagy más rosszindulatú daganat kialakulásának kockázata.
- Az olyan súlyos reumatoid artritiszben vagy más gyulladáshoz vezető betegségben szenvedő betegeknél, akiknek a betegsége már régóta tart, az átlagnál nagyobb lehet a limfóma kialakulásának kockázata.
- TNF-gátló kezelésben részesült gyermekek és serdülők között előfordultak rosszindulatú daganatos esetek, köztük ritka típusúak is, melyek némelyike halállal végződött.
- Ritka esetekben egy speciális és súlyos típusú limfóma, az úgynevezett hepatoszplenikus T-sejtes limfóma volt megfigyelhető egyéb típusú TNF-gátlókat szedő betegeknél. Ezen betegek többsége serdülőkorú illetve fiatal felnőtt férfi volt. E ráktípus általában halállal végződött. Majdnem minden ilyen esetben a betegek egyidejűleg azatioprin vagy 6-merkaptopurin nevű gyógyszert is szedtek. Szóljon kezelőorvosának, amennyiben Ön azatioprint vagy 6-merkaptopurint szed a Simponi-kezelés alatt.
- Súlyos, tartós asztmában vagy krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő betegeknél, illetve erős dohányosoknál a rosszindulatú daganat kialakulásának kockázata nagyobb lehet Simponi-kezelés esetén. Amennyiben Ön súlyos, tartós asztmában, ill. COPD-ben szenved, vagy erős dohányos, meg kell beszélnie kezelőorvosával, hogy a TNF-gátló kezelés megfelelő-e az Ön számára.
- Néhány golimumabbal kezelt betegnél a bőrük bizonyos fajtái alakultak ki. Ha a bőr kinézetét illetően bármilyen változás lép fel vagy bőrkinövést tapasztal a terápia alatt vagy után, tájékoztassa kezelőorvosát.

Szívelégtelenség

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél a szívelégtelenség új tünetei jelentkeznek, vagy a tünetei rosszabbodnak. A szívelégtelenség tünetei közé tartozik a nehézlégzés vagy a lábdagadás.

- Újnan kialakuló vértolulások (pangások) szívelégtelenségről, illetve annak rosszabbodásáról is beszámoltak a Simponi-t is tartalmazó TNF-gátló kezelés kapcsán. Ezek közül a betegek közül néhányan meghaltak.
- Amennyiben Ön enyhe fokú szívelégtelenségben szenved, és Simponi-kezelésben részesül, kezelőorvosának szorosán követnie kell az Ön állapotát.

Idegrendszeri betegségek

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha Önnél valaha demielinizációs kórképet (így pl. szklerózis multiplexet) diagnosztizáltak, vagy annak tüneteit észlelte. A tünetek közé tartozik a látászavar, a karok vagy lábak gyengesége, valamint bármely testrészének zsibbadása vagy bizsergése.

Kezelőorvosa eldönti, hogy kaphat-e Simponi-t.

Műtétek vagy fogászati beavatkozások

- Beszélje meg kezelőorvosával, ha bármilyen műtét vagy fogászati beavatkozás előtt áll.
- A beavatkozást végző sebészt vagy fogorvost tájékoztassa arról, hogy Simponi-kezelés alatt áll, és mutassa meg a Betegeknek szóló figyelmeztető kártyát.

Autoimmun betegség

Mondja el kezelőorvosának, ha Önnél a lupusznak nevezett betegség tünetei jelentkeznek. A tünetek közé tartozik a tartós kiütés, a láz, az ízületi fájdalmak és a fáradékonyság.

- A TNF-gátlóval kezelt személyeknél ritkán lupusz alakult ki.

Vérbetegség

Egyes betegeknél nem termelődik elegendő abból a vörsejtből, amelyik segíti a szervezetet a fertőzések leküzdésében, vagy amelyik segít elállítani a vérzést. Amennyiben láza nem akar múlni, nagyon könnyen alakul ki Önnél véraláfutás vagy vérzés, vagy nagyon sápadtnak néz ki, azonnal hívja kezelőorvosát. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a kezelést.

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek bármelyike igaz-e Önre, a Simponi-kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészeivel.

Védőoltások

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha védőoltást kapott, vagy Önnél védőoltás adása esedékes.

- A Simponi-kezelés alatt bizonyos (élő kórokozókat tartalmazó) oltóanyagokat nem kaphat.
- Bizonyos védőoltások fertőzéseket okozhatnak. Ha Ön a terhessége alatt Simponi-t kapott, akkor a terhessége alatt kapott utolsó adagot követő legfeljebb körülbelül 6 hónapon keresztül csecsemőjénél nagyobb az ilyen jellegű fertőzés kialakulásának kockázata. Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője orvosait és más egészségügyi szakembereket arról, hogy a terhessége alatt Ön Simponi-t kapott, hogy eldönthessék, csecsemője mikor kaphat bármilyen védőoltást.

Gyermeke védőoltásaival kapcsolatban forduljon gyermeke kezelőorvosához. Ha lehetséges, a Simponi-kezelés megkezdése előtt gyermeke minden esedékes védőoltást kapjon meg.

Terápiás alkalmazású fertőző ágensek

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön mostanában kapott, vagy elő van jegyezve terápiás alkalmazású fertőző ágenssel történő kezelésre (mint pl. a hólyagrák kezelésére alkalmazott hólyagtöltés BCG-vel).

Allergiás reakciók

Haladéktalanul közölje kezelőorvosával, amennyiben Simponi-kezelését követően allergiás reakciók tünetei lépnek fel Önnél. Az allergiás reakciók közé tartozhat az arc, az ajkak, a szájüreg, a torok duzzanata, mely nyelési vagy légzési nehézséget okozhat, a bőrkiütés, a csalánkiütés, a kéz-, láb- vagy bokaduzzanat.

- E reakciók némelyike súlyos, illetve ritkán életveszélyes is lehet.
- E reakciók némelyike a Simponi első adagja után lépett fel.

Gyermekek és serdülők

A Simponi alkalmazása nem ajánlott poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben (gyermekkori ismeretlen eredetű sokizületi gyulladás) szenvedő, 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknél vagy egyéb betegségben szenvedő 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a Simponi

- Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a reumatoid artritisz, poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz, artritisz pszoriatika, spondilitisz ankilopoetika, nem radiológiai axiális spondiloartritisz vagy kolitisz ulceróza kezelésére használt egyéb gyógyszereit is.
- Ne alkalmazza a Simponi-t anakinra vagy abatacept hatóanyagú gyógyszerekkel együtt. Ezeket a gyógyszereket reumás betegségek kezelésére használják.
- Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, amennyiben bármilyen más, az immunrendszert befolyásoló gyógyszereket szed.
- Bizonyos (élő kórokozót tartalmazó) védőoltásokat Simponi-kezelés alatt nem kaphat!

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek bármelyike igaz-e Önre, a Simponi-kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt elkezdi alkalmazni a Simponi-t, beszélje meg kezelőorvosával, ha:

- Ön terhes vagy a Simponi-kezelés ideje alatt szeretne teherbe esni. A gyógyszer terhes nőkre kifejtett hatása nem ismert. A Simponi alkalmazása terhes nőknél nem ajánlott. Ha Simponi-kezelésben részesül, a kezelés alatt és az utolsó Simponi-injekció alkalmazását követően legalább 6 hónapig megfelelő fogamzásgátló módszerrel kell védekeznie a teherbeesés ellen.
- Az utolsó Simponi-kezelés után legalább 6 hónapnak kell elteltie a szoptatás megkezdése előtt. Amennyiben Simponi-t fog kapni, abba kell hagynia a szoptatást.
- Ha Ön terhessége alatt Simponi-t kapott, akkor a csecsemője nagyobb fertőzésveszélynek lehet kitéve. Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője orvosait és más egészségügyi szakembereket az Ön Simponi-kezeléséről, mielőtt gyermeke bármilyen védőoltást kap (további információért lásd Védőoltások).

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Simponi minimális mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Simponi beadását követően szédülés jelentkezhet. Amennyiben ez bekövetkezik, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

A Simponi latexet és szorbitot tartalmaz

Latex-érzékenység

Az előretöltött injekciós toll egyik része, a tűvédő kupak latexet tartalmaz. Mivel a latex súlyos allergiás reakciót okozhat, ha Ön vagy ápolója allergiás a latexre, beszéljen kezelőorvosával a Simponi alkalmazása előtt.

Szorbit-intolerancia

A Simponi szorbitot (E420) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell alkalmazni a Simponi-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Simponi-t kell beadni?

Reumatoid artritisz, pszoriázisos artritisz és axiális spondiloartritisz, beleértve a spondilitisz ankilopoetikát és a nem-radiológiai axiális spondiloartritist is:

- Az ajánlott adag 50 mg (1 előretöltött injekciós toll tartalma) havi egy alkalommal, minden hónapban ugyanazon a napon.
- A negyedik adag beadása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa eldönti majd, hogy folytatnia kell-e a Simponi-kezelést.
 - Amennyiben testtömege meghaladja a 100 kg-ot, az adag 100 mg-ra emelhető (2 előretöltött injekciós toll tartalma) havi egy alkalommal, minden hónapban ugyanazon a napon.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz:

- Az ajánlott adag 50 mg havi egy alkalommal, minden hónapban ugyanazon a napon.
- Beszéljen gyermeke kezelőorvosával, mielőtt gyermeke megkapja a negyedik adagot. Gyermeke kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy szükség van-e a Simponi-kezelés folytatására.

Kolitisz ulceróza

- Az alábbi táblázat mutatja, hogy Önnek általában hogyan kell majd ezt a gyógyszert alkalmaznia.

Kezdő kezelés	200 mg-os kezdő adag (4 db előretöltött injekciós toll tartalma), ezt követően 100 mg (2 db előretöltött injekciós toll tartalma) 2 héttel később.
Fenntartó kezelés	<ul style="list-style-type: none">• 80 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek 50 mg (1 db előretöltött injekciós toll tartalma) az utolsó kezelés után 4 héttel, s ezt követően minden 4. héten.• 80 kg, vagy ennél nagyobb testtömegű betegeknek 100 mg (2 db előretöltött injekciós toll tartalma) az utolsó kezelés után 4 héttel, s ezt követően minden 4. héten.

Hogyan kell beadni a Simponi-t?

- A Simponi-t a bőr alá kell befecskendezni (szubkután beadás).
- Kezdetben kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adhatja be a Simponi-t. Mindazonáltal Ön és kezelőorvosa ezt követően eldönthetik, hogy beadhatja-e saját magának a Simponi-t. Ebben az esetben oktatásban részesül, hogy hogyan adja be magának a Simponi injekciót.

Beszéljen kezelőorvosával, amennyiben bármilyen kérdése merül fel az öninjekciózással kapcsolatban. A részletes útmutatót a betegájékoztató végén találja meg, „A beadásra vonatkozó utasítások” részben.

Ha az előírtnál több Simponi-t alkalmazott

Ha több Simponi-t adott be, vagy többet kapott, mint amennyi szükséges (egy alkalommal túl sokat adott be, vagy túl gyakran adta be), azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Mindig vigye magával a gyógyszer dobozát, még akkor is, ha üres, illetve ezt a betegájékoztatót is.

Ha elfelejtette alkalmazni a Simponi-t

Ha a tervezett napon elfelejti beadni a Simponi-t, adja be a kihagyott adagot, amint eszébe jut.

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Mikor adja be a következő adagot:

- Ha kevesebb mint 2 hetet késett, adja be a kihagyott adagot, amint eszébe jut, és tartsa magát az eredeti beadási időpontokhoz.
- Ha a késés meghaladja a 2 hetet, adja be a kihagyott adagot, amint eszébe jut, és kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, hogy mikor adja be a következő adagot.

Ha nem biztos benne, hogy mit kell tennie, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha idő előtt abbahagyja a Simponi alkalmazását

Amennyiben azon gondolkodik, hogy abbahagyja a Simponi alkalmazását, először beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészeivel.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Néhány betegnél a mellékhatások súlyosak lehetnek, és kezelést igényelhetnek. Bizonyos mellékhatások előfordulásának veszélye a 100 mg-os adag esetében nagyobb, mint az 50 mg-os adag esetén. A mellékhatások akár hónapokkal az utolsó injekció beadását követően is jelentkezhetnek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak közül a Simponi bármelyik súlyos mellékhatását észleli:

- **allergiás reakciók, melyek súlyosak vagy ritkán életveszélyesek lehetnek (ritka).** Az allergiás reakció tünetei lehetnek pl. az arc, az ajkak, a száj vagy a garat feldagadása, amely nyelészavart vagy nehézlégzést okozhat, bőrkiütés, csalánkiütés, a kezek, a lábak vagy a bokák feldagadása. Ezen reakciók közül néhány a Simponi első adása után jelentkezett.
- **súlyos fertőzések (beleértve a tbc-t, a bakteriális fertőzéseket, köztük súlyos vérfertőzódéseket és a tüdőgyulladást, súlyos gombafertőzéseket és egyéb lehetséges fertőzéseket is) (gyakori).** Fertőzésre utaló tünetek lehetnek a láz, a fáradékonyság, a (tartós) köhögés, a nehézlégzés, az influenza-szerű tünetek, a fogyás, az éjszakai izzadás, a hasmenés, a sebek, a fogászati problémák és a vizelet közben jelentkező égő érzés.
- **hepatitisz B-vírus újbóli aktiválódása, ha Ön vírushordozó, illetve ha korábban B-típusú vírus okozta májgyulladás volt (ritka).** A tünetek lehetnek a bőr és a szem sárgás elszíneződése, sötétbarna színű vizelet, jobboldali hasi fájdalom, láz, hányinger, hányás és kifejezett fáradtságérzés.
- **idegrendszeri betegségek, például a szklerózis multiplex (ritka).** Az idegrendszeri betegségek tünetei lehetnek pl. látászavar, a karok vagy lábak gyengesége, bármely testrészen jelentkező zsibbadás vagy bizsergésérzés.
- **nyirokcsomók rosszindulatú daganata (limfóma) (ritka).** A limfóma tünetei lehetnek pl. a nyirokcsomók duzzanata, fogyás vagy láz.
- **szívelégtelenség (ritka).** A szívelégtelenség tünetei lehetnek pl. a nehézlégzés vagy a lábdagadás.
- **az alábbi elnevezésű immunrendszeri betegségek jelei:**
 - **lupusz (ritka).** A tünetek lehetnek pl. az ízületi fájdalom, az orcán vagy a karon megjelenő kiütések, amelyek érzékenyek a napfényre.
 - **szarkoidózis (ritka).** A tünetek lehetnek pl. a tartós köhögés, a légszomj, a mellkasi fájdalom, a láz, a nyirokmirigyek duzzanata, a fogyás, a bőrkiütések és a homályos látás.
- **a kis véretek duzzanata (érgyulladás) (ritka).** A tünetek lehetnek: láz, fejfájás, fogyás, éjszakai izzadás, bőrkiütés, és idegrendszeri problémák mint például zsibbadás vagy bizsergés.
- **bőrrák (nem gyakori).** A bőrrák tünetei lehetnek pl. a bőr küllemének megváltozása vagy bőrkínóvások.
- **vérképzőszervi betegség (gyakori).** A vérképzőszervi betegség tünetei lehetnek pl. a tartós láz, a nagyon könnyen kialakuló véraláfutás vagy vérzés, vagy a nagyfokú sápadtság.
- **a vér rosszindulatú daganata (leukémia) (ritka).** A leukémia tünetei lehetnek: láz, fáradtság, gyakori fertőzések, könnyen kialakuló bőrbevérzés és az éjszakai izzadás.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fenti tünetek közül bármelyiket észleli.

A Simponi-val kapcsolatban a következő, további mellékhatásokat figyelték meg:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 betegnél jelentkeznek):

- felső légúti fertőzések, torokfájás vagy rekedtség, orrfolyás

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkeznek):

- kóros májfunkciós eredmények (a májenzimek szintjének megemelkedése) az orvos által elvégzett vérvizsgálatban
- szédülés
- fejfájás
- zsibbadás vagy bizsergés érzés
- felületi gombafertőzés
- tályog
- baktérium okozta fertőzés (mint pl. a laza kötőszövet gyulladása)
- alacsony vörösvértestszám
- lupuszt kimutató pozitív vérvizsgálati eredmény
- allergiás reakciók
- emésztési zavar
- hasfájás
- hányinger
- influenza
- légcsőhurut
- orrmelléküreg-fertőzés
- ajakherpesz
- magas vérnyomás
- láz
- asztma, légszomj, sípoló légzés
- gyomor és bélrendellenességek, beleértve a gyomor nyálkahártyájának gyulladását és a vastagbélgyulladást, mely lázzal járhat
- fájdalom és fekélyek a szájüregben
- az injekció beadási helyén fellépő reakciók (beleértve a bőrpírt, a bőr megkeményedését, a fájdalmat, a véráláfutást, a viszketést, a bizsergést és az irritációt)
- hajhullás
- bőrkiütés vagy -viszketés
- alvászavar
- depresszió
- gyengeségérzés
- csonttörések
- kellemetlen érzés a mellkasban

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkeznek):

- vesefertőzés
- rosszindulatú daganatok, beleértve a bőrrákot és a nem daganatos eredetű bőrkinövéseket vagy csomókat, beleértve az anyajegyeket
- hólyagos bőrkiütések
- pikkelysömör (beleértve a tenyereket és talpakat érintő és/vagy a hólyagos bőrelváltozásokkal járó is)
- alacsony vérlemezkeszám
- alacsony fehérvérsejtszám
- alacsony vérlemezke, vörös- és fehérvérsejtszám együttes előfordulása
- pajzsmirigy rendellenességek
- emelkedett vércukorszint
- emelkedett koleszterinszint a vérben
- egyensúlyzavarok
- látászavarok
- szívritmuszavar érzése
- a szív ereinek szűkülete
- vérrögök
- kipirulás

- székrekedés
- a tüdő krónikus gyulladós állapota
- gyomorsav visszafolyás (reflux)
- epekövek
- májrendellenességek
- emlő-rendellenességek
- menstruációs rendellenességek

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkeznek):

- a csontvelő vérsejttermelésének elégtelensége
- az ízületek vagy az ízületeket körülvevő szövetek fertőzése
- gyógyulási zavar
- a belső szervekben lévő vérerek gyulladása
- fehérvérűség (leukémia)
- melanóma (a bőrrák egy típusa)
- a bőr pikkelyes hámlása
- immunrendszeri betegségek, melyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisokként jelentkeznek)
- a kéz és láb ujjainak elszíneződése és fájdalma
- ízérezésvizsgálatok
- húgyhólyag-rendellenességek
- vese-rendellenességek
- a bőrben lévő vérerek gyulladása, ami bőrkiütést eredményez

Ismeretlen gyakorisággal jelentkező mellékhatások:

- Merkel-sejtes karcinóma (a bőrrák egy típusa)
- a vérrák egy, főleg fiatalokat érintő, ritka típusa (hepatosplenikus T-sejtes limfóma)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Simponi-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő „Felhasználható:” után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat nem színtelen-halványsárga színű, ha zavaros vagy látható idegen szemcséket tartalmaz.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Simponi?

A készítmény hatóanyaga a golimumab. Egy 0,5 ml-es előretöltött injekciós toll 50 mg golimumabot tartalmaz.

Egyéb összetevők: szorbit (E420), L-hisztidin, L-hisztidin-monoklorid-monohidrát, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen a Simponi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Simponi egy egyszer használatos előretöltött injekciós tollba töltött oldatos injekció formájában kerül forgalomba. A Simponi 1 darab előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagolásban, valamint 3 előretöltött injekciós tollat (külön-külön dobozban) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Az oldat átlátszó-enyhén opaleszkáló (gyöngyházfényű), színtelen-halványsárga színű, és néhány kisméretű, áttetsző vagy fehér színű fehérjereszecskekét tartalmazhat. Ne alkalmazza a Simponi-t, ha az oldat elszíneződött, zavaros vagy látható idegen szemcséket tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+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 BVBA/SPRL
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 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@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: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.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

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
clic@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

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

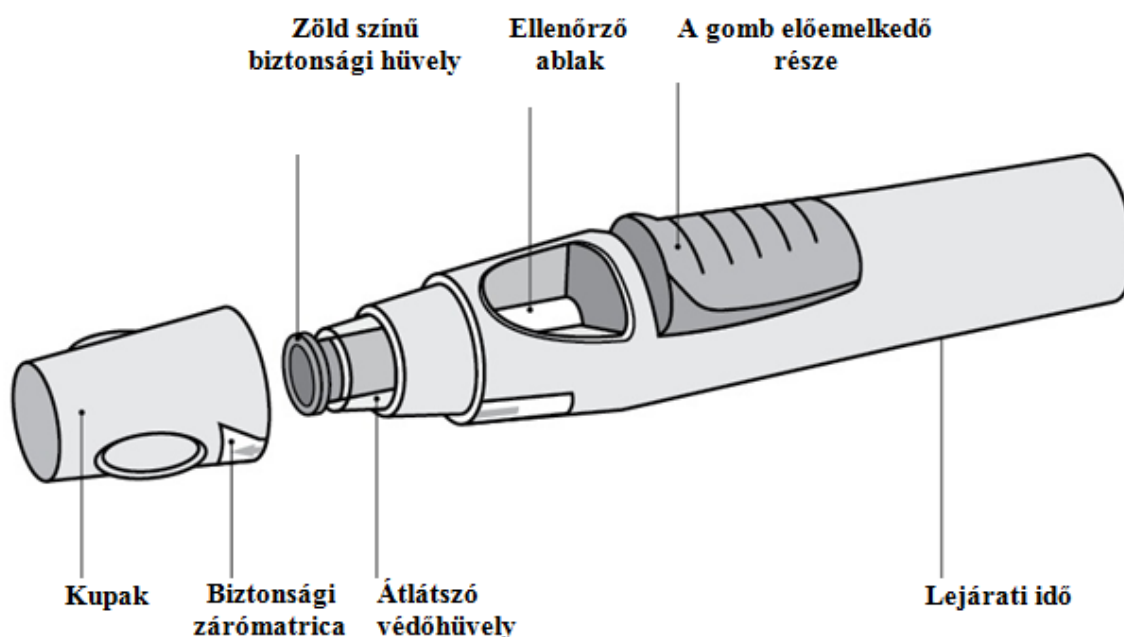
A BEADÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Ha önmagának akarja beadni a Simponi-t, az egészségügyi személyzetnek meg kell tanítania Önt, hogy hogyan készítse el az injekciót és hogyan adja be magának. Amennyiben ilyen oktatásban nem részesült, kérjük, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy gyógyszerészével, hogy beosszák Önt oktatásra.

Beadásra vonatkozó utasítások:

1. Az előretöltött injekciós toll használatának előkészítése
2. Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése
3. A gyógyszer beadása
4. Az injekció beadása után

Az alábbi ábra (lásd 1. ábra) azt mutatja, hogy hogyan néz ki egy „SmartJect” előretöltött injekciós toll.



1. ábra

1. Az előretöltött injekciós toll használatának előkészítése

- Soha ne rázza fel az előretöltött injekciós tollat!
- Csak közvetlenül az injekció beadása előtt távolítsa el a kupakot az előretöltött injekciós tollról!

Ellenőrizze az előretöltött injekciós tollak számát

Ellenőrizze az előretöltött injekciós tollakat annak érdekében, hogy megbizonyosodjon arról, hogy:

- az előretöltött injekciós tollak száma és hatáserőssége megfelelő
 - Amennyiben az Ön adagja 50 mg, Ön egy 50 mg-os előretöltött injekciós tollat fog kapni.
 - Amennyiben az Ön adagja 100 mg, Ön két 50 mg-os előretöltött injekciós tollat fog kapni és Önnek két injekciót kell majd saját magának beadnia. Válasszon két különböző helyet, ahova ezeket az injekciókat be fogja adni (pl. egyik injekciót a jobb combba, a másik injekciót a bal combba), s ezeket az injekciókat közvetlenül egymás után adja be.
 - Amennyiben az Ön adagja 200 mg, Ön négy 50 mg-os előretöltött injekciós tollat fog kapni és Önnek négy injekciót kell majd saját magának beadnia. Válasszon különböző helyeket, ahova ezeket az injekciókat be fogja adni, és közvetlenül egymás után adja be őket.

Ellenőrizze a lejárató időt

- Ellenőrizze a lejárató időt az előretöltött injekciós tollon (ezt a „Felhasználható” jelzi).

- A lejárati időt a dobozon is ellenőrizheti.
- Ne használja az előretöltött injekciós tollat a lejárati időn túl. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik. Kérjük, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez segítségért.

Ellenőrizze a biztonsági zárómatricát

- Ellenőrizze az előretöltött injekciós toll kupakja körül lévő biztonsági zárómatricát.
- Ne használja az előretöltött injekciós tollat, ha a zárómatrica sérült. Kérjük, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Várjon 30 percet, hogy az előretöltött injekciós toll szobahőmérsékletűre melegedhessen

- Az injekció megfelelő beadásához hagyja az előretöltött injekciós tollat a dobozból kivéve 30 percig szobahőmérsékleten, úgy, hogy gyermek ne férjen hozzá.
- Ne melegítse az előretöltött injekciós tollat semmilyen más módszerrel (pl. mikrohullámú sütőben vagy forró vízben).
- Addig ne távolítsa el az előretöltött injekciós toll kupakját, amíg az nem érte el a szobahőmérsékletet.

Készítse elő a többi kelléket

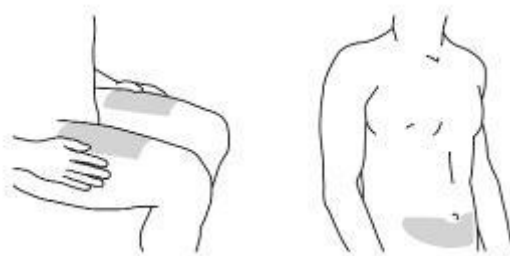
- Amíg várakozik, össze tudja szedni a többi kelléket, beleértve az alkoholos törlőkendőt, egy vattacsomót vagy gézt és az éles eszközök gyűjtésére szolgáló tartályt.

Ellenőrizze a folyadékot az előretöltött injekciós tollban

- Az ellenőrző ablakon keresztül győződjön meg róla, hogy az előretöltött injekciós tollban levő folyadék tiszta vagy kissé opaleszkáló (gyöngyházfényű), és színtelen vagy világossárga. Az oldat felhasználható, amennyiben kis mennyiségben tartalmaz apró áttetsző vagy fehér fehérjeszemcséket.
- Egy légbuborékot is látni fog, ami normális jelenség.
- Ne használja fel az előretöltött injekciós tollat, ha a folyadék elszíneződött, zavaros vagy nagyobb szemcséket tartalmaz. Ha ilyen előfordul, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

2. Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése (lásd 2. ábra)

- Általában a combközép elülső részébe fecskendezze a gyógyszert.
- Választhatja a hasfal köldök alatti részét is, kivéve a közvetlenül a köldök alatti kb. 5 cm-es területet.
- Ne adja be az injekciót olyan területre, ahol a bőr érzékeny, bevértet, piros, hámló, kemény vagy hegek, illetve a bőr megnyúlását jelző világos csíkok (striák) vannak rajta.
- Amennyiben több injekció szükséges egyetlen alkalmazáskor, az injekciókat eltérő testtájakon kell alkalmazni.



2. ábra

Az injekció beadási helyének kiválasztása, ha nem saját magának adja be az injekciót, hanem a gondozó adja be (lásd 3. ábra)

- Ha gondozó adja be az injekciót, akkor a felkar külső részét is választhatja.
- Ebben az esetben is bármelyik említett hely választható, függetlenül a testfelépítéstől, illetve a testmérettől.



3. ábra

Az injekció beadási helyének előkészítése

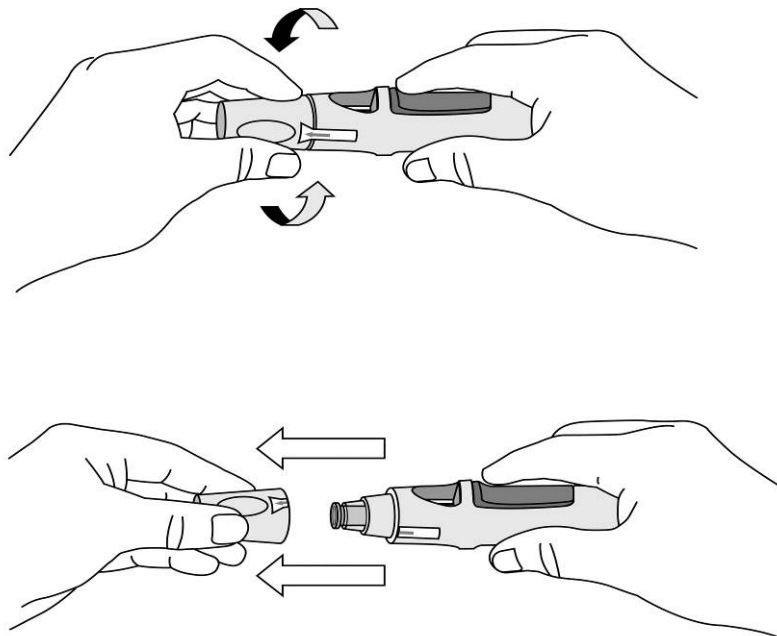
- Alaposan mossa meg a kezét szappannal és meleg vízzel.
- Törölje át az injekció beadási helyét alkoholos törlővel.
- Az injekció beadása előtt hagyja bőrét megszáradni. Ne legyezze vagy fújja a letisztított területet.
- Az injekció beadása előtt már ne érjen újra ehhez a bőrtülethez.

3. A gyógyszer beadása

- Addig ne távolítsa el a kupakot, amíg készen nem áll a gyógyszer beadására.
- A gyógyszert a kupak eltávolítása után 5 percen belül be kell adni.

A kupak eltávolítása (4. ábra)

- Ha készen áll az injekció beadására, csavarja el kissé a kupakot, hogy megtörje a biztonsági zárómatricát.
- Húzza le a kupakot, és az injekció beadása után dobja el!
- Ne tegye vissza a kupakot, mivel ez károsíthatja az előretöltött injekciós toll belsejében levő tűt.
- Ne használja az előretöltött injekciós tollat, ha az a kupak levétele után leesett. Ha ilyen előfordul, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

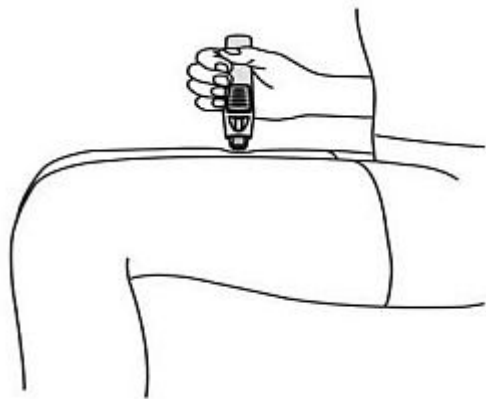


4. ábra

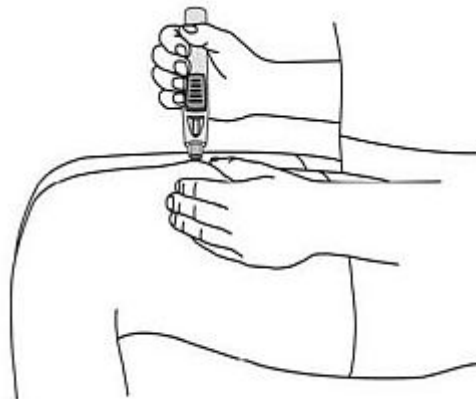
Nyomja az előretöltött injekciós tollat erősen a bőrhöz (lásd 5. és 6. ábra)

- Tartsa az előretöltött injekciós tollat kényelmesen a kezében. Még **NE NYOMJA MEG** a gombot!

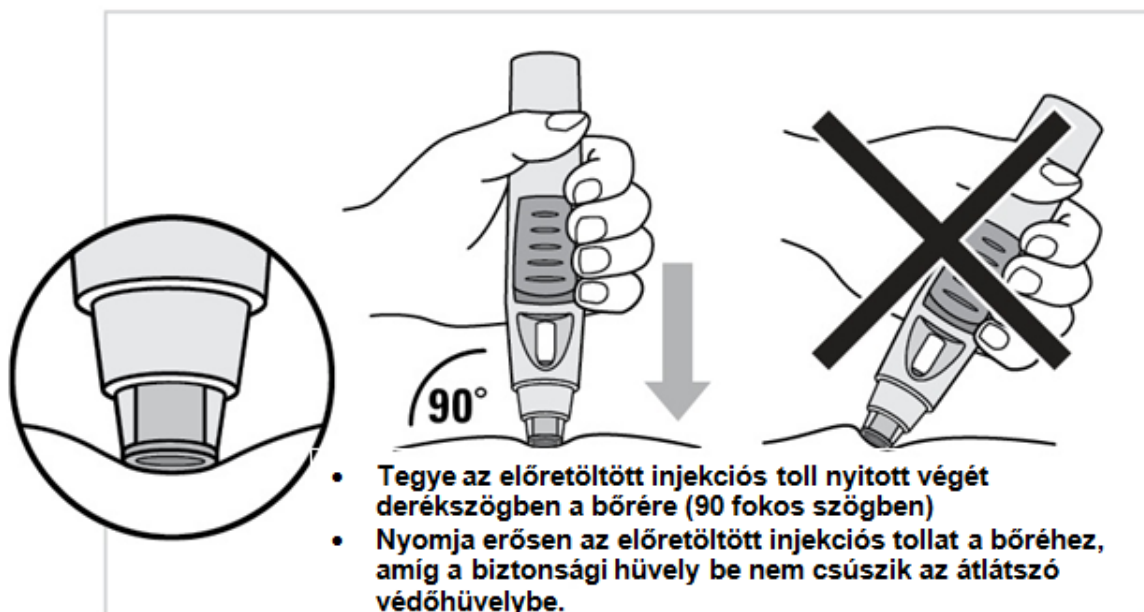
- Két beadási módszer közül választhat. A bőr összecsapése nélküli beadás javasolt (5.a ábra). Azonban választhatja azt is, hogy összecsapja a bőrt az injekció beadási helyén, így a beadás helye keményebbé válik (5.b ábra).
- A gomb megnyomása nélkül, derékszögben (90-fokban) nyomja erősen az előretöltött injekciós toll nyitott végét a bőrhöz, amíg a biztonsági hüvely be nem csúszik az átlátszó védőhüvelybe (lásd 6. ábra).



5.a ábra



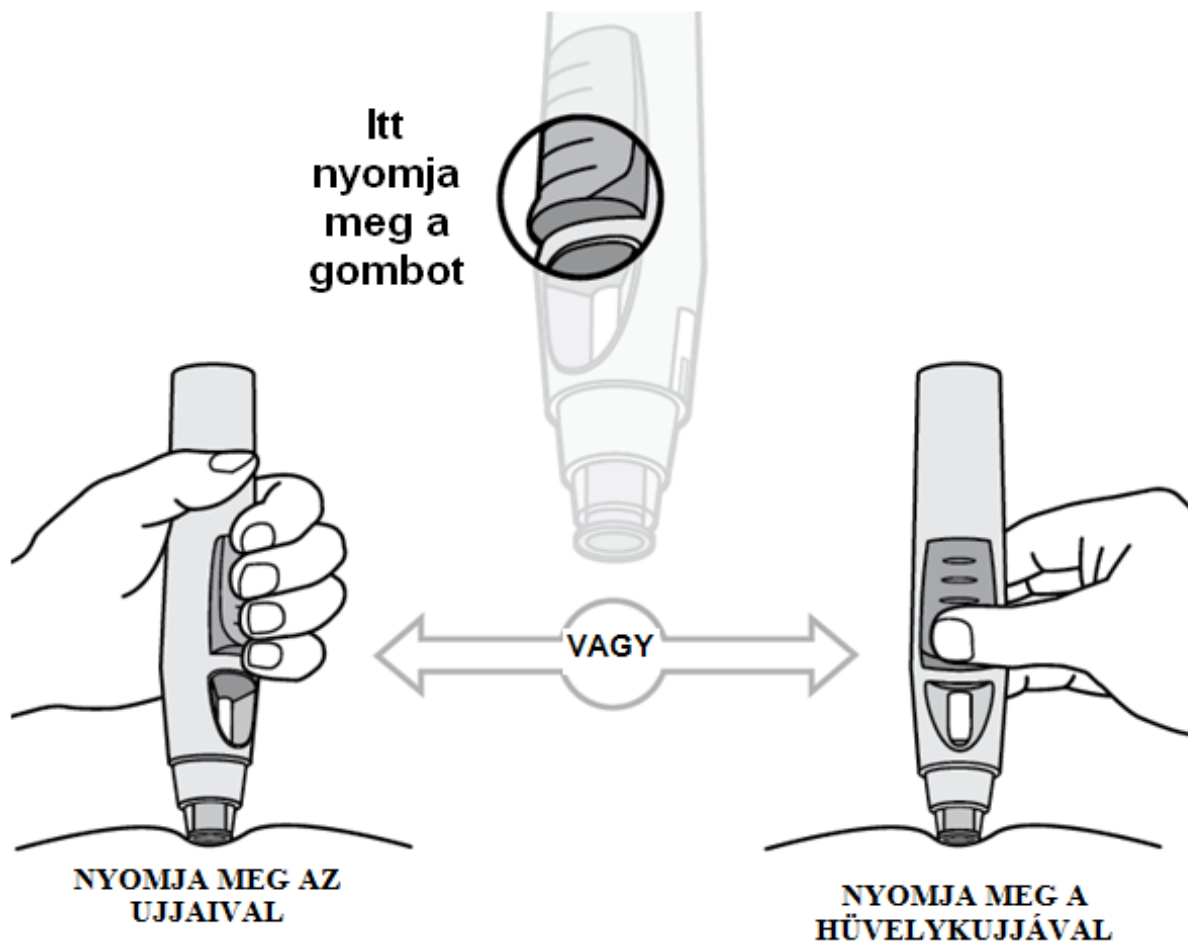
5.b ábra



6. ábra

Nyomja meg a gombot a befecskendezéshez (lásd 7. ábra)

- Folyamatosan szorítsa erősen a bőrhöz az előretöltött injekciós tollat, és nyomja meg a gomb kiemelkedő részét az ujjával vagy a hüvelykujjával. Csak akkor tudja benyomni a gombot, ha az előretöltött injekciós tollat erősen odaszorítja a bőréhez, és a biztonsági hüvely becsúszott az átlátszó védőhüvelybe.
- Ha a gombot megnyomta, az benyomva marad, így nem kell folyamatosan nyomnia.



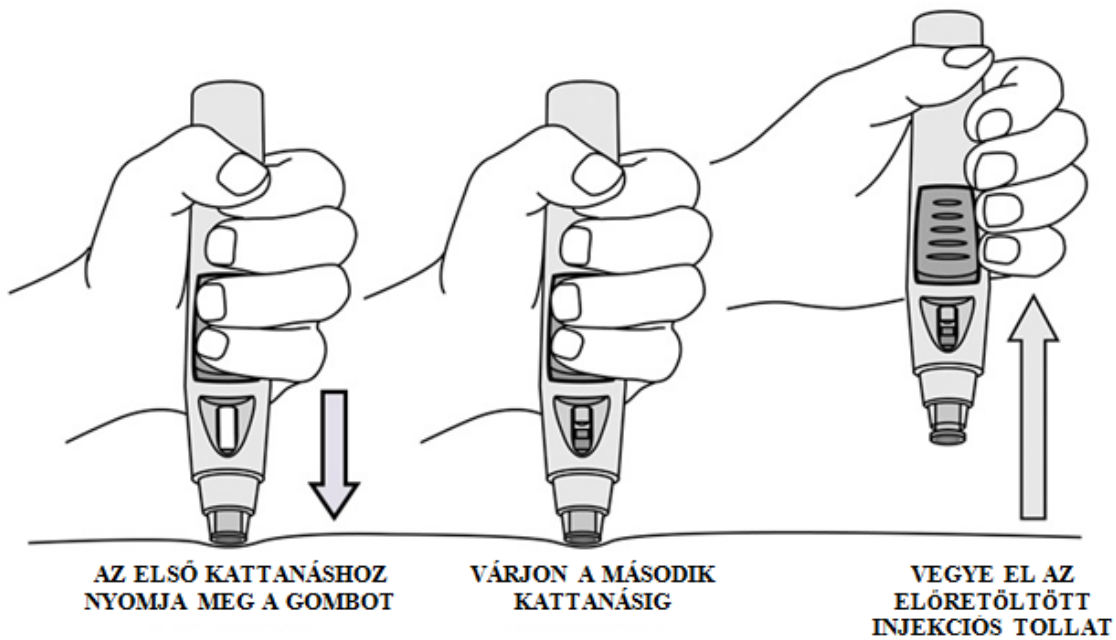
7. ábra

- Egy hangos „kattanást” fog hallani, ne ijedjen meg. Az első „kattanás” azt jelzi, hogy a tű beszűrődött és az injekció beadása elkezdődött. Lehetséges, hogy a tűszúrást ekkor még nem is érzi.

Még ne emelje el az előretöltött injekciós tollat a bőrétől! Ha ilyenkor elemeli az előretöltött injekciós tollat, lehet, hogy nem kerül befeckendezésre a teljes gyógyszeradag.

A második „kattanásig” ne mozdítsa el az előretöltött injekciós tollat (lásd 8. ábra)

- Folyamatosan tartsa erősen a bőrhöz nyomva az előretöltött injekciós tollat, míg a második „kattanást” nem hallja. Ez rendszerint körülbelül 3-6 másodperc után következik be, de a második kattanásig eltelt idő tarthat akár 15 másodpercig is.
- A második „kattanás” azt jelzi, hogy az injekció beadása befejeződött, és a tű visszahúzódott az előretöltött injekciós tollba. Ha nem hall jól, számoljon 15 másodpercig a gomb első megnyomásától kezdve, és csak ezután vegye el az előretöltött injekciós tollat az injekció beadási helyéről.
- Vegye el az előretöltött injekciós tollat az injekció beadási helyéről.



8. ábra

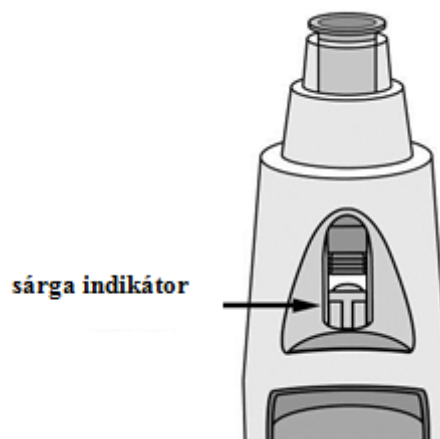
4. Az injekció beadása után

Használja a vattacsomót vagy a gézt

- Lehet kis mennyiségű vér vagy folyadék az injekció beadási helyén. Ez természetes jelenség.
- Nyomja 10 másodpercig a vattacsomót vagy a gézt az injekció beadási helyére.
- Ha szükséges, egy kisebb ragtapasszal leragaszthatja az injekció beadási helyét.
- Ne dörzsölje a bőrét.

Nézze meg az ellenőrző ablakot – a sárga indikátor jelzi a teljes beadást (lásd 9. ábra)

- A sárga indikátor az előretöltött toll dugattyújához van csatlakoztatva. Ha a sárga indikátor nem jelenik meg az ablakban, a dugattyú nem nyomódott be eléggé, és az injekciózás nem történt meg.
- A sárga indikátor körülbelül félig tölti ki az ellenőrző ablakot. Ez normális.
- Ha nem látszik a sárga indikátor az ellenőrző ablakban vagy ha azt gyanítja, hogy nem került beadásra a teljes adag, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez. Ne alkalmazzon egy újabb adagot mindaddig, amíg nem beszélt kezelőorvosával.



9. ábra

Dobja ki az előretöltött injekciós tollat (lásd 10. ábra)

- Azonnal tegye az előretöltött injekciós tollat az éles eszközök gyűjtésére szolgáló tartályba. Ügyeljen arra, hogy kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításainak megfelelően dobja ki a tartályt, amikor az megtelik.

Ha úgy gondolja, hogy az injekció beadása közben valami nem megfelelően történt, vagy nem biztos valamiben, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.



10. ábra

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Simponi 50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben golimumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

Kezelőorvosa ún. Betegeknek szóló figyelmeztető kártyát is fog adni Önnek, ami olyan fontos információkat tartalmaz a biztonságos alkalmazással kapcsolatban, amelyekkel tisztában kell lennie a Simponi-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Simponi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Simponi alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Simponi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Simponi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Simponi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Simponi hatóanyaga a golimumab.

A Simponi a „TNF-gátlóknak” nevezett gyógyszercsoportba tartozik. **Felnőtteknél** az alábbi gyulladásos betegségek kezelésében alkalmazzák:

- Reumatoid artritisz (reumás ízületi gyulladás)
- Artritisz pszoriatica (pikkelysömört kísérő ízületi gyulladás)
- Axiális spondiloartritisz, beleértve a spondilitisz ankilopoetikát (a csigolyák összezsugorodásával járó kisízületi gyulladás) és a nem-radiológiai axiális spondiloartritiszt (gerincízületi gyulladás) is
- Kolutisz ulceróza (fekélyes vastagbél-gyulladás)

A Simponi-t a legalább 40 kg testtömegű **gyermekknél** a poliartikuláris juvenilis idiopatiás artritisz (gyermekkorai ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás) kezelésére alkalmazzák.

A Simponi a „tumor nekrosis faktor alfa” (TNF- α) nevű fehérje működésének gátlásával hat. A fehérje részt vesz a szervezet gyulladásos folyamataiban, gátlása csökkentheti a szervezetben kialakuló gyulladásokat.

Reumatoid artritisz

A reumatoid artritisz az ízületek gyulladásos betegsége. Ha aktív reumatoid artritiszben szenved, elsőként más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, rendelhetnek Önnek Simponi-t, amit egy másik gyógyszerrel, a metotrexáttal kombinálva fog kapni, hogy:

- javuljanak a betegsége okozta panaszok és tünetek,
- lelassuljon csontjainak és ízületeinek károsodása,
- javuljon a mozgáskészsége.

Artrítisz pszoriatika

Az artrítisz pszoriatika az ízületek gyulladós betegsége, amelyet rendszerint a bőr gyulladós betegsége, a pikkelysömör kísér. Ha aktív artrítisz pszoriatikában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, rendelhetnek Önnek Simponi-t, hogy:

- javuljanak a betegsége okozta panaszok és tünetek,
- lelassuljon csontjainak és ízületeinek károsodása,
- javuljon a mozgáskészsége.

Spondilítisz ankilopoetika és nem-radiológiai axiális spondiloartrítisz

A spondilítisz ankilopoetika és a nem-radiológiai axiális spondiloartrítisz a gerinc gyulladós betegségei. Ha spondilítisz ankilopoetikában vagy nem-radiológiai axiális spondiloartrítiszben szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, rendelhetnek Önnek Simponi-t, hogy:

- javuljanak a betegsége okozta panaszok és tünetek,
- javuljon a mozgáskészsége.

Kolitisz ulceróza

A kolitisz ulceróza egy gyulladós bélbetegség. Ha Ön kolitisz ulcerózában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, betegsége kezelése érdekében rendelhetnek Önnek Simponi-t.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artrítisz

A poliartikuláris juvenilis idiopátiás artrítisz (gyermekkori ismeretlen eredetű sokizületi gyulladás) az inak fájdalmaival és duzzanatával járó gyulladós betegség gyermekeknél. Ha gyermeke poliartikuláris juvenilis idiopátiás artrítiszben szenved, először másfajta gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, gyermeke metotrexáttal kombinált Simponi-t fog kapni a betegség kezelésére.

2. Tudnivalók a Simponi alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Simponi-t:

- ha allergiás (túlérzékeny) a golimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha tuberkulózisban (gümőkór, tbc) vagy más, súlyos fertőző betegségben szenved.
- ha közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved.

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek valamelyike igaz-e Önre, a Simponi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Simponi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Fertőzések

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél fertőzésre utaló jelek lépnek fel a Simponi-kezelés alatt vagy azt követően. Fertőzésre utaló tünetek a láz, a köhögés, a nehézlégzés, az influenza-szerű tünetek, a hasmenés, a sebek, a fogászati problémák vagy a vizelet közben jelentkező égő érzés.

- A Simponi-kezelés alatt Ön könnyebben kaphat fertőzéseket.
- A fertőzések gyorsabb lefolyásúak és súlyosabbak lehetnek. Emellett néhány korábbi fertőzés újra megjelenhet.

Tuberkulózis (tbc)

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha a kezelés alatt vagy azt követően Önnél a tbc tünetei jelentkeznek. A tbc tünetei közé tartozik a tartósan fennálló köhögés, a fogyás, a fáradékonyság, a láz vagy az éjszakai izzadás.

- A Simponi-val kezelték között, ritkán még tbc-elleni gyógyszerekkel kezelt betegek között is tbc-s esetek megjelenését jelentették. Kezelőorvosa ki fogja Önt vizsgálni, hogy van-e tbc-je. A vizsgálatokat kezelőorvosa feljegyzi a Betegeknek szóló figyelmeztető kártyára.
- Nagyon fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha valaha tbc-ben szenvedett, vagy közeli kapcsolatba került valakivel, aki tbc-ben szenved(ett).
- Amennyiben kezelőorvosa úgy gondolja, hogy Önnél fennáll a tbc kockázata, a Simponi-kezelés megkezdése előtt tbc-elleni gyógyszereket kaphat.

Hepatitisz B vírus (HBV)

- Tájékoztassa kezelőorvosát a Simponi-kezelés megkezdése előtt, ha Ön a májgyulladás okozó B-típusú vírus hordozója, illetve korábban B-típusú vírus okozta májgyulladása volt!
- Közölje kezelőorvosával, ha úgy véli, veszélyezteti Önt az, hogy elkapja a B-típusú vírust!
- Kezelőorvosának vizsgálnia kell, hogy Ön fertőzött-e HBV-vel.
- A TNF-gátló-kezelés (beleértve a Simponi-t is) a HBV ismételt aktiválódását eredményezheti a vírust hordozó betegekben, ami néhány esetben életveszélyes is lehet.

Invazív gombafertőzések

Amennyiben olyan területen élt vagy járt, ahol a tüdőt vagy a szervezet egyéb részeit érintő, bizonyos gombafélék által okozott fertőzések (hisztoplazmózis, kokcidioidomikózis vagy blasztomikózis) gyakoriak, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát. Kérdezze meg kezelőorvosát, ha nem biztos benne, hogy azon területen, ahol élt vagy járt, gyakoriak-e ezek a fertőzések.

Roszzindulatú daganat és limfóma

A Simponi alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél valaha limfómát (a vérképzőszervi rosszindulatú daganatok egyik típusa) vagy bármilyen más rosszindulatú daganatot diagnosztizáltak.

- A Simponi vagy más TNF-gátlók alkalmazásakor megnőhet a limfóma vagy más rosszindulatú daganat kialakulásának kockázata.
- Az olyan súlyos reumatoid artritiszben vagy más gyulladásszerű betegségben szenvedő betegeknél, akiknek a betegsége már régóta tart, az átlagnál nagyobb lehet a limfóma kialakulásának kockázata.
- TNF-gátló kezelésben részesült gyermekek és serdülők között előfordultak rosszindulatú daganatos esetek, köztük ritka típusúak is, melyek némelyike halállal végződött.
- Ritka esetekben egy speciális és súlyos típusú limfóma, az úgynevezett hepatoszplenikus T-sejtes limfóma volt megfigyelhető egyéb típusú TNF-gátlókat szedő betegeknél. Ezen betegek többsége serdülőkorú illetve fiatal felnőtt férfi volt. E ráktípus általában halállal végződött. Majdnem minden ilyen esetben a betegek egyidejűleg azatioprin vagy 6-merkaptopurin nevű gyógyszert is szedtek. Szóljon kezelőorvosának, amennyiben Ön azatioprint vagy 6-merkaptopurint szed a Simponi-kezelés alatt.
- Súlyos, tartós asztmában vagy krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő betegeknél, illetve erős dohányosoknál a rosszindulatú daganat kialakulásának kockázata nagyobb lehet Simponi-kezelés esetén. Amennyiben Ön súlyos, tartós asztmában, ill. COPD-ben szenved, vagy erős dohányos, meg kell beszélnie kezelőorvosával, hogy a TNF-gátló kezelés megfelelő-e az Ön számára.
- Néhány golimumabbal kezelt betegnél a bőrük bizonyos fajtái alakultak ki. Ha a bőr kinézetét illetően bármilyen változás lép fel vagy bőrkinövést tapasztal a terápia alatt vagy után, tájékoztassa kezelőorvosát.

Szívelégtelenség

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél a szívelégtelenség új tünetei jelentkeznek, vagy a tünetei rosszabbodnak. A szívelégtelenség tünetei közé tartozik a nehézlégzés vagy a lábdagadás.

- Újnan kialakuló vértolulások (pangások) szívelégtelenségről, illetve annak rosszabbodásáról is beszámoltak a Simponi-t is tartalmazó TNF-gátló kezelés kapcsán. Ezek közül a betegek közül néhányan meghaltak.
- Amennyiben Ön enyhe fokú szívelégtelenségben szenved, és Simponi-kezelésben részesül, kezelőorvosának szorosán követnie kell az Ön állapotát.

Idegrendszeri betegségek

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha Önnél valaha demielinizációs kórképet (így pl. szklerózis multiplexet) diagnosztizáltak, vagy annak tüneteit észlelte. A tünetek közé tartozik a látászavar, a karok vagy lábak gyengesége, valamint bármely testrészének zsibbadása vagy bizsergése. Kezelőorvosa eldönti, hogy kaphat-e Simponi-t.

Műtétek vagy fogászati beavatkozások

- Beszélje meg kezelőorvosával, ha bármilyen műtét vagy fogászati beavatkozás előtt áll.
- A beavatkozást végző sebészt vagy fogorvost tájékoztassa arról, hogy Simponi-kezelés alatt áll, és mutassa meg a Betegeknek szóló figyelmeztető kártyát.

Autoimmun betegség

Mondja el kezelőorvosának, ha Önnél a lupusznak nevezett betegség tünetei jelentkeznek. A tünetek közé tartozik a tartós kiütés, a láz, az ízületi fájdalmak és a fáradékonyság.

- A TNF-gátlóval kezelt személyeknél ritkán lupusz alakult ki.

Vérbetegség

Egyes betegeknél nem termelődik elegendő abból a vérsejtből, amelyik segíti a szervezetet a fertőzések leküzdésében, vagy amelyik segít elállítani a vérezést. Amennyiben láza nem akar múlni, nagyon könnyen alakul ki Önnél véraláfutás vagy vérzés, vagy nagyon sápadtnak néz ki, azonnal hívja kezelőorvosát. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a kezelést.

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek bármelyike igaz-e Önre, a Simponi-kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészeivel.

Védőoltások

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha védőoltást kapott, vagy Önnek védőoltás adása esedékes.

- A Simponi-kezelés alatt bizonyos (élő kórokozókat tartalmazó) oltóanyagokat nem kaphat.
- Bizonyos védőoltások fertőzéseket okozhatnak. Ha Ön a terhessége alatt Simponi-t kapott, akkor a terhessége alatt kapott utolsó adagot követő legfeljebb körülbelül 6 hónapon keresztül csecsemőjénél nagyobb az ilyen jellegű fertőzés kialakulásának kockázata. Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője orvosait és más egészségügyi szakembereket arról, hogy a terhessége alatt Ön Simponi-t kapott, hogy eldönthessék, csecsemője mikor kaphat bármilyen védőoltást.

Gyermeke védőoltásaival kapcsolatban forduljon gyermeke kezelőorvosához. Ha lehetséges, a Simponi-kezelés megkezdése előtt gyermeke minden esedékes védőoltást kapjon meg.

Terápiás alkalmazású fertőző ágensek

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön mostanában kapott, vagy elő van jegyezve terápiás alkalmazású fertőző ágenssel történő kezelésre (mint pl. a hólyagrák kezelésére alkalmazott hólyagtöltés BCG-vel).

Allergiás reakciók

Haladéktalanul közölje kezelőorvosával, amennyiben Simponi-kezelését követően allergiás reakciók tünetei lépnek fel Önnél. Az allergiás reakciók közé tartozhat az arc, az ajkak, a szájüreg, a torok duzzanata, mely nyelési vagy légzési nehézséget okozhat, a bőrkiütés, a csalánkiütés, a kéz-, láb- vagy bokaduzzanat.

- E reakciók némelyike súlyos, illetve ritkán életveszélyes is lehet.
- E reakciók némelyike a Simponi első adagja után lépett fel.

Gyermekek és serdülők

A Simponi alkalmazása nem ajánlott poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben (gyermekkori ismeretlen eredetű sokizületi gyulladás) szenvedő, 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknél vagy egyéb betegségben szenvedő 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a Simponi

- Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a reumatoid artritisz, poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz, artritisz pszoriatika, spondilitisz ankilopoetika, nem radiológiai axiális spondiloartritisz vagy kolitisz ulceróza kezelésére használt egyéb gyógyszereit is.
- Ne alkalmazza a Simponi-t anakinra vagy abatacept hatóanyagú gyógyszerekkel együtt. Ezeket a gyógyszereket reumás betegségek kezelésére használják.
- Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, amennyiben bármilyen más, az immunrendszert befolyásoló gyógyszereket szed.
- Bizonyos (élő kórokozót tartalmazó) védőoltásokat Simponi-kezelés alatt nem kaphat!

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek bármelyike igaz-e Önre, a Simponi-kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt elkezdi alkalmazni a Simponi-t, beszélje meg kezelőorvosával, ha:

- Ön terhes vagy a Simponi-kezelés ideje alatt szeretne teherbe esni. A gyógyszer terhes nőkre kifejtett hatása nem ismert. A Simponi alkalmazása terhes nőknél nem ajánlott. Ha Simponi-kezelésben részesül, a kezelés alatt és az utolsó Simponi-injekció alkalmazását követően legalább 6 hónapig megfelelő fogamzásgátló módszerrel kell védekeznie a teherbeesés ellen.
- Az utolsó Simponi-kezelés után legalább 6 hónapnak kell elteltie a szoptatás megkezdése előtt. Amennyiben Simponi-t fog kapni, abba kell hagynia a szoptatást.
- Ha Ön terhessége alatt Simponi-t kapott, akkor a csecsemője nagyobb fertőzésveszélynek lehet kitéve. Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője orvosait és más egészségügyi szakembereket az Ön Simponi-kezeléséről, mielőtt gyermeke bármilyen védőoltást kap (további információért lásd Védőoltások).

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Simponi minimális mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Simponi beadását követően szédülés jelentkezhet. Amennyiben ez bekövetkezik, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

A Simponi latexet és szorbitot tartalmaz

Latex-érzékenység

Az előretöltött fecskendő egyik része, a tűvédő kupak latexet tartalmaz. Mivel a latex súlyos allergiás reakciót okozhat, ha Ön vagy ápolója allergiás a latexre, beszéljen kezelőorvosával a Simponi alkalmazása előtt.

Szorbit-intolerancia

A Simponi szorbitot (E420) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell alkalmazni a Simponi-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Simponi-t kell beadni?

Reumatoid artritisz, pszoriázisos artritisz és axiális spondiloartritisz, beleértve a spondilitisz ankilopoetikát és a nem-radiológiai axiális spondiloartritist is:

- Az ajánlott adag 50 mg (1 előretöltött fecskendő tartalma) havi egy alkalommal, minden hónapban ugyanazon a napon.
- A negyedik adag beadása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa eldönti majd, hogy folytatnia kell-e a Simponi-kezelést.
 - Amennyiben testtömege meghaladja a 100 kg-ot, az adag 100 mg-ra emelhető (2 előretöltött fecskendő tartalma) havi egy alkalommal, minden hónapban ugyanazon a napon.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz:

- Az ajánlott adag 50 mg havi egy alkalommal, minden hónapban ugyanazon a napon.
- Beszéljen gyermeke kezelőorvosával, mielőtt gyermeke megkapja a negyedik adagot. Gyermeke kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy szükség van-e a Simponi-kezelés folytatására.

Kolitisz ulceróza

- Az alábbi táblázat mutatja, hogy Önnek általában hogyan kell majd ezt a gyógyszert alkalmaznia.

Kezdő kezelés	200 mg-os kezdő adag (4 db előretöltött fecskendő tartalma), ezt követően 100 mg (2 db előretöltött fecskendő tartalma) 2 héttel később.
Fenntartó kezelés	<ul style="list-style-type: none">• 80 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek 50 mg (1 db előretöltött fecskendő tartalma) az utolsó kezelés után 4 héttel, s ezt követően minden 4. héten.• 80 kg, vagy ennél nagyobb testtömegű betegeknek 100 mg (2 db előretöltött fecskendő tartalma) az utolsó kezelés után 4 héttel, s ezt követően minden 4. héten.

Hogyan kell beadni a Simponi-t?

- A Simponi-t a bőr alá kell befecskendezni (szubkután beadás).
- Kezdetben kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adhatja be a Simponi-t. Mindazonáltal Ön és kezelőorvosa ezt követően eldönthetik, hogy beadhatja-e saját magának a Simponi-t. Ebben az esetben oktatásban részesül, hogy hogyan adja be magának a Simponi injekciót.

Beszéljen kezelőorvosával, amennyiben bármilyen kérdése merül fel az öninjekciózással kapcsolatban. A részletes útmutatót a betegtájékoztató végén találja meg, „A beadásra vonatkozó utasítások” részben.

Ha az előírtnál több Simponi-t alkalmazott

Ha több Simponi-t adott be, vagy többet kapott, mint amennyi szükséges (egy alkalommal túl sokat adott be, vagy túl gyakran adta be), azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Mindig vigye magával a gyógyszer dobozát, még akkor is, ha üres, illetve ezt a betegtájékoztatót is.

Ha elfelejtette alkalmazni a Simponi-t

Ha a tervezett napon elfelejti beadni a Simponi-t, adja be a kihagyott adagot, amint eszébe jut.

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Mikor adja be a következő adagot:

- Ha kevesebb mint 2 hetet késett, adja be a kihagyott adagot, amint eszébe jut, és tartsa magát az eredeti beadási időpontokhoz.
- Ha a késés meghaladja a 2 hetet, adja be a kihagyott adagot, amint eszébe jut, és kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, hogy mikor adja be a következő adagot.

Ha nem biztos benne, hogy mit kell tennie, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha idő előtt abbahagyja a Simponi alkalmazását

Amennyiben azon gondolkodik, hogy abbahagyja a Simponi alkalmazását, először beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészeivel.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Néhány betegnél a mellékhatások súlyosak lehetnek, és kezelést igényelhetnek. Bizonyos mellékhatások előfordulásának veszélye a 100 mg-os adag esetében nagyobb, mint az 50 mg-os adag esetén. A mellékhatások akár hónapokkal az utolsó injekció beadását követően is jelentkezhetnek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak közül a Simponi bármelyik súlyos mellékhatását észleli:

- **allergiás reakciók, melyek súlyosak vagy ritkán életveszélyesek lehetnek (ritka).** Az allergiás reakció tünetei lehetnek pl. az arc, az ajkak, a száj vagy a garat feldagadása, amely nyelészavart vagy nehézlégzést okozhat, bőrkiütés, csalánkiütés, a kezek, a lábak vagy a bokák feldagadása. Ezen reakciók közül néhány a Simponi első adása után jelentkezett.
- **súlyos fertőzések (beleértve a tbc-t, a bakteriális fertőzéseket, köztük súlyos vérfertőzódéseket és a tüdőgyulladást, súlyos gombafertőzéseket és egyéb lehetséges fertőzéseket is) (gyakori).** Fertőzésre utaló tünetek lehetnek a láz, a fáradékonyság, a (tartós) köhögés, a nehézlégzés, az influenza-szerű tünetek, a fogyás, az éjszakai izzadás, a hasmenés, a sebek, a fogászati problémák és a vizelet közben jelentkező égő érzés.
- **hepatitisz B-vírus újbóli aktiválódása, ha Ön vírushordozó, illetve ha korábban B-típusú vírus okozta májgyulladás volt (ritka).** A tünetek lehetnek a bőr és a szem sárgás elszíneződése, sötétbarna színű vizelet, jobboldali hasi fájdalom, láz, hányinger, hányás és kifejezett fáradtságérzés.
- **idegrendszeri betegségek, például a szklerózis multiplex (ritka).** Az idegrendszeri betegségek tünetei lehetnek pl. látászavar, a karok vagy lábak gyengesége, bármely testrészen jelentkező zsibbadás vagy bizsergésérzés.
- **nyirokcsomók rosszindulatú daganata (limfóma) (ritka).** A limfóma tünetei lehetnek pl. a nyirokcsomók duzzanata, fogyás vagy láz.
- **szívelégtelenség (ritka).** A szívelégtelenség tünetei lehetnek pl. a nehézlégzés vagy a lábdagadás.
- **az alábbi elnevezésű immunrendszeri betegségek jelei:**
 - **lupusz (ritka).** A tünetek lehetnek pl. az ízületi fájdalom, az orcán vagy a karon megjelenő kiütések, amelyek érzékenyek a napfényre.
 - **szarkoidózis (ritka).** A tünetek lehetnek pl. a tartós köhögés, a légszomj, a mellkasi fájdalom, a láz, a nyirokmirigyek duzzanata, a fogyás, a bőrkiütések és a homályos látás.
- **a kis véretek duzzanata (érgyulladás) (ritka).** A tünetek lehetnek: láz, fejfájás, fogyás, éjszakai izzadás, bőrkiütés, és idegrendszeri problémák mint például zsibbadás vagy bizsergés.
- **bőrrák (nem gyakori).** A bőrrák tünetei lehetnek pl. a bőr küllemének megváltozása vagy bőrkínóvések.
- **vérképzőszervi betegség (gyakori).** A vérképzőszervi betegség tünetei lehetnek pl. a tartós láz, a nagyon könnyen kialakuló véraláfutás vagy vérzés, vagy a nagyfokú sápadtság.
- **a vér rosszindulatú daganata (leukémia) (ritka).** A leukémia tünetei lehetnek: láz, fáradtság, gyakori fertőzések, könnyen kialakuló bőrbevérzés és az éjszakai izzadás.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fenti tünetek közül bármelyiket észleli.

A Simponi-val kapcsolatban a következő, további mellékhatásokat figyelték meg:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 betegnél jelentkeznek):

- felső légúti fertőzések, torokfájás vagy rekedtség, orrfolyás

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkeznek):

- kóros májfunkciós eredmények (a májenzimek szintjének megemelkedése) az orvos által elvégzett vérvizsgálatban
- szédülés
- fejfájás
- zsibbadás vagy bizsergés érzés
- felületi gombafertőzés
- tályog
- baktérium okozta fertőzés (mint pl. a laza kötőszövet gyulladása)
- alacsony vörösvértestszám
- lupuszt kimutató pozitív vérvizsgálati eredmény
- allergiás reakciók
- emésztési zavar
- hasfájás
- hányinger
- influenza
- légcsőhurut
- orrmelléküreg-fertőzés
- ajakherpesz
- magas vérnyomás
- láz
- asztma, légszomj, sípoló légzés
- gyomor és bélrendellenességek, beleértve a gyomor nyálkahártyájának gyulladását és a vastagbélgyulladást, mely lázzal járhat
- fájdalom és fekélyek a szájüregben
- az injekció beadási helyén fellépő reakciók (beleértve a bőrpírt, a bőr megkeményedését, a fájdalmat, a véráláfutást, a viszketést, a bizsergést és az irritációt)
- hajhullás
- bőrkiütés vagy -viszketés
- alvászavar
- depresszió
- gyengeségérzés
- csonttörések
- kellemetlen érzés a mellkasban

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkeznek):

- vesefertőzés
- rosszindulatú daganatok, beleértve a bőrrákot és a nem daganatos eredetű bőrkinövéseket vagy csomókat, beleértve az anyajegyeket
- hólyagos bőrkiütések
- pikkelysömör (beleértve a tenyereket és talpakat érintő és/vagy a hólyagos bőrelváltozásokkal járó is)
- alacsony vérlemezkeszám
- alacsony fehérvérsejtszám
- alacsony vérlemezke, vörös- és fehérvérsejtszám együttes előfordulása
- pajzsmirigy rendellenességek
- emelkedett vércukorszint
- emelkedett koleszterinszint a vérben
- egyensúlyzavarok
- látászavarok
- szívritmuszavar érzése
- a szív ereinek szűkülete
- vérrögök
- kipirulás

- székrekedés
- a tüdő krónikus gyulladással állapota
- gyomorsav visszafolyás (reflux)
- epekövek
- májrendellenességek
- emlő-rendellenességek
- menstruációs rendellenességek

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkeznek):

- a csontvelő vérsejttermelésének elégtelensége
- az ízületek vagy az ízületeket körülvevő szövetek fertőzése
- gyógyulási zavar
- a belső szervekben lévő véregek gyulladása
- fehérvérűség (leukémia)
- melanóma (a bőrrák egy típusa)
- a bőr pikkelyes hámlása
- immunrendszeri betegségek, melyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisokként jelentkeznek)
- a kéz és láb ujjainak elszíneződése és fájdalma
- ízérezésvizsgálatok
- húgyhólyag-rendellenességek
- vese-rendellenességek
- a bőrben lévő véregek gyulladása, ami bőrkiütést eredményez

Ismeretlen gyakorisággal jelentkező mellékhatások:

- Merkel-sejtes karcinóma (a bőrrák egy típusa)
- a vérrák egy, főleg fiatalokat érintő, ritka típusa (hepatoszplenikus T-sejtes limfóma)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Simponi-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő „Felhasználható:” után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőket tartsa a dobozában.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat nem színtelen-halványsárga színű, ha zavaros vagy látható idegen szemcséket tartalmaz.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Simponi?

A készítmény hatóanyaga a golimumab. Egy 0,5 ml-es előretöltött fecskendő 50 mg golimumabot tartalmaz.

Egyéb összetevők: szorbit (E420), L-hisztidin, L-hisztidin-monoklorid-monohidrát, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen a Simponi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Simponi egy egyszer használatos előretöltött fecskendőbe töltött oldatos injekció formájában kerül forgalomba. A Simponi 1 darab előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban, valamint 3 előretöltött fecskendőt (külön-külön dobozban) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Az oldat átlátszó-enyhén opaleszkáló (gyöngyházfényű), színtelen-halványsárga színű, és néhány kisméretű, áttetsző vagy fehér színű fehérjereszecskeket tartalmazhat. Ne alkalmazza a Simponi-t, ha az oldat elszíneződött, zavaros vagy látható idegen szemcséket tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+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 BVBA/SPRL
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 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@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: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.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

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
cllc@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

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

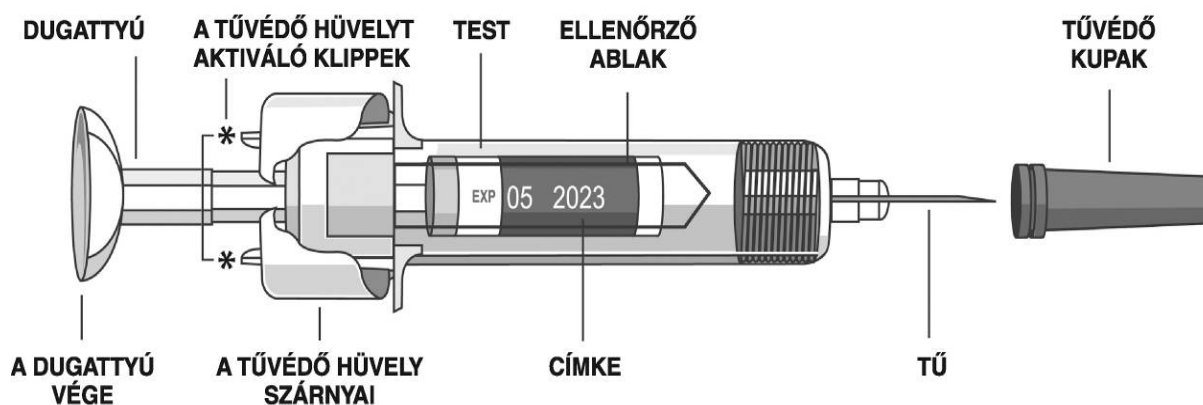
A BEADÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Ha önmagának akarja beadni a Simponi-t, az egészségügyi személyzetnek meg kell tanítania Önt, hogy hogyan készítse el az injekciót és hogyan adja be magának. Amennyiben ilyen oktatásban nem részesült, kérjük, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy gyógyszerészével, hogy beosszák Önt oktatásra.

Beadásra vonatkozó utasítások:

1. Az előretöltött fecskendő használatának előkészítése
2. Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése
3. A gyógyszer beadása
4. Az injekció beadása után

Az alábbi ábra (lásd 1. ábra) azt mutatja, hogy hogyan néz ki egy előretöltött fecskendő.



1. ábra

1. Az előretöltött fecskendő használatának előkészítése

Az előretöltött fecskendőt a fecskendő testénél fogva tartsa!

- Ne a dugattyú fogantyújánál, a dugattyúnál, a tűvédő hüvely szárnyainál vagy a tűvédő kupaknál tartsa.
- Soha ne húzza visszafelé a dugattyút!
- Soha ne rázza az előretöltött fecskendőt!
- Ne vegye le az előretöltött fecskendőről a tűvédő kupakot, amíg ilyen utasítást nem kap.
- Ne érjen hozzá a tűvédő hüvelyt aktiváló klippekhez (az 1. ábrán csillagok * jelzik), nehogy a tűvédő hüvely idő előtt bevonja a tűt.

Ellenőrizze az előretöltött fecskendők számát

Ellenőrizze az előretöltött fecskendőket annak érdekében, hogy megbizonyosodjon arról, hogy:

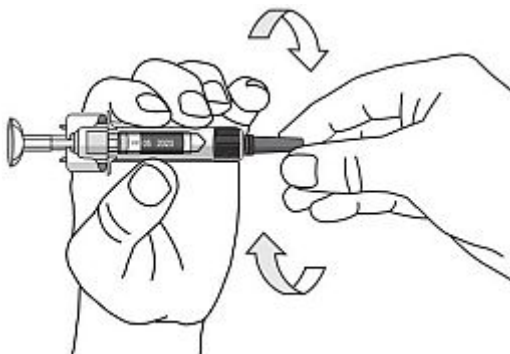
- az előretöltött fecskendők száma és hatáserőssége megfelelő
 - Amennyiben az Ön adagja 50 mg, Ön egy 50 mg-os fecskendőt fog kapni.
 - Amennyiben az Ön adagja 100 mg, Ön két 50 mg-os fecskendőt fog kapni és Önnek két injekciót kell majd saját magának beadnia. Válasszon két különböző helyet, ahova ezeket az injekciókat be fogja adni (pl. egyik injekciót a jobb combba, a másik injekciót a bal combba), s ezeket az injekciókat közvetlenül egymás után adja be.
 - Amennyiben az Ön adagja 200 mg, Ön négy 50 mg-os fecskendőt fog kapni és Önnek négy injekciót kell majd saját magának beadnia. Válasszon különböző helyeket, ahova ezeket az injekciókat be fogja adni, és közvetlenül egymás után adja be őket.

Ellenőrizze a lejáratit időt (lásd 2. ábra)

- Nézze meg az előretöltött fecskendő testén elhelyezkedő ellenőrző ablakon keresztül a címkén lévő lejáratit időt (ezt a „Felhasználható” jelzi), és ellenőrizze le azt.
- Ha nem látja az ellenőrző ablakon keresztül a lejáratit időt, akkor fogja meg az előretöltött fecskendőt a testénél fogva, és addig forgassa körbe a tűvédő kupakot, amíg a lejáratit idő egy vonalba nem kerül az ellenőrző ablakkal.

- A lejárati időt a dobozon is ellenőrizheti.

Ne használja az előretöltött fecskendőt a lejárati időn túl. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik. Kérjük, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez segítségért.



2. ábra

Várjon 30 percet, hogy az előretöltött fecskendő szobahőmérsékletűre melegedhessen

- Az injekció megfelelő beadásához hagyja az előretöltött fecskendőt a dobozból kivéve 30 percig szobahőmérsékleten, úgy, hogy gyermek ne férjen hozzá.

Ne melegítse az előretöltött fecskendőt semmilyen más módszerrel (pl. mikrohullámú sütőben vagy forró vízben).

Addig ne távolítsa el az előretöltött fecskendő tűvédő kupakját, amíg az nem érte el a szobahőmérsékletet.

Készítse elő a többi kelléket

Amíg várakozik, össze tudja szedni a többi kelléket, beleértve az alkoholos törlőkendőt, egy vattacsomót vagy gézt és az éles eszközök gyűjtésére szolgáló tartályt.

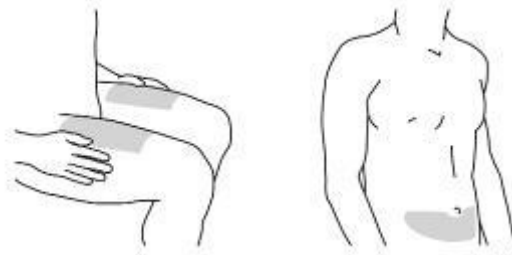
Ellenőrizze a folyadékot az előretöltött fecskendőben

- A testénél fogva tartsa úgy az előretöltött fecskendőt, hogy a tűvédő kupak lefelé mutasson.
- Az ellenőrző ablakon keresztül győződjön meg róla, hogy az előretöltött fecskendőben levő folyadék tiszta vagy kissé opaleszkáló (gyöngyházfényű), és színtelen vagy világossárga. Az oldat felhasználható, amennyiben kis mennyiségben tartalmaz apró áttetsző vagy fehér fehérjeszemcséket.
- Ha nem látja az ellenőrző ablakon keresztül a folyadékot, akkor fogja meg az előretöltött fecskendőt a testénél fogva, és addig forgassa körbe a tűvédő kupakot, amíg a folyadék egy vonalba nem kerül az ellenőrző ablakkal (2. ábra).

Ne használja fel az előretöltött fecskendőt, ha a folyadék elszíneződött, zavaros vagy nagyobb szemcséket tartalmaz. Ha ilyen előfordul, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

2. Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése (lásd 3. ábra)

- Általában a combközép elülső részébe fecskendezze a gyógyszert.
- Választhatja a hasfal köldök alatti részét is, kivéve a közvetlenül a köldök alatti kb. 5 cm-es területet.
- Ne adja be az injekciót olyan területre, ahol a bőr érzékeny, bevértet, piros, hámló, kemény vagy hegek, illetve a bőr megnyúlását jelző világos csíkok (striák) vannak rajta.
- Amennyiben több injekció szükséges egyetlen alkalmazáskor, az injekciókat eltérő testtájakon kell alkalmazni.



3. ábra

Az injekció beadási helyének kiválasztása, ha a gondozó adja be (lásd 4. ábra)

- Ha gondozó adja be az injekciót, akkor a felkarok külső részét is választhatja.
- Ebben az esetben is bármelyik említett hely választható, függetlenül a testfelépítéstől, illetve a testmérettől.



4. ábra

Az injekció beadási helyének előkészítése

- Alaposan mossa meg a kezét szappannal és meleg vízzel.
- Törölje át az injekció beadási helyét alkoholos törlővel.
- Az injekció beadása előtt hagyja bőrét megszáradni. Ne legyezze vagy fújja a letisztított területet.

Az injekció beadása előtt már ne érjen újra ehhez a bőrterülethez.

3. A gyógyszer beadása

Addig ne távolítsa el a tűvédő kupakot, amíg készen nem áll a gyógyszer beadására. A gyógyszert a tűvédő kupak eltávolítása után 5 percen belül be kell adni.

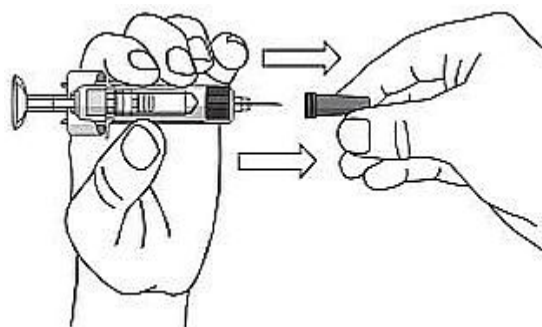
A tűvédő kupak eltávolítása alatt ne érjen a dugattyúhoz!

A tűvédő kupak eltávolítása (5. ábra)

- Ha készen áll az injekció beadására, akkor tartsa az előretöltött fecskendő testét az egyik kezében.
- Egyenesen húzza le a tűvédő kupakot, és az injekció beadása után dobja el! Eközben ne érjen a dugattyúhoz!
- Láthat egy légbuborékot az előretöltött fecskendőben vagy egy csepp folyadékot a tű végén. Ez mindkettő normális jelenség, és nem kell azokat eltávolítani.
- A tűvédő kupak levétele után azonnal adja be az injekciót.

Ne érjen a tűhöz, és a tű se érjen hozzá semmihez!

Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha az a tűvédő kupak levétele után leesett. Ha ilyen előfordul, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.



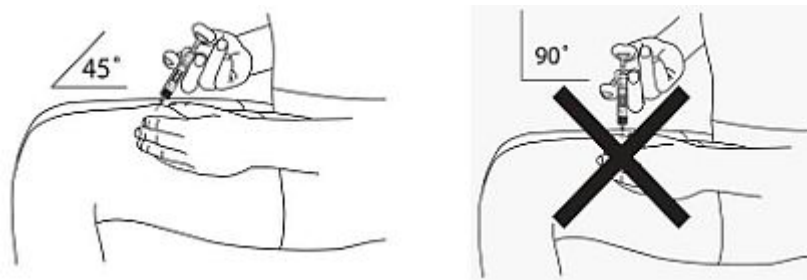
5. ábra

Tartsa az előretöltött fecskendőt beadásra kész helyzetben

- Egyik keze mutató és középső ujja között tartsa meg az előretöltött fecskendő testét, és tegye a hüvelykujját a dugattyú végére, a másik kezével pedig finoman csípje össze az előzőleg megtisztított területen lévő bőrt. Tartsa meg, hogy ne mozogjon. Soha ne húzza visszafelé a dugattyút.

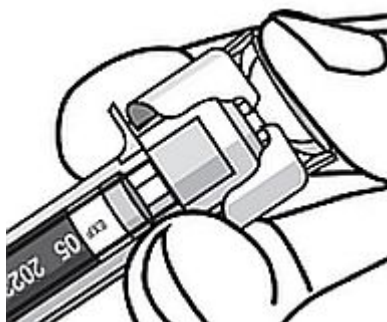
Adja be a gyógyszert

- Tartsa a tűt megközelítőleg 45 fokos szögben a redőbe emelt bőrhöz. Egyetlen gyors mozdulattal szűrje be a tűt teljesen a bőrbe, ameddig csak lehet (lásd 6. ábra).



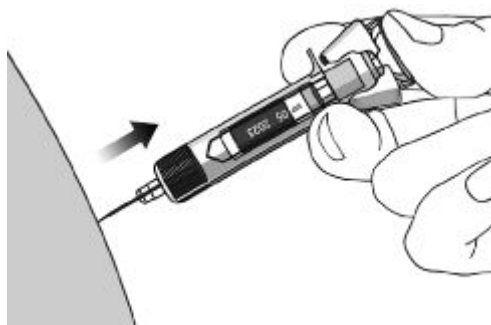
6. ábra

- Nyomja be a dugattyút, amíg a dugattyú vége teljes egészében el nem tűnik a tűvédő hüvely szárnyai között, beadva magának ezzel az egész injekciót (lásd 7. ábra).



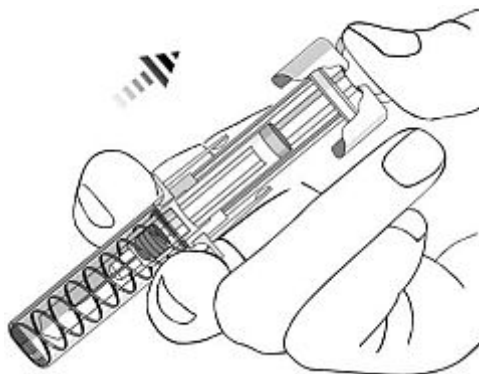
7. ábra

- Amikor a dugattyút teljesen benyomta, ameddig csak lehetett, a dugattyú végét továbbra is nyomva tartva, húzza ki a tűt, és engedje el a bőrt (lásd 8. ábra).



8. ábra

- Lassan vegye el a hüvelykujját a dugattyú végéről, engedje, hogy az üres előretöltött fecskendő elmozdulhasson felfelé, amíg a teljes tűt be nem borítja a tűvédő hüvely, amint azt a 9. ábra mutatja:



9. ábra

4. Az injekció beadása után

Használja a vattacsomót vagy a gézt

- Lehet kis mennyiségű vér vagy folyadék az injekció beadási helyén. Ez természetes jelenség.
 - Nyomja 10 másodpercig a vattacsomót vagy a gézt az injekció beadási helyére.
 - Ha szükséges, egy kisebb ragtapasszal leragaszthatja az injekció beadási helyét.
- Ne dörzsölje a bőrét.

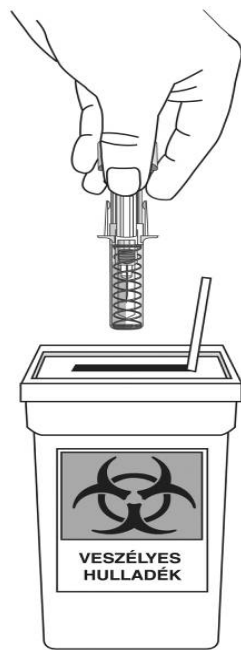
Dobja ki az előretöltött fecskendőt (lásd 10. ábra)

- Azonnal tegye az előretöltött fecskendőt az éles eszközök gyűjtésére szolgáló tartályba. Ügyeljen arra, hogy kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításainak megfelelően dobja ki a tartályt.

Ne próbálja meg visszatenni a tűre a tűvédő kupakot.

Az Ön és mások biztonsága és az Ön egészsége érdekében soha ne használja újra az előretöltött fecskendőt!

Ha úgy gondolja, hogy az injekció beadása közben valami nem megfelelően történt, vagy nem biztos valamiben, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.



10. ábra

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Simponi 100 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban golimumab

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

Kezelőorvosa ún. Betegeknek szóló figyelmeztető kártyát is fog adni Önnek, ami olyan fontos információkat tartalmaz a biztonságos alkalmazással kapcsolatban, amelyekkel tisztában kell lennie a Simponi-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Simponi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Simponi alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Simponi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Simponi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Simponi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Simponi hatóanyaga a golimumab.

A Simponi a „TNF-gátlóknak” nevezett gyógyszercsoportba tartozik. **Felnőtteknél** az alábbi gyulladásos betegségek kezelésében alkalmazzák:

- Reumatoid artritisz (reumás ízületi gyulladás)
- Artritisz pszoriatica (pikkelysömört kísérő ízületi gyulladás)
- Axiális spondiloartritisz, beleértve a spondilitisz ankilopoetikát (a csigolyák összezsugorodásával járó kisízületi gyulladás) és a nem-radiológiai axiális spondiloartritiszt (gerincízületi gyulladás) is
- Koltisz ulceróza (fekélyes vastagbél-gyulladás)

A Simponi a „tumor nekrozis faktor alfa” (TNF- α) nevű fehérje működésének gátlásával hat. A fehérje részt vesz a szervezet gyulladásos folyamataiban, gátlása csökkentheti a szervezetben kialakuló gyulladásokat.

Reumatoid artritisz

A reumatoid artritisz az ízületek gyulladásos betegsége. Ha aktív reumatoid artritiszben szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, rendelhetnek Önnek Simponi-t, amit egy másik gyógyszerrel, a metotrexáttal kombinálva fog kapni, hogy:

- javuljanak a betegsége okozta panaszok és tünetek,
- lelassuljon csontjainak és ízületeinek károsodása,
- javuljon a mozgáskészsége.

Artritisz pszoriatika

Az artritisz pszoriatika az ízületek gyulladós betegsége, amelyet rendszerint a bőr gyulladós betegsége, a pikkelysömör kísér. Ha aktív artritisz pszoriatikában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, rendelhetnek Önnek Simponi-t, hogy:

- javuljanak a betegsége okozta panaszok és tünetek,
- lelassuljon csontjainak és ízületeinek károsodása,
- javuljon a mozgáskészsége.

Spondilítisz ankilopoetika és nem-radiológiai axiális spondiloartritisz

A spondilítisz ankilopoetika és a nem-radiológiai axiális spondiloartritisz a gerinc gyulladós betegségei. Ha spondilítisz ankilopoetikában vagy nem-radiológiai axiális spondiloartritiszben szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, rendelhetnek Önnek Simponi-t, hogy:

- javuljanak a betegsége okozta panaszok és tünetek,
- javuljon a mozgáskészsége.

Kolitisz ulceróza

A kolitisz ulceróza egy gyulladós bélbetegség. Ha Ön kolitisz ulcerózában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, betegsége kezelése érdekében rendelhetnek Önnek Simponi-t.

2. Tudnivalók a Simponi alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Simponi-t:

- ha allergiás (túlérzékeny) a golimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha tuberkulózisban (gümőkór, tbc) vagy más, súlyos fertőző betegségben szenved.
- ha közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved.

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek valamelyike igaz-e Önre, a Simponi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Simponi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Fertőzések

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél fertőzésre utaló jelek lépnek fel a Simponi-kezelés alatt vagy azt követően. Fertőzésre utaló tünetek a láz, a köhögés, a nehézlégzés, az influenza-szerű tünetek, a hasmenés, a sebek, a fogászati problémák vagy a vizelet közben jelentkező égő érzés.

- A Simponi-kezelés alatt Ön könnyebben kaphat fertőzéseket.
- A fertőzések gyorsabb lefolyásúak és súlyosabbak lehetnek. Emellett néhány korábbi fertőzés újra megjelenhet.

Tuberkulózis (tbc)

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha a kezelés alatt vagy azt követően Önnél a tbc tünetei jelentkeznek. A tbc tünetei közé tartozik a tartósan fennálló köhögés, a fogyás, a fáradékonyság, a láz vagy az éjszakai izzadás.

- A Simponi-val kezelték között, ritkán még tbc-elleni gyógyszerekkel kezelt betegek között is tbc-s esetek megjelenését jelentették. Kezelőorvosa ki fogja Önt vizsgálni, hogy van-e tbc-je. A vizsgálatokat kezelőorvosa feljegyzi a Betegeknek szóló figyelmeztető kártyára.
- Nagyon fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha valaha tbc-ben szenvedett, vagy közeli kapcsolatba került valakivel, aki tbc-ben szenved(ett).

- Amennyiben kezelőorvosa úgy gondolja, hogy Önnél fennáll a tbc kockázata, a Simponi-kezelés megkezdése előtt tbc-elleni gyógyszereket kaphat.

Hepatitisz B vírus (HBV)

- Tájékoztassa kezelőorvosát a Simponi-kezelés megkezdése előtt, ha Ön a májgyulladást okozó B-típusú vírus hordozója, illetve korábban B-típusú vírus okozta májgyulladása volt!
- Közölje kezelőorvosával, ha úgy véli, veszélyezteti Önt az, hogy elkapja a B-típusú vírust!
- Kezelőorvosának vizsgálnia kell, hogy Ön fertőzött-e HBV-vel.
- A TNF-gátló-kezelés (beleértve a Simponi-t is) a HBV ismételt aktiválódását eredményezheti a vírust hordozó betegekben, ami néhány esetben életveszélyes is lehet.

Invazív gombafertőzések

Amennyiben olyan területen élt vagy járt, ahol a tüdőt vagy a szervezet egyéb részeit érintő, bizonyos gombafélék által okozott fertőzések (hisztoplazmózis, kokciidioidomikózis vagy blasztomikózis) gyakoriak, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát. Kérdezze meg kezelőorvosát, ha nem biztos benne, hogy azon területen, ahol élt vagy járt, gyakoriak-e ezek a fertőzések.

Rosszindulatú daganat és limfóma

A Simponi alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél valaha limfómát (a vérképzőszervi rosszindulatú daganatok egyik típusa) vagy bármilyen más rosszindulatú daganatot diagnosztizáltak.

- A Simponi vagy más TNF-gátlók alkalmazásakor megnőhet a limfóma vagy más rosszindulatú daganat kialakulásának kockázata.
- Az olyan súlyos reumatoid artritiszben vagy más gyulladással járó betegségben szenvedő betegeknél, akiknek a betegsége már régóta tart, az átlagnál nagyobb lehet a limfóma kialakulásának kockázata.
- TNF-gátló kezelésben részesült gyermekek és serdülők között előfordultak rosszindulatú daganatos esetek, köztük ritka típusúak is, melyek némelyike halállal végződött.
- Ritka esetekben egy speciális és súlyos típusú limfóma, az úgynevezett hepatoszplenikus T-sejtes limfóma volt megfigyelhető egyéb típusú TNF-gátlókat szedő betegeknél. Ezen betegek többsége serdülőkorú illetve fiatal felnőtt férfi volt. E ráktípus általában halállal végződött. Majdnem minden ilyen esetben a betegek egyidejűleg azatioprin vagy 6-merkaptopurin nevű gyógyszert is szedtek. Szóljon kezelőorvosának, amennyiben Ön azatioprint vagy 6-merkaptopurint szed a Simponi-kezelés alatt.
- Súlyos, tartós asztmában vagy krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő betegeknél, illetve erős dohányosoknál a rosszindulatú daganat kialakulásának kockázata nagyobb lehet Simponi-kezelés esetén. Amennyiben Ön súlyos, tartós asztmában, ill. COPD-ben szenved, vagy erős dohányos, meg kell beszélnie kezelőorvosával, hogy a TNF-gátló kezelés megfelelő-e az Ön számára.
- Néhány golumumabbal kezelt betegnél a bőr rák bizonyos fajtái alakultak ki. Ha a bőr kinézetét illetően bármilyen változás lép fel vagy bőrkinövést tapasztal a terápia alatt vagy után, tájékoztassa kezelőorvosát.

Szívelégtelenség

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél a szívelégtelenség új tünetei jelentkeznek, vagy a tünetei rosszabbodnak. A szívelégtelenség tünetei közé tartozik a nehézlégzés vagy a lábdagadás.

- Újonnan kialakuló vértolulással (pangással) szívelégtelenségről, illetve annak rosszabbodásáról is beszámoltak a Simponi-t is tartalmazó TNF-gátló kezelés kapcsán. Ezek közül a betegek közül néhányan meghaltak.
- Amennyiben Ön enyhe fokú szívelégtelenségben szenved, és Simponi-kezelésben részesül, kezelőorvosának szorosan követnie kell az Ön állapotát.

Idegrendszeri betegségek

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha Önnél valaha demielinizációs kórképet (így pl. szklerózis multiplexet) diagnosztizáltak, vagy annak tüneteit észlelte. A tünetek közé tartozik a látászavar, a

karok vagy lábak gyengesége, valamint bármely testrészének zsibbadása vagy bizsergése. Kezelőorvosa eldönti, hogy kaphat-e Simponi-t.

Műtétek vagy fogászati beavatkozások

- Beszélje meg kezelőorvosával, ha bármilyen műtét vagy fogászati beavatkozás előtt áll.
- A beavatkozást végző sebészt vagy fogorvost tájékoztassa arról, hogy Simponi-kezelés alatt áll, és mutassa meg a Betegeknek szóló figyelmeztető kártyát.

Autoimmun betegség

Mondja el kezelőorvosának, ha Önnél a lupusznak nevezett betegség tünetei jelentkeznek. A tünetek közé tartozik a tartós kiütés, a láz, az ízületi fájdalmak és a fáradékonyság.

- A TNF-gátlóval kezelt személyeknél ritkán lupusz alakult ki.

Vérbetegség

Egyes betegeknél nem termelődik elegendő abból a vérsejtből, amelyik segíti a szervezetet a fertőzések leküzdésében, vagy amelyik segít elállítani a vézést. Amennyiben láza nem akar múlni, nagyon könnyen alakul ki Önnél véraláfutás vagy vérzés, vagy nagyon sápadtnak néz ki, azonnal hívja kezelőorvosát. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a kezelést.

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek bármelyike igaz-e Önre, a Simponi-kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Védőoltások

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha védőoltást kapott, vagy Önnek védőoltás adása esedékes.

- A Simponi-kezelés alatt bizonyos (élő kórokozókat tartalmazó) oltóanyagokat nem kaphat.
- Bizonyos védőoltások fertőzéseket okozhatnak. Ha Ön a terhessége alatt Simponi-t kapott, akkor a terhessége alatt kapott utolsó adagot követő legfeljebb körülbelül 6 hónapon keresztül csecsemőjénél nagyobb az ilyen jellegű fertőzés kialakulásának kockázata. Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője orvosait és más egészségügyi szakembereket arról, hogy a terhessége alatt Ön Simponi-t kapott, hogy eldönthessék, csecsemője mikor kaphat bármilyen védőoltást.

Terápiás alkalmazású fertőző ágensek

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön mostanában kapott, vagy elő van jegyezve terápiás alkalmazású fertőző ágenssel történő kezelésre (mint pl. a hólyagrák kezelésére alkalmazott hólyagtöltés BCG-vel).

Allergiás reakciók

Haladéktalanul közölje kezelőorvosával, amennyiben Simponi-kezelését követően allergiás reakciók tünetei lépnek fel Önnél. Az allergiás reakciók közé tartozhat az arc, az ajkak, a szájüreg, a torok duzzanata, mely nyelési vagy légzési nehézséget okozhat, a bőrkiütés, a csalánkiütés, a kéz-, láb- vagy bokaduzzanat.

- E reakciók némelyike súlyos, illetve ritkán életveszélyes is lehet.
- E reakciók némelyike a Simponi első adagja után lépett fel.

Gyermekek és serdülők

A 100 mg-os Simponi alkalmazása nem ajánlott gyermekeknél és serdülőknél (18 év alatt).

Egyéb gyógyszerek és a Simponi

- Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a reumatoid artrítisz, artrítisz pszoriatika, spondilítisz ankilopoetika, nem radiológiai axiális spondiloartrítisz vagy kolitisz ulceróza kezelésére használt egyéb gyógyszereit is.
- Ne alkalmazza a Simponi-t anakinra vagy abatacept hatóanyagú gyógyszerekkel együtt. Ezeket a gyógyszereket reumás betegségek kezelésére használják.
- Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, amennyiben bármilyen más, az immunrendszert befolyásoló gyógyszereket szed.
- Bizonyos (élő kórokozót tartalmazó) védőoltásokat Simponi-kezelés alatt nem kaphat!

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek bármelyike igaz-e Önre, a Simponi-kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt elkezd alkalmazni a Simponi-t, beszélje meg kezelőorvosával, ha:

- Ön terhes vagy a Simponi-kezelés ideje alatt szeretne teherbe esni. A gyógyszer terhes nőkre kifejtett hatása nem ismert. A Simponi alkalmazása terhes nőknél nem ajánlott. Ha Simponi-kezelésben részesül, a kezelés alatt és az utolsó Simponi-injekció alkalmazását követően legalább 6 hónapig megfelelő fogamzásgátló módszerrel kell védekeznie a teherbeesés ellen.
- Az utolsó Simponi-kezelés után legalább 6 hónapnak kell eltelnie a szoptatás megkezdése előtt. Amennyiben Simponi-t fog kapni, abba kell hagynia a szoptatást.
- Ha Ön terhessége alatt Simponi-t kapott, akkor a csecsemője nagyobb fertőzésveszélynek lehet kitéve. Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője orvosait és más egészségügyi szakembereket az Ön Simponi-kezeléséről, mielőtt gyermeke bármilyen védőoltást kap (további információért lásd Védőoltások).

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Simponi minimális mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Simponi beadását követően szédülés jelentkezhet. Amennyiben ez bekövetkezik, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

A Simponi latexet és szorbitot tartalmaz

Latex-érzékenység

Az előretöltött injekciós toll egyik része, a tűvédő kupak latexet tartalmaz. Mivel a latex súlyos allergiás reakciót okozhat, ha Ön vagy ápolója allergiás a latexre, beszéljen kezelőorvosával a Simponi alkalmazása előtt.

Szorbit-intolerancia

A Simponi szorbitot (E420) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell alkalmazni a Simponi-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Simponi-t kell beadni?

Reumatoid artritisz, pszoriázisos artritisz és axiális spondiloartritisz, beleértve a spondilítisz ankilopoetikát és a nem-radiológiai axiális spondiloartritiszt is:

- Az ajánlott adag 50 mg havi egy alkalommal, minden hónapban ugyanazon a napon.
- A negyedik adag beadása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa eldönti majd, hogy folytatnia kell-e a Simponi-kezelést.
 - Amennyiben testtömege meghaladja a 100 kg-ot, az adag 100 mg-ra emelhető (1 előretöltött injekciós toll tartalma) havi egy alkalommal, minden hónapban ugyanazon a napon.

Kolitisz ulceróza

- Az alábbi táblázat mutatja, hogy Önnek általában hogyan kell majd ezt a gyógyszert alkalmaznia.

Kezdő kezelés	200 mg-os kezdő adag (2 db előretöltött injekciós toll tartalma), ezt követően 100 mg (1 db előretöltött injekciós toll tartalma) 2 héttel később.
Fenntartó kezelés	<ul style="list-style-type: none"> • 80 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek 50 mg (az 50 mg-os előretöltött injekciós tollat vagy fecskendőt kell használni ennek az adagnak a beadásához) az utolsó kezelés után 4 héttel, s ezt követően minden 4. héten. • 80 kg, vagy ennél nagyobb testtömegű betegeknek 100 mg (1 db előretöltött injekciós toll tartalma) az utolsó kezelés után 4 héttel, s ezt követően minden 4. héten.

Hogyan kell beadni a Simponi-t?

- A Simponi-t a bőr alá kell befecskendezni (szubkután beadás).
- Kezdetben kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adhatja be a Simponi-t. Mindazonáltal Ön és kezelőorvosa ezt követően eldönthetik, hogy beadhatja-e saját magának a Simponi-t. Ebben az esetben oktatásban részesül, hogy hogyan adja be magának a Simponi injekciót.

Beszéljen kezelőorvosával, amennyiben bármilyen kérdése merül fel az öninjekciózással kapcsolatban. A részletes útmutatót a betegtájékoztató végén találja meg, „A beadásra vonatkozó utasítások” részben.

Ha az előírtnál több Simponi-t alkalmazott

Ha több Simponi-t adott be, vagy többet kapott, mint amennyi szükséges (egy alkalommal túl sokat adott be, vagy túl gyakran adta be), azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Mindig vigye magával a gyógyszer dobozát, még akkor is, ha üres, illetve ezt a betegtájékoztatót is.

Ha elfelejtette alkalmazni a Simponi-t

Ha a tervezett napon elfelejti beadni a Simponi-t, adja be a kihagyott adagot, amint eszébe jut.

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Mikor adja be a következő adagot:

- Ha kevesebb mint 2 hetet késett, adja be a kihagyott adagot, amint eszébe jut, és tartsa magát az eredeti beadási időpontokhoz.
- Ha a késés meghaladja a 2 hetet, adja be a kihagyott adagot, amint eszébe jut, és kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, hogy mikor adja be a következő adagot.

Ha nem biztos benne, hogy mit kell tennie, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha idő előtt abbahagyja a Simponi alkalmazását

Amennyiben azon gondolkodik, hogy abbahagyja a Simponi alkalmazását, először beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Néhány betegnél a mellékhatások súlyosak lehetnek, és kezelést igényelhetnek. Bizonyos mellékhatások előfordulásának veszélye a 100 mg-os adag esetében nagyobb, mint az 50 mg-os adag esetén. A mellékhatások akár hónapokkal az utolsó injekció beadását követően is jelentkezhetnek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak közül a Simponi bármelyik súlyos mellékhatását észleli:

- **allergiás reakciók, melyek súlyosak vagy ritkán életveszélyesek lehetnek (ritka).** Az allergiás reakció tünetei lehetnek pl. az arc, az ajkak, a száj vagy a garat feldagadása, amely nyelészavart vagy nehézlégzést okozhat, bőrkiütés, csalánkiütés, a kezek, a lábak vagy a bokák feldagadása. Ezen reakciók közül néhány a Simponi első adása után jelentkezett.
- **súlyos fertőzések (beleértve a tbc-t, a bakteriális fertőzéseket, köztük súlyos vérfertőzódéseket és a tüdőgyulladást, súlyos gombafertőzéseket és egyéb lehetséges fertőzéseket is) (gyakori).** Fertőzésre utaló tünetek lehetnek a láz, a fáradékonyság, a (tartós) köhögés, a nehézlégzés, az influenza-szerű tünetek, a fogyás, az éjszakai izzadás, a hasmenés, a sebek, a fogászati problémák és a vizelet közben jelentkező égő érzés.
- **hepatitisz B-vírus újbóli aktiválódása, ha Ön vírushordozó, illetve ha korábban B-típusú vírus okozta májgyulladás volt (ritka).** A tünetek lehetnek a bőr és a szem sárgás elszíneződése, sötétbarna színű vizelet, jobboldali hasi fájdalom, láz, hányinger, hányás és kifejezett fáradtságérzés.
- **idegrendszeri betegségek, például a szklerózis multiplex (ritka).** Az idegrendszeri betegségek tünetei lehetnek pl. látászavar, a karok vagy lábak gyengesége, bármely testrészen jelentkező zsibbadás vagy bizsergésérzés.
- **nyirokcsomók rosszindulatú daganata (limfóma) (ritka).** A limfóma tünetei lehetnek pl. a nyirokcsomók duzzanata, fogyás vagy láz.
- **szívelégtelenség (ritka).** A szívelégtelenség tünetei lehetnek pl. a nehézlégzés vagy a lábdagadás.
- **az alábbi elnevezésű immunrendszeri betegségek jelei:**
 - **lupusz (ritka).** A tünetek lehetnek pl. az ízületi fájdalom, az orcán vagy a karon megjelenő kiütések, amelyek érzékenyek a napfényre.
 - **szarkoidózis (ritka).** A tünetek lehetnek pl. a tartós köhögés, a légszomj, a mellkasi fájdalom, a láz, a nyirokmirigyek duzzanata, a fogyás, a bőrkiütések és a homályos látás.
- **a kis véredek duzzanata (érgyulladás) (ritka).** A tünetek lehetnek: láz, fejfájás, fogyás, éjszakai izzadás, bőrkiütés, és idegrendszeri problémák mint például zsibbadás vagy bizsergés.
- **bőrrák (nem gyakori).** A bőrrák tünetei lehetnek pl. a bőr küllemének megváltozása vagy bőrkinövések.
- **vérképzőszervi betegség (gyakori).** A vérképzőszervi betegség tünetei lehetnek pl. a tartós láz, a nagyon könnyen kialakuló véraláfutás vagy vérzés, vagy a nagyfokú sápadtság.
- **a vér rosszindulatú daganata (leukémia) (ritka).** A leukémia tünetei lehetnek: láz, fáradtság, gyakori fertőzések, könnyen kialakuló bőrbevérzés és az éjszakai izzadás.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fenti tünetek közül bármelyiket észleli.

A Simponi-val kapcsolatban a következő, további mellékhatásokat figyelték meg:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 betegnél jelentkeznek):

- felső légúti fertőzések, torokfájás vagy rekedtség, orrfolyás

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkeznek):

- kóros májfunkciós eredmények (a májenzimek szintjének megemelkedése) az orvos által elvégzett vérvizsgálatban
- szédülés
- fejfájás
- zsibbadás vagy bizsergés érzés
- felületi gombafertőzés
- tályog
- baktérium okozta fertőzés (mint pl. a laza kötőszövet gyulladása)
- alacsony vörösvértestszám
- lupuszt kimutató pozitív vérvizsgálati eredmény
- allergiás reakciók
- emésztési zavar
- hasfájás
- hányinger
- influenza

- légcsőhurut
- orrmelléküreg-fertőzés
- ajakherpesz
- magas vérnyomás
- láz
- asztma, légszomj, sípoló légzés
- gyomor és bélrendellenességek, beleértve a gyomor nyálkahártyájának gyulladását és a vastagbélgyulladást, mely lázzal járhat
- fájdalom és fekélyek a szájüregben
- az injekció beadási helyén fellépő reakciók (beleértve a bőrpírt, a bőr megkeményedését, a fájdalmat, a véraláfutást, a viszketést, a bizsergést és az irritációt)
- hajhullás
- bőrkiütés vagy -viszketés
- alvászavar
- depresszió
- gyengeségérzés
- csonttörések
- kellemetlen érzés a mellkasban

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezik):

- vesefertőzés
- rosszindulatú daganatok, beleértve a bőrrákot és a nem daganatos eredetű bőrkinövéseket vagy csomókat, beleértve az anyajegyeket
- hólyagos bőrkiütések
- pikkelysömör (beleértve a tenyereket és talpakat érintő és/vagy a hólyagos bőrelváltozásokkal járó is)
- alacsony vérlemezkeszám
- alacsony fehérvérsejtszám
- alacsony vérlemezke, vörös- és fehérvérsejtszám együttes előfordulása
- pajzsmirigy rendellenességek
- emelkedett vércukorszint
- emelkedett koleszterinszint a vérben
- egyensúlyzavarok
- látászavarok
- szívritmuszavar érzése
- a szív ereinek szűkülete
- vérrögök
- kipirulás
- székrekedés
- a tüdő krónikus gyulladós állapota
- gyomorsav visszafolyás (reflux)
- epekövek
- májrendellenességek
- emlő-rendellenességek
- menstruációs rendellenességek

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezik):

- a csontvelő vérsajttermelésének elégtelensége
- az ízületek vagy az ízületeket körülvevő szövetek fertőzése
- gyógyulási zavar
- a belső szervekben lévő vérerek gyulladása
- fehérvérűség (leukémia)
- melanóma (a bőrrák egy típusa)
- a bőr pikkelyes hámlása

- immunrendszeri betegségek, melyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisként jelentkeznek)
- a kéz és láb ujjainak elszíneződése és fájdalma
- ízérvészavarok
- húgyhólyag-rendellenességek
- vese-rendellenességek
- a bőrben lévő véregek gyulladása, ami bőrküütést eredményez

Ismeretlen gyakorisággal jelentkező mellékhatások:

- Merkel-sejtes karcinóma (a bőrrák egy típusa)
- a vérrák egy, főleg fiatalokat érintő, ritka típusa (hepatoszplenikus T-sejtes limfóma)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Simponi-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő „Felhasználható:” után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat nem színtelen-halványsárga színű, ha zavaros vagy látható idegen szemcséket tartalmaz.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Simponi?

A készítmény hatóanyaga a golimumab. Egy 1 ml-es előretöltött injekciós toll 100 mg golimumabot tartalmaz.

Egyéb összetevők: szorbit (E420), L-hisztidin, L-hisztidin-monoklorid-monohidrát, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen a Simponi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Simponi egy egyszer használatos előretöltött injekciós tollba töltött oldatos injekció formájában kerül forgalomba. A Simponi 1 darab előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagolásban, valamint 3 előretöltött injekciós tollat (külön-külön dobozban) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszereelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Az oldat átlátszó-enyhén opaleszkáló (gyöngyházfényű), színtelen-halványsárga színű, és néhány kisméretű, áttetsző vagy fehér színű fehérjereszecskeket tartalmazhat. Ne alkalmazza a Simponi-t, ha az oldat elszíneződött, zavaros vagy látható idegen szemcséket tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+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 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.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

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
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 BV
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
msd-medizin@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
clie@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@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: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.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

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

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

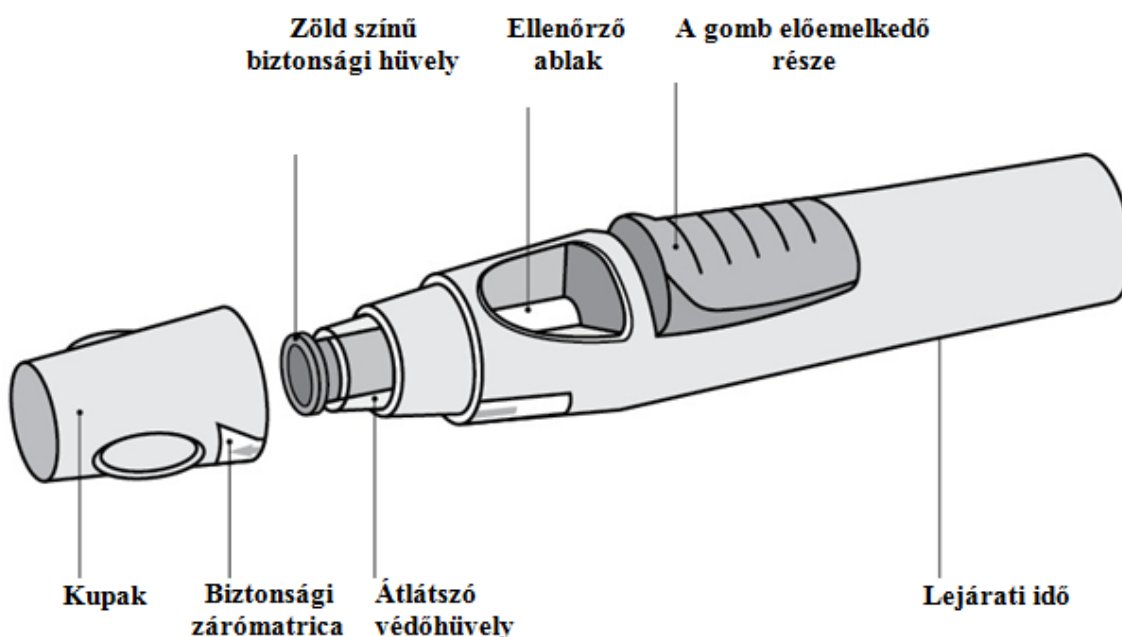
A BEADÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Ha önmagának akarja beadni a Simponi-t, az egészségügyi személyzetnek meg kell tanítania Önt, hogy hogyan készítse el az injekciót és hogyan adja be magának. Amennyiben ilyen oktatásban nem részesült, kérjük, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy gyógyszerészével, hogy beosszák Önt oktatásra.

Beadásra vonatkozó utasítások:

1. Az előretöltött injekciós toll használatának előkészítése
2. Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése
3. A gyógyszer beadása
4. Az injekció beadása után

Az alábbi ábra (lásd 1. ábra) azt mutatja, hogy hogyan néz ki egy „SmartJect” előretöltött injekciós toll.



1. ábra

1. Az előretöltött injekciós toll használatának előkészítése

- Soha ne rázza fel az előretöltött injekciós tollat!
- Csak közvetlenül az injekció beadása előtt távolítsa el a kupakot az előretöltött injekciós tollról!

Ellenőrizze az előretöltött injekciós tollak számát

Ellenőrizze az előretöltött injekciós tollakat annak érdekében, hogy megbizonyosodjon

- az előretöltött injekciós tollak darabszámának és hatáserősségének helyességéről
 - Amennyiben az Ön adagja 100 mg, Ön egy 100 mg-os előretöltött injekciós tollat kap.
 - Amennyiben az Ön adagja 200 mg, Ön két 100 mg-os tollat fog kapni és Önnek két injekciót kell majd saját magának beadnia. Válasszon különböző helyeket, ahova ezeket az injekciókat be fogja adni, és közvetlenül egymás után adja be őket.

Ellenőrizze a lejárati időt

- Ellenőrizze a lejárati időt az előretöltött injekciós tollon (ezt a „Felhasználható” jelzi).
- A lejárati időt a dobozon is ellenőrizheti.
- Ne használja az előretöltött injekciós tollat a lejárati időn túl. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik. Kérjük, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez segítségért.

Ellenőrizze a biztonsági zárómatricát

- Ellenőrizze az előretöltött injekciós toll kupakja körül lévő biztonsági zárómatricát.
- Ne használja az előretöltött injekciós tollat, ha a zárómatrica sérült. Kérjük, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Várjon 30 percet, hogy az előretöltött injekciós toll szobahőmérsékletűre melegedhessen

- Az injekció megfelelő beadásához hagyja az előretöltött injekciós tollat a dobozból kivéve 30 percig szobahőmérsékleten, úgy, hogy gyermek ne férjen hozzá.
- Ne melegítse az előretöltött injekciós tollat semmilyen más módszerrel (pl. mikrohullámú sütőben vagy forró vízben).
- Addig ne távolítsa el az előretöltött injekciós toll kupakját, amíg az nem érte el a szobahőmérsékletet.

Készítse elő a többi kelléket

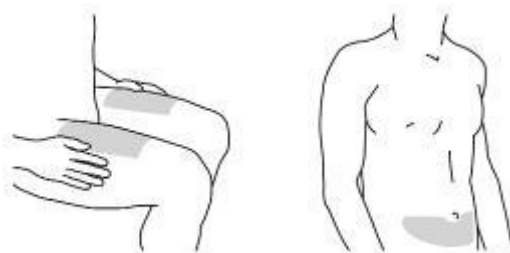
- Amíg várakozik, össze tudja szedni a többi kelléket, beleértve az alkoholos törlőkendőt, egy vattacsomót vagy gézt és az éles eszközök gyűjtésére szolgáló tartályt.

Ellenőrizze a folyadékot az előretöltött injekciós tollban

- Az ellenőrző ablakon keresztül győződjön meg róla, hogy az előretöltött injekciós tollban levő folyadék tiszta vagy kissé opaleszkáló (gyöngyházfényű), és színtelen vagy világossárga. Az oldat felhasználható, amennyiben kis mennyiségben tartalmaz apró áttetsző vagy fehér fehérjeszemcséket.
- Egy légbuborékot is látni fog, ami normális jelenség.
- Ne használja fel az előretöltött injekciós tollat, ha a folyadék elszíneződött, zavaros vagy nagyobb szemcséket tartalmaz. Ha ilyen előfordul, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

2. Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése (lásd 2. ábra)

- Általában a combközép elülső részébe fecskendezze a gyógyszert.
- Választhatja a hasfal köldök alatti részét is, kivéve a közvetlenül a köldök alatti kb. 5 cm-es területet.
- Ne adja be az injekciót olyan területre, ahol a bőr érzékeny, bevértet, piros, hámló, kemény vagy hegek, illetve a bőr megnyúlását jelző világos csíkok (striák) vannak rajta.
- Amennyiben több injekció szükséges egyetlen alkalmazáskor, az injekciókat eltérő testtájakon kell alkalmazni.



2. ábra

Az injekció beadási helyének kiválasztása, ha nem saját magának adja be az injekciót, hanem a gondozó adja be (lásd 3. ábra)

- Ha gondozó adja be az injekciót, akkor a felkar külső részét is választhatja.
- Ebben az esetben is bármelyik említett hely választható, függetlenül a testfelépítéstől, illetve a testmérettől.



3. ábra

Az injekció beadási helyének előkészítése

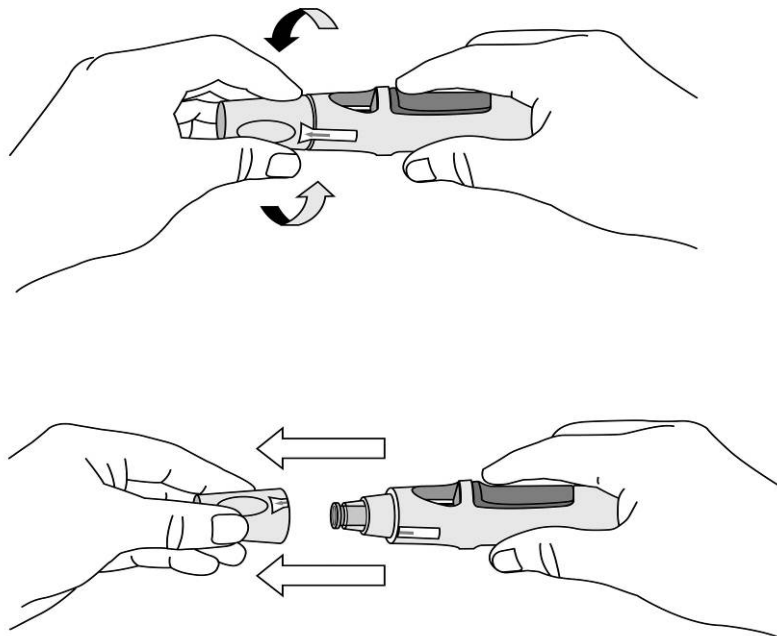
- Alaposan mossa meg a kezét szappannal és meleg vízzel.
- Törölje át az injekció beadási helyét alkoholos törlővel.
- Az injekció beadása előtt hagyja bőrét megszáradni. Ne legyezze vagy fújja a letisztított területet.
- Az injekció beadása előtt már ne érjen újra ehhez a bőrtülethez.

3. A gyógyszer beadása

- Addig ne távolítsa el a kupakot, amíg készen nem áll a gyógyszer beadására.
- A gyógyszert a kupak eltávolítása után 5 percen belül be kell adni.

A kupak eltávolítása (4. ábra)

- Ha készen áll az injekció beadására, csavarja el kissé a kupakot, hogy megtörje a biztonsági zárómatricát.
- Húzza le a kupakot, és az injekció beadása után dobja el!
- Ne tegye vissza a kupakot, mivel ez károsíthatja az előretöltött injekciós toll belsejében levő tűt.
- Ne használja az előretöltött injekciós tollat, ha az a kupak levétele után leesett. Ha ilyen előfordul, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

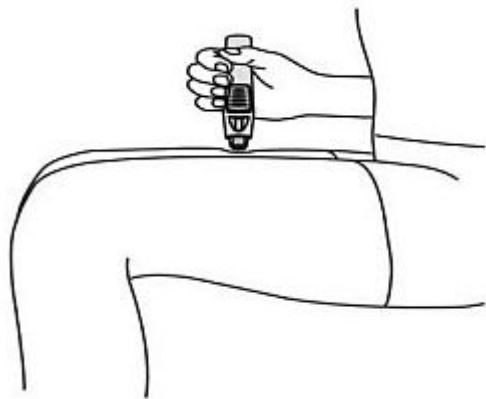


4. ábra

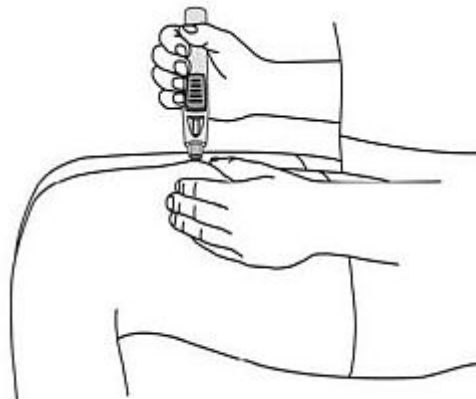
Nyomja az előretöltött injekciós tollat erősen a bőrhöz (lásd 5. és 6. ábra)

- Tartsa az előretöltött injekciós tollat kényelmesen a kezében. Még **NE NYOMJA MEG** a gombot!

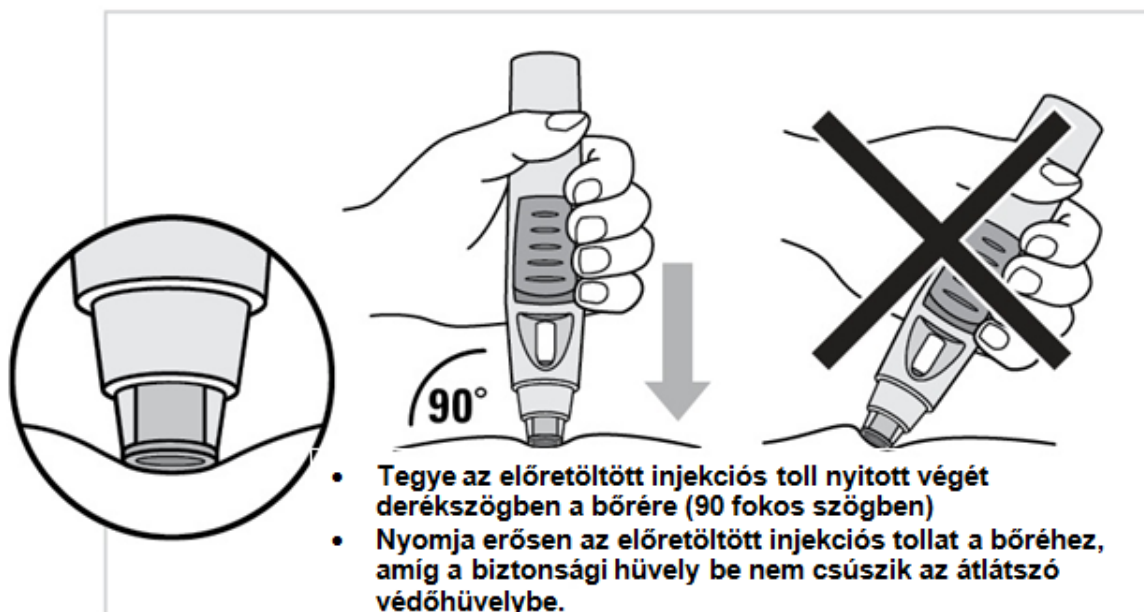
- Két beadási módszer közül választhat. A bőr összecsapése nélküli beadás javasolt (5.a ábra). Azonban választhatja azt is, hogy összecsapja a bőrt az injekció beadási helyén, így a beadás helye keményebbé válik (5.b ábra).
- A gomb megnyomása nélkül, derékszögben (90-fokban) nyomja erősen az előretöltött injekciós toll nyitott végét a bőrhöz, amíg a biztonsági hüvely be nem csúszik az átlátszó védőhüvelybe (lásd 6. ábra).



5.a ábra



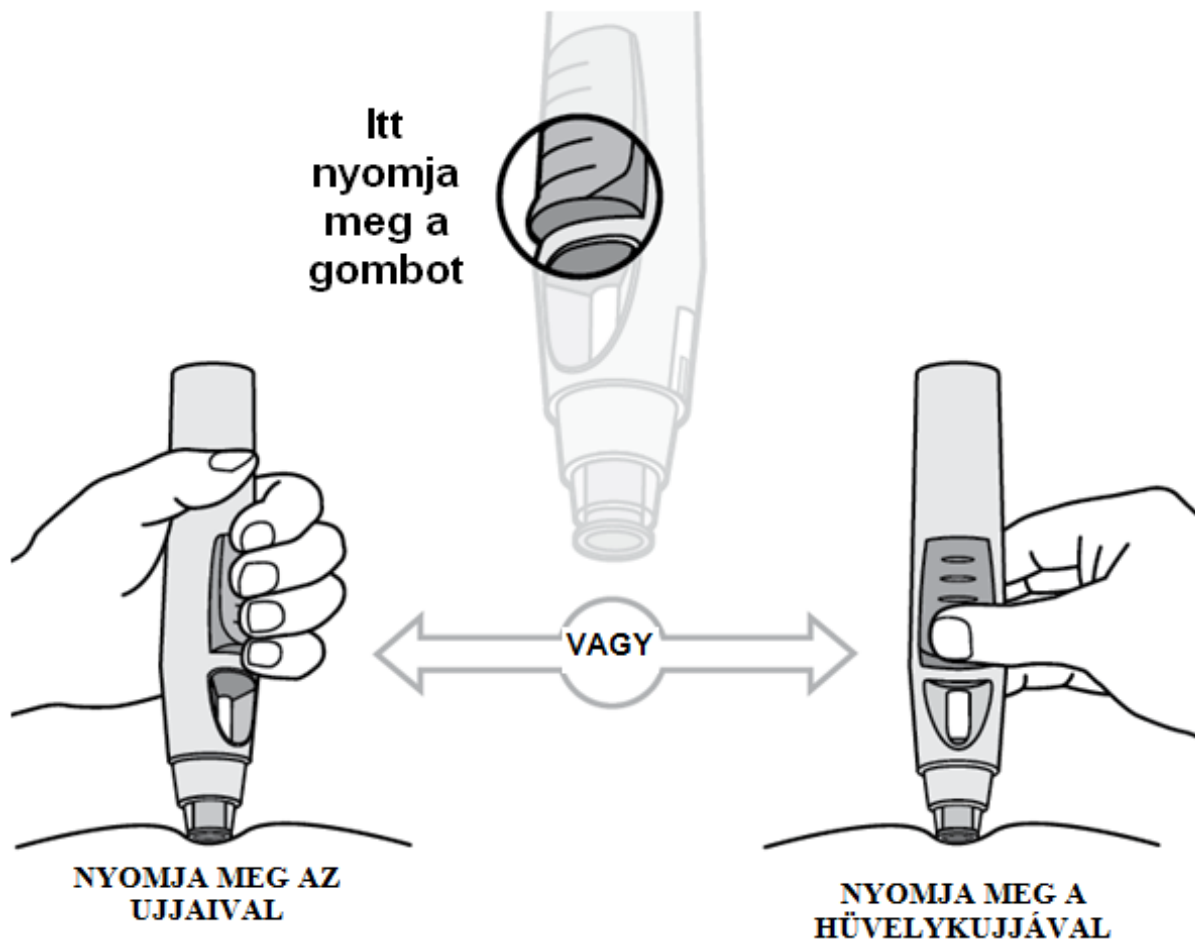
5.b ábra



6. ábra

Nyomja meg a gombot a befecskendezéshez (lásd 7. ábra)

- Folyamatosan szorítsa erősen a bőrhöz az előretöltött injekciós tollat, és nyomja meg a gomb kiemelkedő részét az ujjával vagy a hüvelykujjával. Csak akkor tudja benyomni a gombot, ha az előretöltött injekciós tollat erősen odaszorítja a bőréhez, és a biztonsági hüvely becsúszott az átlátszó védőhüvelybe.
- Ha a gombot megnyomta, az benyomva marad, így nem kell folyamatosan nyomnia.



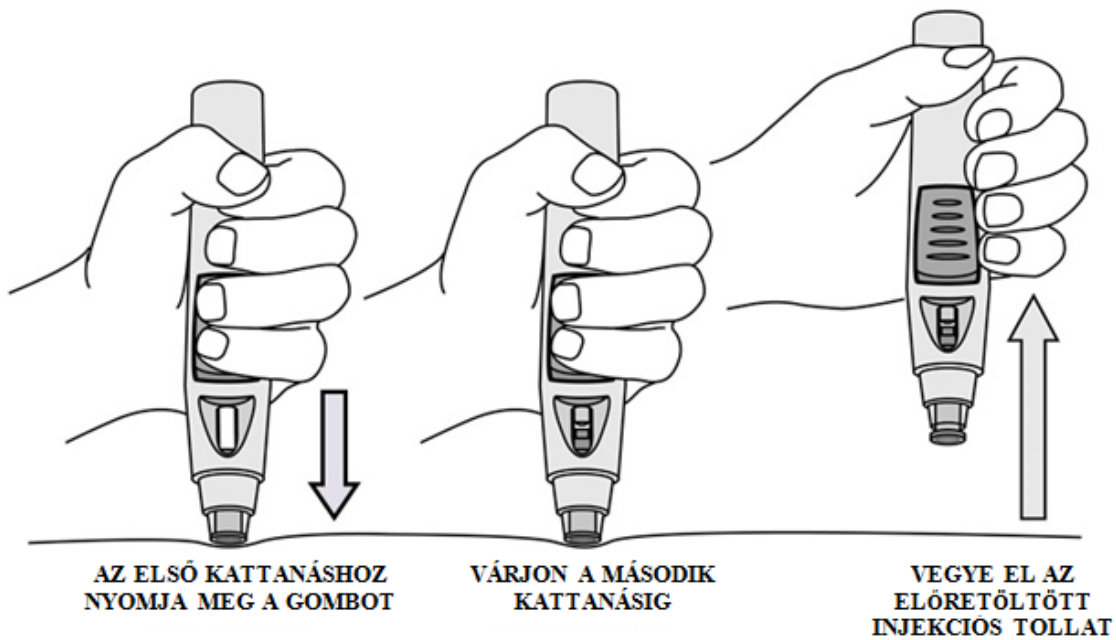
7. ábra

- **Egy hangos „kattanást” fog hallani, ne ijedjen meg.** Az első „kattanás” azt jelzi, hogy a tű beszúródott és az injekció beadása elkezdődött. Lehetséges, hogy a tűszúrást ekkor még nem is érzi.

Még ne emelje el az előretöltött injekciós tollat a bőrétől! Ha ilyenkor elemeli az előretöltött injekciós tollat, lehet, hogy nem kerül befecskendezésre a teljes gyógyszeradag.

A második „kattanásig” ne mozdítsa el az előretöltött injekciós tollat (lásd 8. ábra)

- **Folyamatosan tartsa erősen a bőrhöz nyomva az előretöltött injekciós tollat, míg a második „kattanást” nem hallja. Ez rendszerint körülbelül 3-6 másodperc után következik be, de a második kattanásig eltelt idő tarthat akár 15 másodpercig is.**
- A második „kattanás” azt jelzi, hogy az injekció beadása befejeződött, és a tű visszahúzódott az előretöltött injekciós tollba. Ha nem hall jól, számoljon 15 másodpercig a gomb első megnyomásától kezdve, és csak ezután vegye el az előretöltött injekciós tollat az injekció beadási helyéről.
- Vegye el az előretöltött injekciós tollat az injekció beadási helyéről.



8. ábra

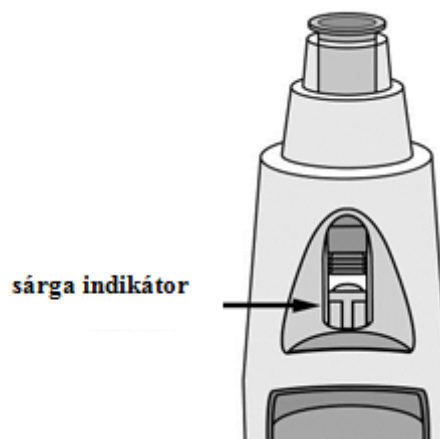
4. Az injekció beadása után

Használja a vattacsomót vagy a gézt

- Lehet kis mennyiségű vér vagy folyadék az injekció beadási helyén. Ez természetes jelenség.
- Nyomja 10 másodpercig a vattacsomót vagy a gézt az injekció beadási helyére.
- Ha szükséges, egy kisebb ragtapasszal leragaszthatja az injekció beadási helyét.
- Ne dörzsölje a bőrét.

Nézze meg az ellenőrző ablakot – a sárga indikátor jelzi a teljes beadást (lásd 9. ábra)

- A sárga indikátor az előretöltött toll dugattyújához van csatlakoztatva. Ha a sárga indikátor nem jelenik meg az ablakban, a dugattyú nem nyomódott be eléggé, és az injekciózás nem történt meg.
- A sárga indikátor körülbelül félig tölti ki az ellenőrző ablakot. Ez normális.
- Ha nem látszik a sárga indikátor az ellenőrző ablakban vagy ha azt gyanítja, hogy nem került beadásra a teljes adag, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez. Ne alkalmazzon egy újabb adagot mindaddig, amíg nem beszélt kezelőorvosával.



9. ábra

Dobja ki az előretöltött injekciós tollat (lásd 10. ábra)

- Azonnal tegye az előretöltött injekciós tollat az éles eszközök gyűjtésére szolgáló tartályba. Ügyeljen arra, hogy kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításainak megfelelően dobja ki a tartályt amikor az megtelik.

Ha úgy gondolja, hogy az injekció beadása közben valami nem megfelelően történt, vagy nem biztos valamiben, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.



10. ábra

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Simponi 100 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben golimumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

Kezelőorvosa ún. Betegeknek szóló figyelmeztető kártyát is fog adni Önnek, ami olyan fontos információkat tartalmaz a biztonságos alkalmazással kapcsolatban, amelyekkel tisztában kell lennie a Simponi-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Simponi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Simponi alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Simponi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Simponi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Simponi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Simponi hatóanyaga a golimumab.

A Simponi a „TNF-gátlóknak” nevezett gyógyszercsoportba tartozik. **Felnőtteknél** az alábbi gyulladásos betegségek kezelésében alkalmazzák:

- Reumatoid artritisz (reumás ízületi gyulladás)
- Artritisz pszoriatica (pikkelysömört kísérő ízületi gyulladás)
- Axiális spondiloartritisz, beleértve a spondilitisz ankilopoetikát (a csigolyák összezsugorodásával járó kisízületi gyulladás) és a nem-radiológiai axiális spondiloartritiszt (gerincízületi gyulladás) is
- Kolutisz ulceróza (fekélyes vastagbél-gyulladás)

A Simponi a „tumor nekrosis faktor alfa” (TNF- α) nevű fehérje működésének gátlásával hat. A fehérje részt vesz a szervezet gyulladásos folyamataiban, gátlása csökkentheti a szervezetben kialakuló gyulladásokat.

Reumatoid artritisz

A reumatoid artritisz az ízületek gyulladásos betegsége. Ha aktív reumatoid artritiszben szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, rendelhetnek Önnek Simponi-t, amit egy másik gyógyszerrel, a metotrexáttal kombinálva fog kapni, hogy:

- javuljanak a betegsége okozta panaszok és tünetek,
- lelassuljon csontjainak és ízületeinek károsodása,
- javuljon a mozgáskészsége.

Artritisz pszoriatika

Az artritisz pszoriatika az ízületek gyulladós betegsége, amelyet rendszerint a bőr gyulladós betegsége, a pikkelysömör kísér. Ha aktív artritisz pszoriatikában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, rendelhetnek Önnek Simponi-t, hogy:

- javuljanak a betegsége okozta panaszok és tünetek,
- lelassuljon csontjainak és ízületeinek károsodása,
- javuljon a mozgáskészsége.

Spondilítisz ankilopoetika és nem-radiológiai axiális spondiloartritisz

A spondilítisz ankilopoetika és a nem-radiológiai axiális spondiloartritisz a gerinc gyulladós betegségei. Ha spondilítisz ankilopoetikában vagy nem-radiológiai axiális spondiloartritiszben szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, rendelhetnek Önnek Simponi-t, hogy:

- javuljanak a betegsége okozta panaszok és tünetek,
- javuljon a mozgáskészsége.

Kolitisz ulceróza

A kolitisz ulceróza egy gyulladós bélbetegség. Ha Ön kolitisz ulcerózában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, betegsége kezelése érdekében rendelhetnek Önnek Simponi-t.

2. Tudnivalók a Simponi alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Simponi-t:

- ha allergiás (túlérzékeny) a golimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha tuberkulózisban (gümőkór, tbc) vagy más, súlyos fertőző betegségben szenved.
- ha közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved.

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek valamelyike igaz-e Önre, a Simponi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Simponi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Fertőzések

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél fertőzésre utaló jelek lépnek fel a Simponi-kezelés alatt vagy azt követően. Fertőzésre utaló tünetek a láz, a köhögés, a nehézlégzés, az influenza-szerű tünetek, a hasmenés, a sebek, a fogászati problémák vagy a vizelet közben jelentkező égő érzés.

- A Simponi-kezelés alatt Ön könnyebben kaphat fertőzéseket.
- A fertőzések gyorsabb lefolyásúak és súlyosabbak lehetnek. Emellett néhány korábbi fertőzés újra megjelenhet.

Tuberkulózis (tbc)

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha a kezelés alatt vagy azt követően Önnél a tbc tünetei jelentkeznek. A tbc tünetei közé tartozik a tartósan fennálló köhögés, a fogyás, a fáradékonyság, a láz vagy az éjszakai izzadás.

- A Simponi-val kezelték között, ritkán még tbc-elleni gyógyszerekkel kezelt betegek között is tbc-s esetek megjelenését jelentették. Kezelőorvosa ki fogja Önt vizsgálni, hogy van-e tbc-je. A vizsgálatokat kezelőorvosa feljegyzi a Betegeknek szóló figyelmeztető kártyára.
- Nagyon fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha valaha tbc-ben szenvedett, vagy közeli kapcsolatba került valakivel, aki tbc-ben szenved(ett).

- Amennyiben kezelőorvosa úgy gondolja, hogy Önnél fennáll a tbc kockázata, a Simponi-kezelés megkezdése előtt tbc-elleni gyógyszereket kaphat.

Hepatitisz B vírus (HBV)

- Tájékoztassa kezelőorvosát a Simponi-kezelés megkezdése előtt, ha Ön a májgyulladást okozó B-típusú vírus hordozója, illetve korábban B-típusú vírus okozta májgyulladása volt!
- Közölje kezelőorvosával, ha úgy véli, veszélyezteti Önt az, hogy elkapja a B-típusú vírust!
- Kezelőorvosának vizsgálnia kell, hogy Ön fertőzött-e HBV-vel.
- A TNF-gátló-kezelés (beleértve a Simponi-t is) a HBV ismételt aktiválódását eredményezheti a vírust hordozó betegekben, ami néhány esetben életveszélyes is lehet.

Invazív gombafertőzések

Amennyiben olyan területen élt vagy járt, ahol a tüdőt vagy a szervezet egyéb részeit érintő, bizonyos gombafélék által okozott fertőzések (hisztoplazmózis, kokcidioidomikózis vagy blasztomikózis) gyakoriak, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát. Kérdezze meg kezelőorvosát, ha nem biztos benne, hogy azon területen, ahol élt vagy járt, gyakoriak-e ezek a fertőzések.

Rosszindulatú daganat és limfóma

A Simponi alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél valaha limfómát (a vérképzőszervi rosszindulatú daganatok egyik típusa) vagy bármilyen más rosszindulatú daganatot diagnosztizáltak.

- A Simponi vagy más TNF-gátlók alkalmazásakor megnőhet a limfóma vagy más rosszindulatú daganat kialakulásának kockázata.
- Az olyan súlyos reumatoid artritiszben vagy más gyulladással járó betegségben szenvedő betegeknél, akiknek a betegsége már régóta tart, az átlagnál nagyobb lehet a limfóma kialakulásának kockázata.
- TNF-gátló kezelésben részesült gyermekek és serdülők között előfordultak rosszindulatú daganatos esetek, köztük ritka típusúak is, melyek némelyike halállal végződött.
- Ritka esetekben egy speciális és súlyos típusú limfóma, az úgynevezett hepatoszplenikus T-sejtes limfóma volt megfigyelhető egyéb típusú TNF-gátlókat szedő betegeknél. Ezen betegek többsége serdülőkorú illetve fiatal felnőtt férfi volt. E ráktípus általában halállal végződött. Majdnem minden ilyen esetben a betegek egyidejűleg azatioprin vagy 6-merkaptopurin nevű gyógyszert is szedtek. Szóljon kezelőorvosának, amennyiben Ön azatioprint vagy 6-merkaptopurint szed a Simponi-kezelés alatt.
- Súlyos, tartós asztmában vagy krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő betegeknél, illetve erős dohányosoknál a rosszindulatú daganat kialakulásának kockázata nagyobb lehet Simponi-kezelés esetén. Amennyiben Ön súlyos, tartós asztmában, ill. COPD-ben szenved, vagy erős dohányos, meg kell beszélnie kezelőorvosával, hogy a TNF-gátló kezelés megfelelő-e az Ön számára.
- Néhány golumumabbal kezelt betegnél a bőrük bizonyos fajtái alakultak ki. Ha a bőr kinézetét illetően bármilyen változás lép fel vagy bőrkinövés tapasztal a terápia alatt vagy után, tájékoztassa kezelőorvosát.

Szívelégtelenség

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél a szívelégtelenség új tünetei jelentkeznek, vagy a tünetei rosszabbodnak. A szívelégtelenség tünetei közé tartozik a nehézlégzés vagy a lábdagadás.

- Újonnan kialakuló vértolulással (pangással) szívelégtelenségről, illetve annak rosszabbodásáról is beszámoltak a Simponi-t is tartalmazó TNF-gátló kezelés kapcsán. Ezek közül a betegek közül néhányan meghaltak.
- Amennyiben Ön enyhe fokú szívelégtelenségben szenved, és Simponi-kezelésben részesül, kezelőorvosának szorosan követnie kell az Ön állapotát.

Idegrendszeri betegségek

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha Önnél valaha demielinizációs kórképet (így pl. szklerózis multiplexet) diagnosztizáltak, vagy annak tüneteit észlelte. A tünetek közé tartozik a látászavar, a

karok vagy lábak gyengesége, valamint bármely testrészének zsibbadása vagy bizsergése. Kezelőorvosa eldönti, hogy kaphat-e Simponi-t.

Műtétek vagy fogászati beavatkozások

- Beszélje meg kezelőorvosával, ha bármilyen műtét vagy fogászati beavatkozás előtt áll.
- A beavatkozást végző sebészt vagy fogorvost tájékoztassa arról, hogy Simponi-kezelés alatt áll, és mutassa meg a Betegeknél szóló figyelmeztető kártyát.

Autoimmun betegség

Mondja el kezelőorvosának, ha Önnél a lupusznak nevezett betegség tünetei jelentkeznek. A tünetek közé tartozik a tartós kiütés, a láz, az ízületi fájdalmak és a fáradékonyság.

- A TNF-gátlóval kezelt személyeknél ritkán lupusz alakult ki.

Vérbetegség

Egyes betegeknél nem termelődik elegendő abból a vérsejtből, amelyik segíti a szervezetet a fertőzések leküzdésében, vagy amelyik segít elállítani a vézést. Amennyiben láza nem akar múlni, nagyon könnyen alakul ki Önnél véraláfutás vagy vérzés, vagy nagyon sápadtnak néz ki, azonnal hívja kezelőorvosát. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a kezelést.

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek bármelyike igaz-e Önre, a Simponi-kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Védőoltások

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha védőoltást kapott, vagy Önnek védőoltás adása esedékes.

- A Simponi-kezelés alatt bizonyos (élő kórokozókat tartalmazó) oltóanyagokat nem kaphat.
- Bizonyos védőoltások fertőzéseket okozhatnak. Ha Ön a terhessége alatt Simponi-t kapott, akkor a terhessége alatt kapott utolsó adagot követő legfeljebb körülbelül 6 hónapon keresztül csecsemőjénél nagyobb az ilyen jellegű fertőzés kialakulásának kockázata. Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője orvosait és más egészségügyi szakembereket arról, hogy a terhessége alatt Ön Simponi-t kapott, hogy eldönthessék, csecsemője mikor kaphat bármilyen védőoltást.

Terápiás alkalmazású fertőző ágensek

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön mostanában kapott, vagy elő van jegyezve terápiás alkalmazású fertőző ágenssel történő kezelésre (mint pl. a hólyagrák kezelésére alkalmazott hólyagtöltés BCG-vel).

Allergiás reakciók

Haladéktalanul közölje kezelőorvosával, amennyiben Simponi-kezelését követően allergiás reakciók tünetei lépnek fel Önnél. Az allergiás reakciók közé tartozhat az arc, az ajkak, a szájüreg, a torok duzzanata, mely nyelési vagy légzési nehézséget okozhat, a bőrkiütés, a csalánkiütés, a kéz-, láb- vagy bokaduzzanat.

- E reakciók némelyike súlyos, illetve ritkán életveszélyes is lehet.
- E reakciók némelyike a Simponi első adagja után lépett fel.

Gyermekek és serdülők

A 100 mg-os Simponi alkalmazása nem ajánlott gyermekeknél és serdülőknél (18 év alatt).

Egyéb gyógyszerek és a Simponi

- Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a reumatoid artrítisz, artrítisz pszoriatika, spondilítisz ankilopoetika, nem radiológiai axiális spondiloartrítisz vagy kolitisz ulceróza kezelésére használt egyéb gyógyszereit is.
- Ne alkalmazza a Simponi-t anakinra vagy abatacept hatóanyagú gyógyszerekkel együtt. Ezeket a gyógyszereket reumás betegségek kezelésére használják.
- Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, amennyiben bármilyen más, az immunrendszert befolyásoló gyógyszert szed.
- Bizonyos (élő kórokozót tartalmazó) védőoltásokat Simponi-kezelés alatt nem kaphat!

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek bármelyike igaz-e Önre, a Simponi-kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt elkezd alkalmazni a Simponi-t, beszélje meg kezelőorvosával, ha:

- Ön terhes vagy a Simponi-kezelés ideje alatt szeretne teherbe esni. A gyógyszer terhes nőkre kifejtett hatása nem ismert. A Simponi alkalmazása terhes nőknél nem ajánlott. Ha Simponi-kezelésben részesül, a kezelés alatt és az utolsó Simponi-injekció alkalmazását követően legalább 6 hónapig megfelelő fogamzásgátló módszerrel kell védekeznie a teherbeesés ellen.
- Az utolsó Simponi-kezelés után legalább 6 hónapnak kell eltelnie a szoptatás megkezdése előtt. Amennyiben Simponi-t fog kapni, abba kell hagynia a szoptatást.
- Ha Ön terhessége alatt Simponi-t kapott, akkor a csecsemője nagyobb fertőzésveszélynek lehet kitéve. Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője orvosait és más egészségügyi szakembereket az Ön Simponi-kezeléséről, mielőtt gyermeke bármilyen védőoltást kap (további információért lásd Védőoltások).

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Simponi minimális mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Simponi beadását követően szédülés jelentkezhet. Amennyiben ez bekövetkezik, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

A Simponi latexet és szorbitot tartalmaz

Latex-érzékenység

Az előretöltött fecskendő egyik része, a tűvédő kupak latexet tartalmaz. Mivel a latex súlyos allergiás reakciót okozhat, ha Ön vagy ápolója allergiás a latexre, beszéljen kezelőorvosával a Simponi alkalmazása előtt.

Szorbit-intolerancia

A Simponi szorbitot (E420) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell alkalmazni a Simponi-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Simponi-t kell beadni?

Reumatoid artritisz, pszoriázisos artritisz és axiális spondiloartritisz, beleértve a spondilitisz ankilopoetikát és a nem-radiológiai axiális spondiloartritist is:

- Az ajánlott adag 50 mg havi egy alkalommal, minden hónapban ugyanazon a napon.
- A negyedik adag beadása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa eldönti majd, hogy folytatnia kell-e a Simponi-kezelést.
 - Amennyiben testtömege meghaladja a 100 kg-ot, az adag 100 mg-ra emelhető (1 előretöltött fecskendő tartalma) havi egy alkalommal, minden hónapban ugyanazon a napon.

Kolitisz ulceróza

- Az alábbi táblázat mutatja, hogy Önnek általában hogyan kell majd ezt a gyógyszert alkalmaznia.

Kezdő kezelés	200 mg-os kezdő adag (2 db előretöltött fecskendő tartalma), ezt követően 100 mg (1 db előretöltött fecskendő tartalma) 2 héttel később.
---------------	--

Fenntartó kezelés	<ul style="list-style-type: none"> • 80 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek 50 mg (az 50 mg-os előretöltött injekciós tollat vagy fecskendőt kell használni ennek az adagnak a beadásához) az utolsó kezelés után 4 héttel, s ezt követően minden 4. héten. • 80 kg, vagy ennél nagyobb testtömegű betegeknek 100 mg (1 db előretöltött fecskendő tartalma) az utolsó kezelés után 4 héttel, s ezt követően minden 4. héten.
-------------------	--

Hogyan kell beadni a Simponi-t?

- A Simponi-t a bőr alá kell befecskendezni (szubkután beadás).
- Kezdetben kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adhatja be a Simponi-t. Mindazonáltal Ön és kezelőorvosa ezt követően eldönthetik, hogy beadhatja-e saját magának a Simponi-t. Ebben az esetben oktatásban részesül, hogy hogyan adja be magának a Simponi injekciót.

Beszéljen kezelőorvosával, amennyiben bármilyen kérdése merül fel az öninjekciózással kapcsolatban. A részletes útmutatót a betegtájékoztató végén találja meg, „A beadásra vonatkozó utasítások” részben.

Ha az előírtnál több Simponi-t alkalmazott

Ha több Simponi-t adott be, vagy többet kapott, mint amennyi szükséges (egy alkalommal túl sokat adott be, vagy túl gyakran adta be), azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Mindig vigye magával a gyógyszer dobozát, még akkor is, ha üres, illetve ezt a betegtájékoztatót is.

Ha elfelejtette alkalmazni a Simponi-t

Ha a tervezett napon elfelejti beadni a Simponi-t, adja be a kihagyott adagot, amint eszébe jut.

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Mikor adja be a következő adagot:

- Ha kevesebb mint 2 hetet késett, adja be a kihagyott adagot, amint eszébe jut, és tartsa magát az eredeti beadási időpontokhoz.
- Ha a késés meghaladja a 2 hetet, adja be a kihagyott adagot, amint eszébe jut, és kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, hogy mikor adja be a következő adagot.

Ha nem biztos benne, hogy mit kell tennie, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha idő előtt abbahagyja a Simponi alkalmazását

Amennyiben azon gondolkodik, hogy abbahagyja a Simponi alkalmazását, először beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Néhány betegnél a mellékhatások súlyosak lehetnek, és kezelést igényelhetnek. Bizonyos mellékhatások előfordulásának veszélye a 100 mg-os adag esetében nagyobb, mint az 50 mg-os adag esetén. A mellékhatások akár hónapokkal az utolsó injekció beadását követően is jelentkezhetnek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak közül a Simponi bármelyik súlyos mellékhatását észleli:

- **allergiás reakciók, melyek súlyosak vagy ritkán életveszélyesek lehetnek (ritka).** Az allergiás reakció tünetei lehetnek pl. az arc, az ajkak, a száj vagy a garat feldagadása, amely nyelészavart vagy nehézlégzést okozhat, bőrkütiés, csalánkiütés, a kezek, a lábak vagy a bokák feldagadása. Ezen reakciók közül néhány a Simponi első adása után jelentkezett.

- **súlyos fertőzések (beleértve a tbc-t, a bakteriális fertőzéseket, köztük súlyos vérfertőzéseket és a tüdőgyulladást, súlyos gombafertőzéseket és egyéb lehetséges fertőzéseket is) (gyakori).** Fertőzésre utaló tünetek lehetnek a láz, a fáradékonyság, a (tartós) köhögés, a nehézlégzés, az influenza-szerű tünetek, a fogyás, az éjszakai izzadás, a hasmenés, a sebek, a fogászati problémák és a vizelés közben jelentkező égő érzés.
 - **hepatitisz B-vírus újbóli aktiválódása, ha Ön vírushordozó, illetve ha korábban B-típusú vírus okozta májgyulladás volt (ritka).** A tünetek lehetnek a bőr és a szem sárgás elszíneződése, sötétbarna színű vizelet, jobboldali hasi fájdalom, láz, hányinger, hányás és kifejezett fáradtságérzés.
 - **idegrendszeri betegségek, például a szklerózis multiplex (ritka).** Az idegrendszeri betegségek tünetei lehetnek pl. látászavar, a karok vagy lábak gyengesége, bármely testrészen jelentkező zsibbadás vagy bizsergésérzés.
 - **nyirokcsomók rosszindulatú daganata (limfóma) (ritka).** A limfóma tünetei lehetnek pl. a nyirokcsomók duzzanata, fogyás vagy láz.
 - **szívelégtelenség (ritka).** A szívelégtelenség tünetei lehetnek pl. a nehézlégzés vagy a lábdagadás.
 - **az alábbi elnevezésű immunrendszeri betegségek jelei:**
 - **lupusz (ritka).** A tünetek lehetnek pl. az ízületi fájdalom, az orcán vagy a karon megjelenő kiütések, amelyek érzékenyek a napfényre.
 - **szarkoidózis (ritka).** A tünetek lehetnek pl. a tartós köhögés, a légszomj, a mellkasi fájdalom, a láz, a nyirokmirigyek duzzanata, a fogyás, a bőrkiütések és a homályos látás.
 - **a kis véredek duzzanata (érgyulladás) (ritka).** A tünetek lehetnek: láz, fejfájás, fogyás, éjszakai izzadás, bőrkiütés, és idegrendszeri problémák mint például zsibbadás vagy bizsergés.
 - **bőrrák (nem gyakori).** A bőrrák tünetei lehetnek pl. a bőr küllemének megváltozása vagy bőrkinövések.
 - **vérképzőszervi betegség (gyakori).** A vérképzőszervi betegség tünetei lehetnek pl. a tartós láz, a nagyon könnyen kialakuló véraláfutás vagy vérzés, vagy a nagyfokú sápadtság.
 - **a vér rosszindulatú daganata (leukémia) (ritka).** A leukémia tünetei lehetnek: láz, fáradtság, gyakori fertőzések, könnyen kialakuló bőrbevérzés és az éjszakai izzadás.
- Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fenti tünetek közül bármelyiket észleli.

A Simponi-val kapcsolatban a következő, további mellékhatásokat figyelték meg:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 betegnél jelentkezik):

- felső légúti fertőzések, torokfájás vagy rekedtség, orrfolyás

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezik):

- kóros májfunkciós eredmények (a májenzimek szintjének megemelkedése) az orvos által elvégzett vérvizsgálatban
- szédülés
- fejfájás
- zsibbadás vagy bizsergés érzés
- felületi gombafertőzés
- tályog
- baktérium okozta fertőzés (mint pl. a laza kötőszövet gyulladása)
- alacsony vörösvértestszám
- lupuszt kimutató pozitív vérvizsgálati eredmény
- allergiás reakciók
- emésztési zavar
- hasfájás
- hányinger
- influenza
- légsőhurut
- orrmelléküreg-fertőzés
- ajakherpesz
- magas vérnyomás
- láz

- asztma, légszomj, sípoló légzés
- gyomor és bélrendellenességek, beleértve a gyomor nyálkahártyájának gyulladását és a vastagbélgyulladást, mely lázzal járhat
- fájdalom és fekélyek a szájüregben
- az injekció beadási helyén fellépő reakciók (beleértve a bőrpírt, a bőr megkeményedését, a fájdalmat, a véraláfutást, a viszketést, a bizsergést és az irritációt)
- hajhullás
- bőrkiütés vagy -viszketés
- alvászavar
- depresszió
- gyengeségérzés
- csonttörések
- kellemetlen érzés a mellkasban

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezik):

- vesefertőzés
- rosszindulatú daganatok, beleértve a bőrrákot és a nem daganatos eredetű bőrkinövéseket vagy csomókat, beleértve az anyajegyeket
- hólyagos bőrkiütések
- pikkelysömör (beleértve a tenyereket és talpakat érintő és/vagy a hólyagos bőrelváltozásokkal járó is)
- alacsony vérlemezkeszám
- alacsony fehérvérsejtszám
- alacsony vérlemezke, vörös- és fehérvérsejtszám együttes előfordulása
- pajzsmirigy rendellenességek
- emelkedett vércukorszint
- emelkedett koleszterinszint a vérben
- egyensúlyzavarok
- látászavarok
- szívritmuszavar érzése
- a szív ereinek szűkülete
- vérrögök
- kipirulás
- székrekedés
- a tüdő krónikus gyulladós állapota
- gyomorsav visszafolyás (reflux)
- epekövek
- májrendellenességek
- emlő-rendellenességek
- menstruációs rendellenességek

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezik):

- a csontvelő vérsjtermelésének elégtelensége
- az ízületek vagy az ízületeket körülvevő szövetek fertőzése
- gyógyulási zavar
- a belső szervekben lévő vérerek gyulladása
- fehérvérűség (leukémia)
- melanóma (a bőrrák egy típusa)
- a bőr pikkelyes hámlása
- immunrendszeri betegségek, melyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisként jelentkeznek)
- a kéz és láb ujjainak elszíneződése és fájdalma
- ízérezészavarok
- húgyhólyag-rendellenességek
- vese-rendellenességek

- a bőrben lévő véredek gyulladása, ami bőrkütiést eredményez

Ismeretlen gyakorisággal jelentkező mellékhatások:

- Merkel-sejtes karcinóma (a bőrrák egy típusa)
- a vérrák egy, főleg fiatalokat érintő, ritka típusa (hepatoszplenikus T-sejtes limfóma)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelék](#)ben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Simponi-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő „Felhasználható:” után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő tartsa a dobozában.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat nem színtelen-halványsárga színű, ha zavaros vagy látható idegen szemcséket tartalmaz.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Simponi?

A készítmény hatóanyaga a golimumab. Egy 1 ml-es előretöltött fecskendő 100 mg golimumabot tartalmaz.

Egyéb összetevők: szorbit (E420), L-hisztidin, L-hisztidin-monoklorid-monohidrát, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen a Simponi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Simponi egy egyszer használatos előretöltött fecskendőbe töltött oldatos injekció formájában kerül forgalomba. A Simponi 1 darab előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban, valamint 3 előretöltött fecskendőt (külön-külön dobozban) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Az oldat átlátszó-enyhén opaleszkáló (gyöngyházfényű), színtelen-halványsárga színű, és néhány kisméretű, áttetsző vagy fehér színű fehérjereszcsék tartalmazhat. Ne alkalmazza a Simponi-t, ha az oldat elszíneződött, zavaros vagy látható idegen szemcséket tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+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 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD A.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

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

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
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 BV
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
msd-medizin@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
clie@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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.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

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

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

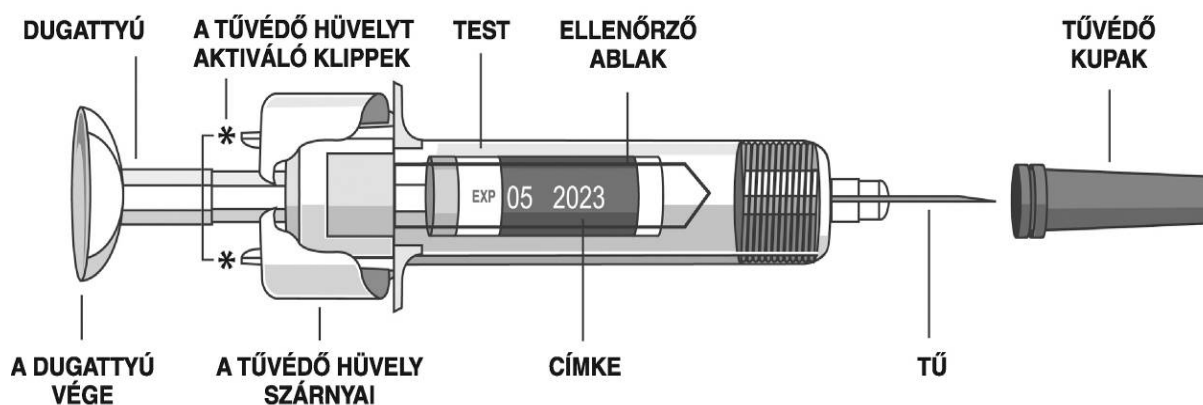
A BEADÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Ha önmagának akarja beadni a Simponi-t, az egészségügyi személyzetnek meg kell tanítania Önt, hogy hogyan készítse el az injekciót és hogyan adja be magának. Amennyiben ilyen oktatásban nem részesült, kérjük, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy gyógyszerészével, hogy beosszák Önt oktatásra.

Beadásra vonatkozó utasítások:

1. Az előretöltött fecskendő használatának előkészítése
2. Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése
3. A gyógyszer beadása
4. Az injekció beadása után

Az alábbi ábra (lásd 1. ábra) azt mutatja, hogy hogyan néz ki egy előretöltött fecskendő.



1. ábra

1. Az előretöltött fecskendő használatának előkészítése

Az előretöltött fecskendőt a fecskendő testénél fogva tartsa!

- Ne a dugattyú fogantyújánál, a dugattyúnál, a tűvédő hüvely szárnyainál vagy a tűvédő kupaknál tartsa.
- Soha ne húzza visszafelé a dugattyút!
- Soha ne rázza az előretöltött fecskendőt!
- Ne vegye le az előretöltött fecskendőről a tűvédő kupakot, amíg ilyen utasítást nem kap.
- Ne érjen hozzá a tűvédő hüvelyt aktiváló klippekhez (az 1. ábrán csillagok * jelzik), nehogy a tűvédő hüvely idő előtt bevonja a tűt.

Ellenőrizze az előretöltött fecskendők számát

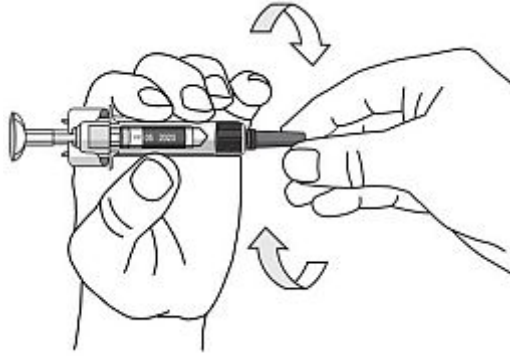
Ellenőrizze az előretöltött fecskendőket annak érdekében, hogy megbizonyosodjon

- az előretöltött fecskendők darabszámának és hatáserősségének helyességéről
 - Amennyiben az Ön adagja 100 mg, Ön egy 100 mg-os előretöltött fecskendőt kap.
 - Amennyiben az Ön adagja 200 mg, Ön két 100 mg-os fecskendőt fog kapni és Önnek két injekciót kell majd saját magának beadnia. Válasszon különböző helyeket, ahova ezeket az injekciókat be fogja adni, és közvetlenül egymás után adja be őket.

Ellenőrizze a lejárati időt (lásd 2. ábra)

- Nézze meg az előretöltött fecskendő testén elhelyezkedő ellenőrző ablakon keresztül a címkén lévő lejárati időt (ezt a „Felhasználható” jelzi), és ellenőrizze le azt.
- Ha nem látja az ellenőrző ablakon keresztül a lejárati időt, akkor fogja meg az előretöltött fecskendőt a testénél fogva, és addig forgassa körbe a tűvédő kupakot, amíg a lejárati idő egy vonalba nem kerül az ellenőrző ablakkal.
- A lejárati időt a dobozon is ellenőrizheti.

Ne használja az előretöltött fecskendőt a lejárati időn túl. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik. Kérjük, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez segítségért.



2. ábra

Várjon 30 percet, hogy az előretöltött fecskendő szobahőmérsékletűre melegedhessen

- Az injekció megfelelő beadásához hagyja az előretöltött fecskendőt a dobozból kivéve 30 percig szobahőmérsékleten, úgy, hogy gyermek ne férjen hozzá.

Ne melegítse az előretöltött fecskendőt semmilyen más módszerrel (pl. mikrohullámú sütőben vagy forró vízben).

Addig ne távolítsa el az előretöltött fecskendő tűvédő kupakját, amíg az nem érte el a szobahőmérsékletet.

Készítse elő a többi kelléket

Amíg várakozik, össze tudja szedni a többi kelléket, beleértve az alkoholos törlőkendőt, egy vattacsomót vagy gézt és az éles eszközök gyűjtésére szolgáló tartályt.

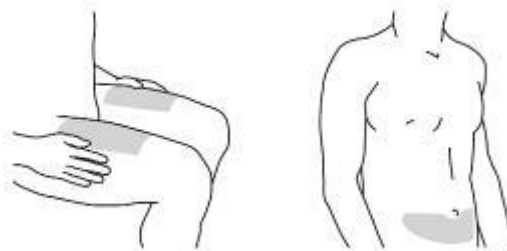
Ellenőrizze a folyadékot az előretöltött fecskendőben

- A testénél fogva tartsa úgy az előretöltött fecskendőt, hogy a tűvédő kupak lefelé mutasson.
- Az ellenőrző ablakon keresztül győződjön meg róla, hogy az előretöltött fecskendőben levő folyadék tiszta vagy kissé opaleszkáló (gyöngyházfényű), és színtelen vagy világossárga. Az oldat felhasználható, amennyiben kis mennyiségben tartalmaz apró áttetsző vagy fehér fehérjeszemcséket.
- Ha nem látja az ellenőrző ablakon keresztül a folyadékot, akkor fogja meg az előretöltött fecskendőt a testénél fogva, és addig forgassa körbe a tűvédő kupakot, amíg a folyadék egy vonalba nem kerül az ellenőrző ablakkal (2. ábra).

Ne használja fel az előretöltött fecskendőt, ha a folyadék elszíneződött, zavaros vagy nagyobb szemcséket tartalmaz. Ha ilyen előfordul, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészeivel.

2. Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése (lásd 3. ábra)

- Általában a combközép elülső részébe fecskendezze a gyógyszert.
- Választhatja a hasfal köldök alatti részét is, kivéve a közvetlenül a köldök alatti kb. 5 cm-es területet.
- Ne adja be az injekciót olyan területre, ahol a bőr érzékeny, bevértet, piros, hámló, kemény vagy hegek, illetve a bőr megnyúlását jelző világos csíkok (striák) vannak rajta.
- Amennyiben több injekció szükséges egyetlen alkalmazáskor, az injekciókat eltérő testtájakon kell alkalmazni.



3. ábra

Az injekció beadási helyének kiválasztása, ha a gondozó adja be (lásd 4. ábra)

- Ha gondozó adja be az injekciót, akkor a felkarok külső részét is választhatja.
- Ebben az esetben is bármelyik említett hely választható, függetlenül a testfelépítéstől, illetve a testmérettől.



4. ábra

Az injekció beadási helyének előkészítése

- Alaposan mossa meg a kezét szappannal és meleg vízzel.
- Törölje át az injekció beadási helyét alkoholos törlővel.
- Az injekció beadása előtt hagyja bőrét megszáradni. Ne legyezze vagy fújja a letisztított területet.

Az injekció beadása előtt már ne érjen újra ehhez a bőrterülethez.

3. A gyógyszer beadása

Addig ne távolítsa el a tűvédő kupakot, amíg készen nem áll a gyógyszer beadására. A gyógyszert a tűvédő kupak eltávolítása után 5 percen belül be kell adni.

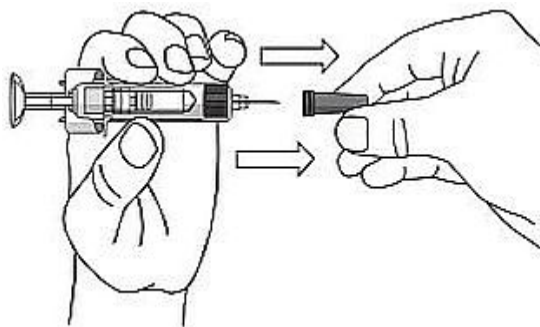
A tűvédő kupak eltávolítása alatt ne érjen a dugattyúhoz!

A tűvédő kupak eltávolítása (5. ábra)

- Ha készen áll az injekció beadására, akkor tartsa az előretöltött fecskendő testét az egyik kezében.
- Egyenesen húzza le a tűvédő kupakot, és az injekció beadása után dobja el! Eközben ne érjen a dugattyúhoz!
- Láthat egy légbuborékot az előretöltött fecskendőben vagy egy csepp folyadékot a tű végén. Ez mindkettő normális jelenség, és nem kell azokat eltávolítani.
- A tűvédő kupak levétele után azonnal adja be az injekciót.

Ne érjen a tűhöz, és a tű se érjen hozzá semmihez!

Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha az a tűvédő kupak levétele után leesett. Ha ilyen előfordul, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.



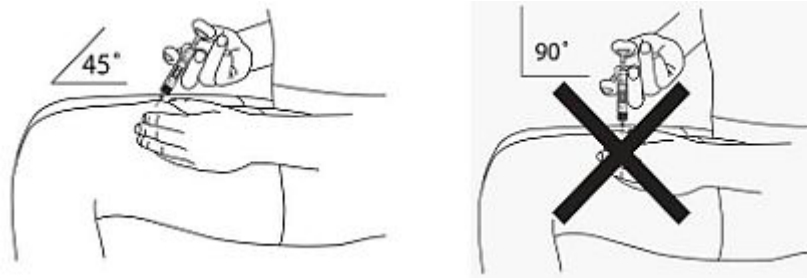
5. ábra

Tartsa az előretöltött fecskendőt beadásra kész helyzetben

- Egyik keze mutató és középső ujj között tartsa meg az előretöltött fecskendő testét, és tegye a hüvelykujját a dugattyú végére, a másik kezével pedig finoman csípje össze az előzőleg megtisztított területen lévő bőrt. Tartsa meg, hogy ne mozogjon. Soha ne húzza visszafelé a dugattyút.

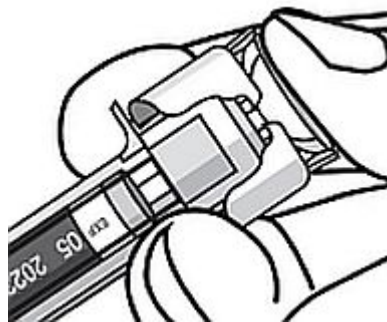
Adja be a gyógyszert

- Tartsa a tűt megközelítőleg 45 fokos szögben a redőbe emelt bőrhöz. Egyetlen gyors mozdulattal szűrje be a tűt teljesen a bőrbe, ameddig csak lehet (lásd 6. ábra).



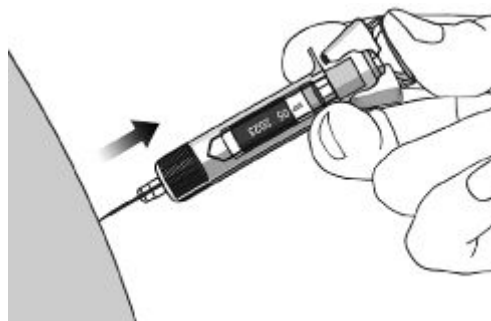
6. ábra

- Nyomja be a dugattyút, amíg a dugattyú vége teljes egészében el nem tűnik a tűvédő hüvely szárnyai között, beadva magának ezzel az egész injekciót (lásd 7. ábra).



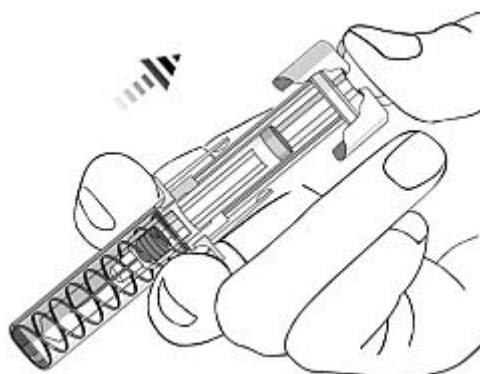
7. ábra

- Amikor a dugattyút teljesen benyomta, ameddig csak lehetett, a dugattyú végét továbbra is nyomva tartva, húzza ki a tűt, és engedje el a bőrt (lásd 8. ábra).



8. ábra

- Lassan vegye el a hüvelykujját a dugattyú végéről, engedje, hogy az üres előretöltött fecskendő elmozdulhasson felfelé, amíg a teljes tűt be nem borítja a tűvédő hüvely, amint azt a 9. ábra mutatja:



9. ábra

4. Az injekció beadása után

Használja a vattacsomót vagy a gézt

- Lehet kis mennyiségű vér vagy folyadék az injekció beadási helyén. Ez természetes jelenség.
 - Nyomja 10 másodpercig a vattacsomót vagy a gézt az injekció beadási helyére.
 - Ha szükséges, egy kisebb ragtapasszal leragaszthatja az injekció beadási helyét.
- Ne dörzsölje a bőrét.

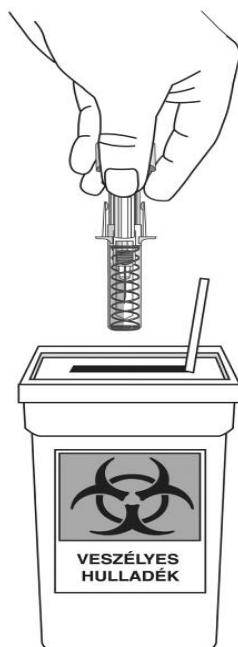
Dobja ki az előretöltött fecskendőt (lásd 10. ábra)

- Azonnal tegye az előretöltött fecskendőt az éles eszközök gyűjtésére szolgáló tartályba. Ügyeljen arra, hogy kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításainak megfelelően dobja ki a tartályt.

Ne próbálja meg visszatenni a tűre a tűvédő kupakot.

Az Ön és mások biztonsága és az Ön egészsége érdekében soha ne használja újra az előretöltött fecskendőt!

Ha úgy gondolja, hogy az injekció beadása közben valami nem megfelelően történt, vagy nem biztos valamiben, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.



10. ábra