

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Simponi 45 mg/0,45 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена писалка съдържа 45 mg голимумаб* (golimumab) в 0,45 ml. 1 ml разтвор съдържа 100 mg голимумаб.

Всяка предварително напълнена писалка може да достави 0,1 ml до 0,45 ml (съответстващи на 10 mg до 45 mg голимумаб) на стъпки по 0,05 ml.

* Човешко моноклонално антитяло от клас IgG1к, получено от миша хибридомна клетъчна линия чрез рекомбинантна ДНК-технология.

Помощно вещество с известно действие

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 18,5 mg сорбитол (E420) на доза от 45 mg.

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 0,068 mg полисорбат 80 (E433) на доза 45 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка (VarioJect)

Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (pJIA)

Simponi в комбинация с метотрексат (MTX) е показан за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца на възраст 2 години и по-големи, които са имали недостатъчен отговор към предходна терапия с MTX.

Улцерозен колит

Педиатричен улцерозен колит (paediatric ulcerative colitis, pUC)

Simponi е показан за лечение на умерен до тежък активен улцерозен колит при педиатрични пациенти на възраст 2 и повече години с телесно тегло най-малко 15 kg, които са имали недостатъчен отговор към конвенционална терапия, включваща кортикостероиди и 6-меркаптопурин (6-MP) или азатиоприн (AZA), или които имат непоносимост към или медицински противопоказания за такива терапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на заболявания, за които Simponi е показан. На пациентите, лекувани със Simponi, трябва да бъде предоставена карта на пациента, която е включена в опаковката.

Дозировка

Предварително напълнената писалка 45 mg/0,45 ml е предназначена за педиатрични пациенти. Всяка предварително напълнена писалка е за еднократна употреба при един пациент и трябва да се изхвърли веднага след употреба.

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца с телесно тегло по-малко от 40 kg
Препоръчителната доза Simponi за деца с телесно тегло по-малко от 40 kg с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит е 30 mg/m² телесна повърхност до максимална единична доза от 40 mg, приложена веднъж месечно, на една и съща дата всеки месец. Предписваният инжекционен обем трябва да се определи според височината и теглото на пациента, както е показано в Таблица 1.

Таблица 1
Доза Simponi в милилитри (ml) според височината и теглото на пациенти с рJIA

		Общо телесно тегло (kg)						
		10-12	13-17	18-22	23-27	28-32	33-37	38-39
		Доза (ml)						
Височина (cm)	70 до < 75	0,15	0,15	0,2				
	75 до < 85	0,15	0,15	0,2	0,2			
	85 до < 95	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	
	95 до < 105	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3
	105 до < 115	0,15	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,3
	115 до < 125	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,35
	125 до < 135		0,2	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	135 до < 145		0,25	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	145 до < 155			0,25	0,3	0,35	0,35	0,4
	155 до < 165			0,3	0,3	0,35	0,35	0,4
	165 до < 175				0,35	0,35	0,4	0,4
	175 до < 180					0,35	0,4	0,4

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца с телесно тегло най-малко 40 kg
За деца с телесно тегло най-малко 40 kg е налична 50 mg предварително напълнена писалка или предварително напълнена спринцовка. За дозировката при 50 mg схема на прилагане вижте точка 4.2 на КХП на Simponi 50 mg предварително напълнена писалка или предварително напълнена спринцовка.

Наличните данни предполагат, че клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 12 до 14 седмици на лечение (след 3-4 дози). При деца, при които няма данни за терапевтична полза в рамките на този период от време, продължаването на лечението трябва да се преразгледа.

Улцерозен колит

Педиатричен улцерозен колит (pUC) при деца на възраст 2 и повече години с телесно тегло най-малко 15 kg

Препоръчителната доза Simponi за пациенти на възраст от 2 до 17 години с улцерозен колит се определя на база телесно тегло.

При пациенти с телесно тегло от най-малко 15 kg до под 40 kg, които са в ремисия на или след седмица 54, лекарят може да обмисли намаляване на поддържащата доза до 25 mg на всеки 4 седмици. За прилагане на тази доза има предварително напълнена писалка от 45 mg. Предписаният обем на инжекцията за тази доза е 0,25 ml.

За индукционно и поддържащо лечение е налична предварително напълнена спринцовка от 50 mg или 100 mg. За дозировката при схема на лечение с 50 mg или 100 mg вижте точка 4.2 от КХП на Simponi 50 mg или 100 mg предварително напълнена спринцовка.

Пропусната доза

Ако пациентът забрави да си инжектира Simponi на планираната дата, той трябва да си инжектира пропусната доза веднага щом си спомни за това. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не си инжектират двойна доза, за да компенсират пропуснатата.

Следващата доза трябва да бъде приложена според дадените по-долу препоръки:

- Ако от определения момент за инжектиране на дозата са минали по-малко от 2 седмици, пациентът трябва да си инжектира пропуснатата доза и да продължи по първоначалната схема на приложение.
- Ако от определения момент за инжектиране на дозата са минали повече от 2 седмици, пациентът трябва да си инжектира пропусната доза и да премине към нова схема на приложение, започваща от момента на инжектиране на пропуснатата доза.

Специални популации

Бъбречно и чернодробно увреждане

Simponi не е изпитван при тези популации пациенти. Не могат да се дадат препоръки за дозировката.

Педиатрична популация

Липсва съответна употреба на Simponi при деца на възраст под 2 години с pJIA или pUC.

Начин на приложение

Simponi е за подкожно приложение. След съответно обучение в техниката на подкожно инжектиране, пациентите могат да се самоинжектират, ако техният лекар прецени за подходящо, с последващо медицинско наблюдение, ако е необходимо. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да инжектират назначеното количество Simponi съгласно подробните инструкции за приложение, дадени в листовката за пациента. Всяка предварително напълнена писалка е предназначена за еднократна употреба при един пациент и трябва да се изхвърли веднага след употреба.

За инструкции за приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активна туберкулоза (ТВ) или друга тежка инфекция като сепсис, както и опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

Умерено тежка или тежка сърдечна недостатъчност (клас III/IV по NYHA) (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на прилагания продукт трябва да бъдат ясно записани.

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за развитие на инфекции, включително и туберкулоза – преди, по време на и след края на лечението с голимумаб. Предвид това, че елиминирането на голимумаб може да продължи до 5 месеца, проследяването трябва да продължи и през този период. При пациенти, развили тежка инфекция или сепсис, лечението с голимумаб не трябва да продължава (вж. точка 4.3).

Голимумаб не трябва да се прилага при пациенти с клинично значима активна инфекция. Когато се обсъжда приложението на голимумаб при пациенти с хронична инфекция или анамнеза за рецидивиращи инфекции, трябва да се подхожда с повишено внимание. Пациентите трябва да бъдат посъветвани за потенциалните рискови фактори за инфектиране и да ги избягват.

Пациентите, приемащи TNF блокери, са по-податливи към развитие на тежки инфекции. При пациенти, лекувани с голимумаб, се съобщава за бактериални (включително сепсис и пневмония), микобактериални (включително TB), инвазивни гъбични и опортюнистични инфекции, включително и с летален изход. Някои от тежките инфекции са докладвани при пациенти на съпътстващо имunosупресивно лечение, което, в допълнение към сегашното им заболяване, ги предразполага към развитие на инфекции. Пациентите, развили нова инфекция по време на лечение с голимумаб, трябва да бъдат внимателно проследявани и да бъдат подложени на цялостна диагностична оценка. При пациентите, развили нова сериозна инфекция или сепсис, приложението на голимумаб трябва да бъде прекратено и да се проведе подходящо противомикробно или противогъбично лечение, докато инфекцията не бъде овладяна.

При пациенти, живели или пътували в райони, където инвазивните гъбични инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза са ендемични, ползите и рисковете от лечението с голимумаб трябва внимателно да се обсъдят, преди да се назначи лечение с голимумаб. Ако при рискови пациенти, лекувани с голимумаб, се развие сериозно системно заболяване, трябва да се подозира инвазивна гъбична инфекция. Ако е възможно, диагнозата и приложението на емпирична противогъбична терапия при тези пациенти трябва да се направи след консултация с лекар с опит в лечението на пациенти с инвазивни гъбични инфекции.

Туберкулоза

Има съобщения за развитие на туберкулоза при пациенти, получаващи голимумаб. Трябва да се отбележи, че в повечето от тези съобщения става въпрос за извънбелодробна туберкулоза, изявяваща се както като локализирано, така и като дисеминирано заболяване.

Преди започване на лечението с голимумаб, всички пациенти трябва да бъдат оценени както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулоза. Оценката трябва да включва обстойна медицинска анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможен предшестващ контакт с туберкулоза и минало и/или настоящо имunosупресивно лечение. Трябва да се извършат съответните тестове за скрининг, т.е. кожен туберкулинов тест или кръвни изследвания и рентгенография на гръден кош, на всички пациенти (може да са в сила местни изисквания). Препоръчва се резултатите от тези изследвания да се запишат в картата на пациента. Напомня се на предписващите лекари за риск от фалшиво отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако бъде диагностицирана активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с голимумаб (вж. точка 4.3).

При съмнение за латентна туберкулоза, трябва да се направи консултация с лекар с опит в лечението на туберкулоза. При всички описани по-долу случаи трябва внимателно да се прецени съотношението полза/риск на лечението с голимумаб.

Ако бъде диагностицирана неактивна („латентна“) туберкулоза, преди започване на лечението с голимумаб трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства в съответствие с местните изисквания.

При пациенти, които имат няколко рискови фактора за туберкулоза или значими рискови фактори и отрицателно изследване за латентна туберкулоза, трябва да се обсъди провеждане на лечение с противотуберкулозни средства преди започване на лечението с голимумаб.

Назначаването на туберкулостатично лечение, преди да се започне приложение на голимумаб, трябва да се обсъди и при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не е сигурно, че е провеждано адекватно лечение с противотуберкулозни средства.

При пациенти, лекувани с голимумаб, са възникнали случаи на активна туберкулоза по време на и след лечение за латентна туберкулоза. Пациентите, приемащи голимумаб, трябва стриктно да се проследяват за признаци и симптоми на активна туберкулоза, включително пациентите, които са имали отрицателно изследване за латентна туберкулоза, пациенти, които са на лечение за латентна туберкулоза и пациенти, които са били лекувани за туберкулозна инфекция.

Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако по време на или след лечение с голимумаб се появят признаци/симптоми, които предполагат наличие на туберкулоза (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет).

Реактивация на вируса на хепатит В

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, включително голимумаб, които са хронични носители на вируса на хепатит В (т.е. са HBsAg-положителни), е наблюдавано реактивиране на вируса. Някои от случаите са били с летален изход.

Пациентите трябва да бъдат изследвани за HBV инфекция преди започване на лечение с голимумаб. При пациенти, които са позитивни за HBV инфекция, се препоръчва консултация с лекар, който има опит в лечението на хепатит В.

По време на лечението и няколко месеца след края му носителите на HBV, при които се налага лечение с голимумаб, трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция. Няма достатъчно данни за съпътстващо лечение на носителите на HBV с TNF-антагонист и противовирусен препарат с цел предотвратяване на реактивацията на HBV. При пациенти, при които вирусът на хепатит В се реактивира, лечението с голимумаб трябва да се спре и да се започне ефикасно противовирусно лечение с подходящо поддържащо лечение.

Злокачествени и лимфопрролиферативни заболявания

Не е известна потенциалната роля на лечението с TNF блокери за развитието на злокачествени заболявания. Въз основа на наличните данни към настоящия момент не се изключва евентуален риск за развитие на лимфоми, левкемия или други злокачествени заболявания при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. Трябва да се подхожда с повишено внимание при започване на лечение с TNF блокери при пациенти с анамнеза за злокачествено заболяване или при продължаване на лечение с TNF блокери при пациенти, развили злокачествено заболяване.

Злокачествени заболявания при педиатрични пациенти

В постмаркетингови условия има съобщения за злокачествени заболявания, някои с фатален изход, при деца, юноши и млади хора (до 22-годишна възраст), лекувани с TNF-блокери (начало на лечението $\leq$ 18-годишна възраст). Приблизително половината от тези случаи са лимфоми. Другите случаи обхващат различни злокачествени заболявания, включително редки заболявания, обикновено свързани с имunosупресия. При деца и юноши, лекувани с TNF-блокери, не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания.

Лимфом и левкемия

В контролираните етапи на клиничните изпитвания на всички TNF блокери, включително голимумаб, при пациентите на лечение с TNF-антагонист са наблюдавани повече случаи на развитие на лимфом в сравнение с пациентите от контролните групи. В клиничните изпитвания на Simponi фаза IIb и III при пациенти с ревматоиден артрит (RA), псориазичен артрит (PsA) и анкилозиращ спондилит (AS) честотата на развитие на лимфом при пациентите, лекувани с голимумаб, е по-висока от средната за общата популация. Съобщени са случаи на левкемия при пациенти, лекувани с голимумаб. При пациенти с ревматоиден артрит с голяма давност и висока активност на възпалителното заболяване съществува повишен риск от поява на лимфом и левкемия, което усложнява оценката на риска.

При пациенти, лекувани с други TNF-блокери са съобщавани редки случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (HSTCL) в постмаркетинговия период (вж. точка 4.8). Този рядък тип Т-клетъчен лимфом е с много агресивен ход на заболяването и обикновено завършва летално. Повечето от случаите са възникнали при юноши и мъже в млада възраст, като почти всички са били на съпътстващо лечение с азатиоприн (AZA) или 6-меркаптопурин (6-MP) за възпалително заболяване на червата. Потенциалният риск при комбиниране на AZA или 6-MP с голимумаб трябва внимателно да се обмисли. Рискът за развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с TNF-блокери, не може да се изключи.

Злокачествени заболявания, различни от лимфом

В контролираните етапи на клиничните изпитвания на Simponi фаза IIb и III при пациенти с RA, PsA, AS и улцерозен колит (UC) честотата на злокачествените заболявания, различни от лимфом (с изключение на немеланомен кожен рак), е сходна между пациентите на лечение с голимумаб и тези от контролните групи.

Дисплазия/карцином на дебелото черво

Не е известно дали лечението с голимумаб повлиява риска за развитие на дисплазия или карцином на дебелото черво. На всички пациенти с улцерозен колит, които са с повишен риск за дисплазия или карцином на дебелото черво (напр. пациенти с дългогодишен улцерозен колит или първичен склерозиращ холангит) или които имат анамнеза за дисплазия или карцином на дебелото черво, трябва редовно да се прави скрининг за дисплазия преди терапията и в хода на заболяването. Този преглед трябва да включва колоноскопия и биопсия съгласно националните ръководства. При пациенти с новодиагностицирана дисплазия, лекувани с голимумаб, рисковете и ползите за отделните пациенти трябва внимателно да се преценят и да се обмисли дали да се продължи терапията.

В експлораторно клинично изпитване за оценка на приложението на голимумаб при пациенти с тежка персистираща астма са докладвани повече съобщения за злокачествени новообразувания при пациентите, лекувани с голимумаб, в сравнение с пациентите от контролните групи (вж. точка 4.8). Значимостта на тези резултати не е известна.

В експлораторно клинично изпитване за оценка на друг TNF-антагонист – инфликсимаб, при пациенти с умерено тежка до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), са докладвани повече съобщения за злокачествени заболявания, предимно на белия дроб или главата и шията, при пациентите, лекувани с инфликсимаб, в сравнение с пациентите от контролните групи. Всички пациенти са били тежки пушачи. Следователно трябва да се подхожда с повишено внимание при приложение на който и да е TNF-антагонист при пациенти с ХОББ, както и при пациенти с повишен риск от развитие на злокачествено заболяване поради тютюнопушене.

Рак на кожата

При пациенти, лекувани с TNF-блокиращи средства, включително голимумаб, се съобщава за меланом и Merkel-клетъчен карцином (вж. точка 4.8). Препоръчват се периодични дерматологични прегледи, особено при пациенти с рискови фактори за рак на кожата.

Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН)

Съобщени са случаи на влошаване на застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) и поява на ЗСН при TNF блокери, включително и голимумаб. Някои от случаите са с летален изход. В клинично изпитване на друг TNF-антагонист са наблюдавани влошаване на съществуваща застойна сърдечна недостатъчност и повишена смъртност в резултат на ЗСН. Голимумаб не е проучван при пациенти със ЗСН. Голимумаб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с лека сърдечна недостатъчност (клас I/II по NYHA). Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани и при поява или прогресиране на симптомите на сърдечна недостатъчност приложението на голимумаб трябва да бъде прекратено (вж. точка 4.3).

Неврологични събития

Приложението на TNF-антагонист, включително и голимумаб, е свързано със случаи на поява или екзацербация на симптомите и/или рентгенологичните данни за демиелинизиращи процеси на централната нервна система, включително множествена склероза и периферни демиелинизиращи нарушения. При пациенти с предшестващо или новопоявило се демиелинизиращо нарушение трябва внимателно да се прецени съотношението риск/полза от лечението с TNF-антагонист, преди да се започне лечение с голимумаб. Трябва да се обсъди прекратяване на лечението с голимумаб, ако възникнат тези нарушения (вж. точка 4.8).

Операции

Опитът по отношение на безопасността на голимумаб скоро след хирургични интервенции, включително и артропластика, е ограничен. Ако се планира хирургична интервенция, трябва да се вземе предвид дългият полуживот на лекарствения продукт. Пациент, при когото се налага хирургична интервенция по време на лечението с голимумаб, трябва да бъде внимателно проследяван за развитие на инфекции, като при нужда трябва да се вземат съответните мерки.

Имуносупресия

Тъй като TNF е медиатор на възпалението и повлиява клетъчния имунен отговор, съществува вероятност TNF-антагонистите, включително и голимумаб, да засягат защитата срещу инфекции и развитие на злокачествени новообразувания.

Автоимунни процеси

Относителният дефицит на $TNF\alpha$, причинен от лечението с TNF-антагонист, може да доведе до отключването на автоимунни процеси. Ако след приложение на голимумаб се развият симптоми, характерни за лупус-подобен синдром, и антителата срещу двойноверижната ДНК се позитивират, лечението с голимумаб трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

Има съобщения за случаи на панцитопения, левкопения, неутропения, агранулоцитоза, апластична анемия и тромбоцитопения при пациенти, получаващи TNF блокери, включително голимумаб. Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако развият признаци и симптоми, които предполагат наличие на кръвна дискразия (напр. персистиращ фебрилитет, кръвонасядания, кървене, бледност). При пациенти с установени хематологични аномалии трябва да се обсъди прекратяване на лечението с голимумаб.

Съпътстващо приложение на TNF-антагонисти и анакинра

При клинични проучвания са наблюдавани сериозни инфекции и неутропения при съпътстващо приложение на анакинра и друг TNF блокер, етанерцепт, без допълнителна клинична полза. Поради характера на нежеланите реакции, наблюдавани при тази комбинирана терапия, сходни прояви на токсичност може да се проявят и в резултат на комбинацията от анакинра и друг TNF блокер. Комбинирането на голимумаб и анакинра не се препоръчва.

Съпътстващо приложение на TNF-антагонисти и абатацепт

В клинични проучвания съпътстващото приложение на TNF-антагонисти и абатацепт е било свързано с повишен риск от развитие на инфекции в сравнение с лечението само с TNF-антагонист, включително и сериозни инфекции, без съвместното им приложение да носи клинична полза. Комбинирането на голимумаб и абатацепт не се препоръчва.

Съпътстващо приложение с други биологични лекарствени продукти

Няма достатъчно информация по отношение на съпътстващата употреба на голимумаб с други биологични лекарствени продукти, използвани за лечение на същите заболявания, за които се използва голимумаб. Съпътстващата употреба на голимумаб с тези биологични продукти не се препоръчва поради възможността за повишаване на риска от инфекция и други потенциални фармакологични взаимодействия.

Преминаване от един вид биологични модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) към друг

Необходимо е повишено внимание и пациентите трябва да продължат да бъдат проследявани при преминаване от един биологичен лекарствен продукт към друг, тъй като припокриването на биологична активност може допълнително да повиши риска от нежелани реакции, включително инфекция.

Ваксинации/терапевтични инфекциозни агенти

На пациентите, лекувани с голимумаб, могат да се правят ваксини, с изключение на живи ваксини (вж. точки 4.5 и 4.6). Данните за отговора при ваксиниране с живи ваксини или за вторично предаване на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, които са на лечение с анти-TNF продукти, са ограничени. Употребата на живи ваксини може да доведе до клинични инфекции, включително дисеминирани инфекции.

Друга употреба на терапевтични инфекциозни агенти като живи атенюирани бактерии (напр. вливане на BCG в пикочния мехур при лечение на рак) може да доведе до клинични инфекции, включително дисеминирани инфекции. Препоръчва се да не се прилагат терапевтични инфекциозни агенти съпътстващо с голимумаб.

Алергични реакции

При постмаркетинговият опит са съобщени сериозни системни реакции на свръхчувствителност (включително анафилактична реакция) след приложение на голимумаб. Някои от тези реакции са настъпили след първото приложение на голимумаб. Ако се развие анафилактична или друга сериозна алергична реакция, приложението на голимумаб трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.

Свръхчувствителност към латекс

Капачето на иглата в предварително напълнената писалка е направено от естествен сух каучук, съдържащ латекс, и е възможно да предизвика алергични реакции при пациенти, свръхчувствителни към латекс.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

В клинични проучвания фаза III за лечение на RA, PsA, AS и UC като цяло не са забелязани разлики по отношение на нежеланите лекарствени реакции (НЛР), сериозните нежелани лекарствени реакции (СНЛР) и сериозните инфекции при пациенти на 65 или повече години, лекувани с голимумаб, и по-млади пациенти. Все пак, при лечение на хора в старческа възраст трябва да се подхожда с повишено внимание, особено по отношение на появата на инфекции. В проучването за нерентгенографски аксиален спондилоартрит (nr-Axial SpA) не са включени пациенти на възраст 45 или повече години.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не са провеждани специални проучвания на голимумаб при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. При пациенти с нарушена чернодробна функция голимумаб трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Ваксинации

Препоръчва се преди започване на лечение с голимумаб да бъдат направени всички имунизации на педиатричните пациенти съгласно настоящия имунизационен календар (вж. „Ваксинации/терапевтични инфекциозни агенти“ посочени по-горе).

Помощни вещества с известно действие

Сорбитол

Simponi съдържа сорбитол (E420). При пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, трябва да се вземе предвид допълнителният ефект от

съпътстващото приложение на продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза) и хранителния прием на сорбитол (или фруктоза) (вж. точка 2).

Полисорбат 80

Simponi съдържа 0,068 mg полисорбат 80 (E433) във всяка предварително напълнена писалка. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции (вж. точка 2).

Риск за лекарствени грешки

Важно е да бъде приложена правилната доза, както е посочено в „Дозировка“ (вж. точка 4.2). Необходимо е повишено внимание, за да се гарантира, че няма субдозирание или свръхдозирание при пациентите.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Съпътстващо приложение с други биологични лекарствени продукти

Комбинирането на голимумаб с други биологични лекарствени продукти, използвани за лечение на същите заболявания, за които се използва и голимумаб, включително анакинра и абатацепт не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Живи ваксини/терапевтични инфекциозни агенти

По време на лечението с голимумаб не трябва да се прилагат живи ваксини (вж. точки 4.4 и 4.6).

Терапевтични инфекциозни агенти не трябва да се прилагат съпътстващо с голимумаб (вж. точка 4.4).

Метотрексат

Независимо от това, че съпътстващото приложение с MTX води до по-високи концентрации на голимумаб в стационарно състояние при пациенти с RA, PsA или AS, данните не говорят за необходимост от корекция на дозата нито на голимумаб, нито на MTX (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция за предпазване от бременност и да продължат да я използват поне 6 месеца след последното приложение на голимумаб.

Бременност

Има проспективно събрани данни за умерен брой (приблизително 400) бременности с експозиция на голимумаб, които са довели до живи раждания с известни резултати, включително 220 бременности с експозиция през първия триместър. В популяционно проучване от Северна Европа, включващо 131 бременности (и 134 кърмачета) са наблюдавани 6/134 (4,5%) събития на сериозни вродени аномалии след експозиция *in utero* на Simponi спрямо 599/10 823 (5,5%) събития след системна небиологична терапия, в сравнение с 4,6% в общата популация на проучването. Съотношенията на шансовете, коригирани за смущаващи фактори, са съответно OR 0,79 (95% CI 0,35-1,81) за Simponi спрямо системна небиологична терапия и OR 0,95 (95% CI 0,42-2,16) за Simponi спрямо общата популация.

Тъй като голимумаб инхибира TNF, приложението му по време на бременността може да засегне нормалния имунен отговор на новороденото. Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие и раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Наличният клиничен опит е ограничен. Голимумаб трябва да се използва по време на бременност само ако лечението е наистина наложително.

Голимуаб преминава през плацентата. След лечение с TNF-блокиращо моноклонално анти тяло по време на бременността, анти тялото се установява до 6 месеца в серума на кърмачета, родени от лекуваните жени. В резултат на това тези кърмачета може да са с повишен риск от развитие на инфекция. Не се препоръчва приложение на живи ваксини при кърмачета с експозиция на голимуаб *in utero*, 6 месеца след последната инжекция с голимуаб на майката по време на бременността (вж. точки 4.4 и 4.5).

Кърмене

Не е известно дали голимуаб се екскретира в кърмата или се резорбира системно след поглъщане. При маймуни е доказано, че голимуаб преминава в кърмата и понеже човешките имуноглобулини се екскретират в кърмата, жените не трябва да кърмят по време на лечението с голимуаб и поне 6 месеца след края му.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания с голимуаб върху фертилитета при животни. Проучване на фертилитета при мишки, с използване на аналогично анти тяло, което избирателно инхибира функционалната активност на мишия TNF- α , не показва значими ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Simponi повлиява в малка степен способността за колоездене, шофиране и работа с машини. Въпреки това след приложение на Simponi може да се появи замайване (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

През контролирания период на основните изпитвания за RA, PsA, AS, nr-Axial SpA и UC инфекция на горните дихателни пътища е била най-честата нежелана реакция (НР), която се съобщава при 12,6% от пациентите, лекувани с голимуаб в сравнение с 11,0% при контролните пациенти. Най-сериозните НР, съобщени за голимуаб, включват сериозни инфекции (включително сепсис, пневмония, ТВ, инвазивни гъбични и опортюнистични инфекции), демиелинизиращи нарушения, реактивация на HBV, ЗСН, автоимунни процеси (лупус-подобен синдром), хематологични реакции, сериозна системна свръхчувствителност (включително анафилактична реакция), васкулит, лимфом и левкемия (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

НР, наблюдавани в клинични изпитвания и съобщени при постмаркетинговата употреба на голимуаб в света, са описани в Таблица 1. В рамките на системо-органните класове НР са изброени по честота според следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2
Табличен списък на НР

Инфекции и инфестации	
Много чести:	Инфекция на горните дихателни пътища (назофарингит, фарингит, ларингит и ринит)
Чести:	Бактериални инфекции (като целулит), инфекция на долните дихателни пътища (като пневмония), вирусни инфекции (като грип и херпес), бронхит, синусит, повърхностни гъбични инфекции, абсцес
Нечести:	Сепсис, включително септичен шок, пиелонефрит

	Редки:	Туберкулоза, опортюнистични инфекции (като например инвазивни гъбични инфекции [хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза, пневмоцистоза], бактериална, атипична микобактериална и протозойна инфекция), реактивация на вируса на хепатит В, бактериален артрит, инфекциозен бурсит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени	Нечести:	Неоплазми (като рак на кожата, сквамозноклетъчен карцином и меланоцитен невус)
	Редки:	Лимфом, левкемия, меланом, Merkel-клетъчен карцином
	С неизвестна честота:	Хепатолиенален Т-клетъчен лимфом*, сарком на Kaposi
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести:	Левкопения (включително неутропения), анемия
	Нечести:	Тромбоцитопения, панцитопения
	Редки:	Апластична анемия, агранулоцитоза
Нарушения на имунната система	Чести:	Алергични реакции (bronхоспазъм, свръхчувствителност, уртикария), позитивиране на автоантитела
	Редки:	Сериозни системни реакции на свръхчувствителност (включително анафилактична реакция), васкулит (системен), саркоидоза
Нарушения на ендокринната система	Нечести:	Тироидни нарушения (като хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм и струма)
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести:	Повишаване на нивата на кръвната захар, повишаване на нивата на липидите
Психични нарушения	Чести:	Депресия, безсъние
Нарушения на нервната система	Чести:	Замайване, главоболие, парестезия
	Нечести:	Нарушено равновесие
	Редки:	Демиелинизиращи нарушения (централни или периферни), дисгеузия
Нарушения на очите	Нечести:	Нарушения на зрението (като замъглено зрение и намалена зрителна острота), конюнктивит, алергия на очите (като сърбеж в очите и дразнене)
Сърдечни нарушения	Нечести:	Аритмия, исхемични коронарни нарушения
	Редки:	Застойна сърдечна недостатъчност (новопоявила се или влошаване на вече съществуваща)
Съдови нарушения	Чести:	Артериална хипертония
	Нечести:	Тромбоза (като дълбока венозна тромбоза или тромбоза на аортата), зачервяване на лицето
	Редки:	Феномен на Raynaud
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести:	Астма и свързани с астмата симптоми (като хриптене и бронхиална хиперактивност)
	Нечести:	Интерстициална белодробна болест

Стомашно-чревни нарушения	Чести: Диспепсия, гастроинтестинална и абдоминална болка, гадене, стомашно-чревни възпалителни нарушения (като гастрит и колит), стоматит
	Нечести: Констипация, гастроезофагеална рефлуксна болест
Хепатобилиарни нарушения	Чести: Повишаване на аланин аминотрансферазата, повишаване на аспартат аминотрансферазата
	Нечести: Холелитиаза, чернодробни нарушения
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: Пруритус, обрив, алоpecia, дерматит
	Нечести: Булозни кожни реакции, псориазис (новопоявил се или влошаване на вече съществуващ псориазис, палмарен/плантарен и пустулозен), уртикария
	Редки: Лихеноидни реакции, ексфолиация на кожата, васкулит (кожен)
	С неизвестна честота: Влошаване на симптомите на дерматомиозит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Редки: Лупус-подобен синдром
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Редки: Нарушения на пикочния мехур, бъбречни нарушения
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести: Нарушения на гърдите, менструални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести: Пирексия, астения, реакция на мястото на инжектиране (като еритем на мястото на инжектиране, уртикария, индурация, болка, кръвонасядане, пруритус, дразнене, и парестезия), дискомфорт в областта на гръдния кош
	Редки: Забавено зарастване на рани
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести: Фрактури на костите

* Наблюдавани при други TNF блокери.

В тази точка, медианата на периода на проследяване (приблизително 4 години) като цяло е представена за всяко приложение на голимумаб. Когато приложението на голимумаб е описано спрямо дозата, медианата на периода на проследяване се променя (приблизително 2 години при доза от 50 mg, приблизително 3 години при доза от 100 mg), като пациентите може да са преминали от една доза към друга.

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

През контролирания период на основните изпитвания, се наблюдава инфекция на горните дихателни пътища като най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция при 12,6% от лекуваните с голимумаб пациенти (честота на 100 човекогодина: 60,8; 95% CI: 55,0, 67,1), в сравнение с 11,0% при контролните пациенти (честота на 100 човекогодина: 54,5; 95% CI: 46,1, 64,0). В контролирани и неконтролирани етапи на проучванията, с медиана на проследяване

приблизително 4 години, честотата на инфекции на горните дихателни пътища на 100 човекогодини е била 34,9 случая; 95% CI: 33,8; 36,0 за лекуваните с голимумаб пациенти.

През контролирания период на основните изпитвания са наблюдавани инфекции при 23,0% от лекуваните с голимумаб пациенти (честота на 100 човекогодини: 132,0; 95% CI: 123,3; 141,1), в сравнение с 20,2% при контролните пациенти (честота на 100 човекогодини: 122,3; 95% CI: 109,5; 136,2). В контролирани и неконтролирани етапи на изпитванията, с медиана на проследяване приблизително 4 години, честотата на инфекции на 100 човекогодини е била 81,1 събития; 95% CI: 79,5; 82,8 за лекуваните с голимумаб пациенти.

През контролирания период на изпитванията за RA, PsA, AS и nr-Axial SpA са наблюдавани сериозни инфекции при 1,2% от лекуваните с голимумаб пациенти и 1,2% от пациентите в контролната група. Честотата на сериозните инфекции на 100 човекогодини при проследяване в контролирания период на изпитванията за RA, PsA, AS и nr-Axial SpA е била 7,3; 95% CI: 4,6; 11,1 за групата на голимумаб от 100 mg, 2,9; 95% CI 1,2; 6,0 за групата на голимумаб от 50 mg и 3,6; 95%CI: 1,5; 7,0 за плацебо групата. През контролирания период на изпитвания на индукционно лечение с голимумаб при UC, сериозни инфекции са наблюдавани при 0,8% от пациентите, лекувани с голимумаб, в сравнение с 1,5% от пациентите в контролната група. Сериозните инфекции, наблюдавани при пациентите, лекувани с голимумаб, включват туберкулоза, бактериални инфекции, включително сепсис и пневмония, инвазивни гъбични инфекции и други опортюнистични инфекции. Някои от тези инфекции са били с летален изход. В контролираните и неконтролираните етапи на основните изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, е наблюдавана по-висока честота на сериозни инфекции, включително опортюнистични инфекции и ТВ при пациенти, получавали 100 mg голимумаб, в сравнение с пациенти, получавали 50 mg голимумаб. Честотата на всички сериозни инфекции на 100 човекогодини е била 4,1; 95% CI: 3,6; 4,5, при пациентите, получавали 100 mg голимумаб и 2,5; 95% CI: 2,0; 3,1 при пациентите, получавали 50 mg голимумаб.

Злокачествени заболявания

Лимфом

По време на основните изпитвания честотата на развитие на лимфом при лекуваните с голимумаб пациенти е по-висока от очакваната в общата популация. В контролираните и неконтролираните етапи на тези изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, е наблюдавана по-висока честота на лимфом при пациентите, получавали 100 mg голимумаб, в сравнение с пациентите, получавали 50 mg голимумаб. Лимфом е диагностициран при 11 участници (1 в терапевтичните групи на 50 mg голимумаб и 10 в терапевтичните групи на 100 mg голимумаб), с честота (95% CI) на 100 човекогодини за периода на проследяване при 0,03 (0,00; 0,15) и 0,13 (0,06; 0,24) случая, съответно при голимумаб 50 mg и 100 mg, и 0,00 (0,00; 0,57) случая при плацебо. По-голяма част от случаите на развитие на лимфом са възникнали при проучването GO-AFTER, което включва пациенти с предходна експозиция на TNF-антагонисти, които са имали по-голяма продължителност и рефрактерност на заболяването (вж. точка 4.4).

Злокачествени заболявания, различни от лимфом

В контролираните периоди на основните изпитвания, както и по време на приблизително 4-годишното проследяване, честотата на различните от лимфом злокачествени заболявания (с изключение на немеланомния кожен рак) е сходна в групите на лечение с голимумаб и контролните групи. По време на приблизително 4-годишното проследяване честотата на различните от лимфом злокачествени заболявания (с изключение на немеланомния кожен рак) е сходна с тази в общата популация.

По време на контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, немеланомен рак на кожата е диагностициран при 5 от участниците, приемали плацебо, 10 от приемалите голимумаб 50 mg и 31 от приемалите голимумаб 100 mg при честота (95% CI) на 100 човекогодини за периода на проследяване 0,36 (0,26; 0,49) общо при голимумаб и 0,87 (0,28; 2,04) при плацебо.

По време на контролирания и неконтролирания период на основните изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, злокачествени заболявания с изключение на меланом, немеланомен кожен рак и лимфом са диагностицирани при 5-ма участници, приемали плацебо, 21 от приемалите голимумаб 50 mg и 34 от приемалите голимумаб 100 mg при честота (95% CI) на 100 човекогодини за периода на проследяване 0,48 (0,36; 0,62) общо за голимумаб и 0,87 (0,28; 2,04) за плацебо (вж. точка 4.4).

Съобщения от клинични изпитвания за лечение на астма

В експлораторно клинично проучване пациенти с тежка персистираща астма са получили натоварваща доза голимумаб (150% от определената терапевтична доза) подкожно на седмица 0, след което са лекувани с голимумаб 200 mg, голимумаб 100 mg или голимумаб 50 mg подкожно на всеки 4 седмици до седмица 52. При пациентите на лечение с голимумаб (n = 230) са съобщени осем злокачествени заболявания и нито едно при пациентите на плацебо (n = 79). Съобщение за лимфом има при 1 пациент, за немеланомен рак на кожата при 2-ма пациенти и за други злокачествени заболявания при 5 пациенти. Няма преваляване на определен вид злокачествено заболяване.

По време на плацебо-контролираната част на проучването честотата на поява (95% CI) на всички злокачествени заболявания на 100 човекогодини проследяване на пациентите, лекувани с голимумаб, е била 3,19 (1,38; 6,28). В това проучване честотата на поява (95% CI) на 100 човекогодини проследяване при пациентите, лекувани с голимумаб, е била 0,40 (0,01, 2,20) за лимфом, 0,79 (0,10, 2,86) за немеланомен кожен рак и 1,99 (0,64, 4,63) за други злокачествени заболявания. При участниците на плацебо честотата на поява (95% CI) на тези злокачествени заболявания на 100 човекогодини е била 0,00 (0,00, 2,94). Значимостта на тези резултати не е известна.

Неврологични събития

В контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, е наблюдавана по-висока честота на демиелинизация при пациентите, получавали голимумаб 100 mg, в сравнение с пациентите, получавали голимумаб 50 mg (вж. точка 4.4).

Повишаване на чернодробните ензими

В контролирания период на основните изпитвания за RA и PsA се появяват леки повишения на АЛАТ (> 1 и < 3 x горната граница на нормата (ULN), със сходни честоти в групите на голимумаб и контролните групи в изпитванията за лечение на RA и PsA (22,1% до 27,4% от пациентите); като в изпитванията за лечение на AS и nr-Axial SpA при повече пациенти, лекувани с голимумаб, се е появило леко повишаване на АЛАТ (26,9%), отколкото при контролните пациенти (10,6%). По време на контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания за лечение на RA и PsA, с медиана на проследяване приблизително 5 години, честотата на леките повишавания на АЛАТ в изпитванията за лечение на RA и PsA е сходна при лекуваните с голимумаб пациенти и контролните пациенти. В контролирания период на основните изпитвания на индукционно лечение с голимумаб при UC са възникнали леки повишения на АЛАТ (> 1 и < 3 x ULN) в сходни съотношения при лекуваните с голимумаб и контролните пациенти (съответно 8,0% до 6,9%). В контролираните и неконтролираните периоди на основни изпитвания за UC с медиана на проследяване приблизително 2 години процентът на пациентите с леки повишения на АЛАТ е 24,7% при пациенти, приемащи голимумаб по време на етапа на поддържаща терапия от проучването при UC.

В контролирания период на основни изпитвания за лечение на RA и AS повишаванията на АЛАТ ≥ 5 x ULN не са чести, като те са наблюдавани по-често при пациентите, лекувани с голимумаб (0,4% до 0,9%), отколкото при контролните пациенти (0,0%). Такава тенденция не се наблюдава при пациентите с псориатичен артрит. По време на контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания, с медиана на проследяване 5 години, честотата на повишаване на АЛАТ ≥ 5 x ULN е сходна при лекуваните с голимумаб пациенти и при контролните пациенти. Като цяло тези повишавания са асимптомни и стойностите се

понижават или се нормализират и при отпаднали от изпитването пациенти, и при такива, които продължават да участват, както и при корекция на приема на други лекарствени продукти. Няма съобщени случаи по време на контролирания и неконтролирания период на проучването за nr-Axial SpA (до 1 година). В контролирания период на основни изпитвания на индукционно лечение с голимумаб при UC са възникнали повишения на АЛАТ $\geq 5 \times \text{ULN}$ в сходни съотношения при лекуваните с голимумаб и пациентите, приемали плацебо (съответно 0,3% до 1,0%). В контролираните и неконтролираните периоди на основни изпитвания за UC с медиана на проследяване приблизително 2 години процентът на пациентите с повишения на АЛАТ $\geq 5 \times \text{ULN}$ е 0,8% при пациенти, приемащи голимумаб по време на етапа на поддържаща терапия от проучването при UC.

В основни изпитвания за лечение на RA, PsA, AS и nr-Axial SpA, един пациент, включен в RA изпитване с предшествващи чернодробни отклонения и прием на други лекарствени продукти, който е лекуван с голимумаб, е развил неинфекциозен хепатит с иктер, с летален изход. Не се изключва ролята на голимумаб като допринасящ или утежняващ фактор.

Реакции на мястото на инжектиране

В контролираните периоди на основни изпитвания 5,4% от пациентите, лекувани с голимумаб, са получили реакции на мястото на инжектиране в сравнение с 2,0% от контролните пациенти. Наличието на антитела срещу голимумаб може да повиши риска от реакции на мястото на инжектиране. Повечето реакции на мястото на инжектиране са леки до умерено тежки, като най-честата е еритем на мястото на инжектиране. Като цяло появата на реакции на мястото на инжектиране не налага прекратяване на приложението на лекарствения продукт.

В контролираните изпитвания фаза IIb и/или III за лечение на RA, PsA, AS, nr-Axial SpA, тежка персистираща астма и в изпитвания фаза II/III за лечение на UC, нито един от лекуваните с голимумаб пациенти не е развил анафилактична реакция.

Автоантитела

По време на контролирани и неконтролирани периоди на основни изпитвания с едногодишен период на проследяване, при 3,5% от пациентите, лекувани с голимумаб, и 2,3% от контролните пациенти за първи път са установени ANA (в титър 1:160 или по-висок). В края на едногодишното проследяване наличието на анти-dsDNA антитела при изходно анти-dsDNA отрицателни пациенти е 1,1%.

Педиатрична популация

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Безопасността на голимумаб е проучена в проучване фаза III при 173 пациенти с рJIA на възраст от 2 до 17 години. Средното проследяване е приблизително две години. Видът и честотата на нежеланите реакции, съобщени в това проучване, като цяло са подобни на тези, наблюдавани в проучвания при възрастни с ревматоиден артрит.

Улцерозен колит

Безопасността на голимумаб е проучена в проучване фаза III при 69 пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерен до тежък активен улцерозен колит. В това проучване наблюдаваните нежелани реакции са в съответствие с установения профил на безопасност на голимумаб при възрастни пациенти с UC.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В клинично проучване единични дози до 10 mg/kg са инжектирани интравенозно без прояви на токсичност, ограничаваща дозата. В случай на предозиране се препоръчва пациентът да остане под наблюдение за признаци и симптоми на нежелани реакции, като незабавно се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF α), АТС код: L04AB06

Механизъм на действие

Голimumаб е човешко моноклонално антитяло, което образува стабилен комплекс с висок афинитет както към разтворимата, така и към трансмембранната форма на човешкия TNF α , което предотвратява свързването на TNF α към рецепторите му.

Фармакодинамични ефекти

Доказано е, че свързването на човешкия TNF с голimumаб неутрализира индуцираната от TNF α експресия на повърхността на човешките ендотелни клетки на адхезионните молекули Е-селектин, съдова адхезионна молекула 1 (vascular cell adhesion molecule, VCAM-1) и междуклетъчна адхезионна молекула 1 (intercellular adhesion molecule, ICAM-1). *In vitro* голimumаб инхибира и индуцираната от TNF секреция на интерлевкин 6 (IL-6), IL-8 и гранулоцит-макрофаг колоностимулиращ фактор (GM-CSF).

В сравнение с групите на плацебо е наблюдавано и подобрене по отношение на стойностите на С-реактивния протеин (CRP), като лечението със Simponi е довело до значимо понижаване спрямо изходните стойности на серумните нива на IL-6, ICAM-1, матриксната металопротеиназа 3 (MMP-3) и съдовоендотелния растежен фактор (vascular endothelial growth factor, VEGF) в сравнение с контролното лечение. В допълнение, нивата на TNF α са се понижали при пациентите с RA и AS, а при пациентите с PsA са се понижали нивата на IL-8. Тези промени са наблюдавани при първата оценка (седмица 4) след започване на приложението на Simponi и като цяло са се задържали до седмица 24.

Клинична ефикасност

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Безопасността и ефикасността на Simponi са оценени в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, с фаза на оттегляне от лечението (GO-KIDS) при 173 деца (на възраст от 2 до 17 години) с активен рJIA, с най-малко 5 активни стави и незадоволителен отговор към MTX. Деца с полиартикуларен JIA (полиартрит с положителен или отрицателен ревматоиден фактор, разширен олигоартрит, ювенилен псориатичен артрит или системен JIA, без настоящи системни симптоми) са включени в проучването. Медианата на броя активни стави на изходно ниво е 12, а медианата на CRP е 0,17 mg/dl.

Част 1 на проучването се състои от 16-седмична отворена фаза, в която 173-те включени деца получават подкожно Simponi 30 mg/m² (максимално 50 mg) на всеки 4 седмици и MTX. 154-те деца, които са постигнали отговор по Американския колеж по ревматология (ACR) Ped 30 на седмица 16 са включени в Част 2 на проучването, рандомизираната фаза на оттегляне от лечението, и получават Simponi 30 mg/m² (максимално 50 mg) + MTX или плацебо + MTX на всеки 4 седмици. След обостряне на заболяването, децата получават Simponi 30 mg/m²

(максимално 50 mg) + MTX. На седмица 48, децата са включени в дългосрочно продължение на проучването.

Децата, включени в това проучване, показват отговори по ACR Ped 30, 50, 70 и 90 от седмица 4.

На седмица 16, 87% от децата са с отговор по ACR Ped 30, а 79%, 66% и 36% от децата съответно са с отговор по ACR Ped 50, ACR Ped 70 и ACR Ped 90. На седмица 16, 34% от децата имат неактивна болест, определена като наличие на всички от следните: нямат стави с активен артрит; нямат температура, обрив, серозит, спленомегалия, хепатомегалия или генерализирана лимфаденопатия, дължаща се на JIA; нямат активен увеит; имат нормална ESR (< 20 mm/час) или CRP (< 1,0 mg/dl); глобална оценка на лекаря за активност на заболяването (≤ 5 mm по VAS); продължителност на сутрешната скованост < 15 минути.

На седмица 16 всички компоненти на ACR Ped показват клинично значимо подобрение от изходното ниво (вж. Таблица 3).

Таблица 3
Подобрения спрямо изходно ниво на компонентите на ACR Ped на седмица 16^a

	Медиана на подобрението в проценти
	Simponi 30 mg/m ² N ^b = 173
Глобална оценка на лекаря за заболяването (VAS ^b 0-10 cm)	88%
Глобална оценка на участника/родителя за цялостното състояние (VAS 0-10 cm)	67%
Брой на активните стави	92%
Брой на ставите с ограничен обхват на движение	80%
Физическа функция по CHAQ ^c	50%
ESR (mm/h) ^d	33%

^a изходно ниво = седмица 0

^b “n” отразява включените пациенти

^c VAS: визуална аналогова скала

^d CHAQ: Въпросник за оценка на детското здраве

^e ESR (mm/h): скорост на утаяване на еритроцитите (милиметри на час)

Първичната крайна точка, процента деца, които отговарят по ACR Ped 30 на седмица 16, и при които няма обостряне на заболяването между седмица 16 и седмица 48 не е достигната. При по-голямата част от децата няма обостряне между седмица 16 и седмица 48 (съответно 59% в Simponi + MTX групата и 53% в плацебо + MTX групата; $p = 0,41$).

Предварително определените анализи по подгрупи на първичната крайна точка според изходните стойности на CRP (≥ 1 mg/dl спрямо < 1 mg/dl) показват по-голяма честота на обостряне при участници, лекувани с плацебо + MTX, спрямо Simponi + MTX, при участници с изходни стойности на CRP ≥ 1 mg/dl (87% спрямо 40% $p = 0,0068$).

На седмица 48, 53% и 55% от децата, включени съответно в групата на Simponi + MTX и групата на плацебо + MTX, имат отговор по ACR Ped 30, и съответно 40% и 28% от децата в групата на Simponi + MTX и групата на плацебо + MTX, са постигнали неактивно заболяване.

Ревматоиден артрит при възрастни

Ефикасността на Simponi е доказана в три многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания, включващи над 1 500 пациенти на възраст ≥ 18 години с RA с умерено до силно изразена активност, диагностициран според критериите на Американския колеж по ревматология (ACR), поне 3 месеца преди скрининга. Пациентите са имали поне 4 оточни и 4 болезнени стави. Simponi или плацебо са били инжектирани подкожно веднъж на всеки 4 седмици.

В GO-FORWARD са оценени 444 пациенти с активен RA въпреки стабилната доза от поне 15 mg/седмично MTX и които не са лекувани преди това с TNF-антагонист. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX или Simponi 100 mg + плацебо. Пациентите, които са получавали плацебо + MTX, са преминали на Simponi 50 mg + MTX след седмица 24. На седмица 52 пациентите са включени в открито дългосрочно продължение на проучването.

В GO-AFTER са оценени 445 пациенти, лекувани преди това с един или повече от TNF-антагонистите адалимумаб, етанерцепт или инфликсимаб. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо, Simponi 50 mg или Simponi 100 mg. По време на проучването на пациентите е разрешено да продължат съпътстващото DMARD лечение с MTX, сулфасалазин (SSZ) и/или хидроксихлороквин (HCQ). Обявените причини за прекратяване на предшестващото анти-TNF лечение са липса на ефикасност (58%), непоносимост (13%), и/или различни от безопасността и ефикасността причини (29%, предимно по финансови съображения).

В GO-BEFORE са оценени 637 пациенти с активен RA, които не са получавали MTX и не са лекувани преди това с TNF-антагонисти. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX или Simponi 100 mg + плацебо. На седмица 52 пациентите са включени в открито дългосрочно продължение на проучването, в което пациентите, получаващи плацебо + MTX, които са имали поне една болезнена или подута става, са преминали на лечение със Simponi 50 mg + MTX.

В GO-FORWARD (съвместните) първични крайни са процентът пациенти, при които е достигнат ACR 20 отговор на седмица 14 и подобрението на седмица 24 по Въпросника за оценка на здравословното състояние (Health Assessment Questionnaire, HAQ). В GO-AFTER първичната крайна точка е процентът пациенти, при които е достигнат ACR 20 отговор на седмица 14. В GO-BEFORE съставните първични крайни точки са процентът пациенти, при които е достигнат ACR 50 отговор на седмица 24 и промяната в модифицирания резултат по van der Heijde-Sharp (vdH-S) на седмица 52. Освен първичните крайни точки е направена и допълнителна оценка на влиянието на Simponi върху признаците и симптомите на артрит, рентгенографски отговор, телесни функции и свързаните със здравето показатели за качество на живот.

Като цяло не са установени клинично значими различия в показателите за ефикасност между пациентите, получаващи Simponi 50 mg и 100 mg, със съпътстващ прием на MTX на седмица 104 в GO-FORWARD и GO-BEFORE и на седмица 24 в GO-AFTER. Във всяко от RA проучванията според дизайна на проучването, пациентите в дългосрочното продължение на проучването може да са сменяли дозите Simponi от 50 mg на 100 mg и обратно по преценка на лекаря в проучването.

Признаци и симптоми

Основните ACR резултати за доза Simponi 50 mg на седмици 14, 24 и 52 за GO-FORWARD, GO-AFTER и GO-BEFORE са представени в Таблица 4 и описани по-долу. Наблюдаван е отговор при първа оценка (седмица 4) след първоначалното приложение на Simponi.

В GO-FORWARD от 89 участници, рандомизирани да получават Simponi 50 mg + MTX, 48 са останали на това лечение до седмица 104. От тях 40, 33 и 24 пациенти са имали ACR отговор на седмица 104 съответно 20/50/70. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, са наблюдавани подобни честоти на ACR 20/50/70 отговор от седмица 104 до седмица 256.

В GO-AFTER процентът от пациентите, постигащи ACR 20 отговор, е по-висок при пациентите, получаващи Simponi, в сравнение с пациентите на плацебо, независимо от причината за прекратяване на предшестващото лечение с TNF-антагонисти.

Таблица 4
Основни резултати за ефикасност в контролираните етапи на GO-FORWARD, GO-AFTER и GO-BEFORE

	GO-FORWARD Активен RA въпреки лечението с MTX		GO-AFTER Активен RA, лекуван преди това с един или повече TNF-антагонисти		GO-BEFORE Активен RA, нелекуван преди това с MTX	
	Плацебо + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Плацебо	Simponi 50 mg	Плацебо + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Отговорили пациенти, %						
ACR 20						
Седмица 14	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
Седмица 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Седмица 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Седмица 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Седмица 24	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
Седмица 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Седмица 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Седмица 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Седмица 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n отразява рандомизираните пациенти; действителният брой пациенти, подходящи за оценка по всеки проследяван параметър, може да варира в зависимост от периода на оценка.

* p ≤ 0,001

NA: Неприложимо

В GO-BEFORE основният анализ при пациентите с умерен до тежък ревматоиден артрит (комбинирани групи Simponi 50 и 100 mg + MTX спрямо MTX самостоятелно за ACR 50) не е статистически значим на седмица 24 (p = 0,053). На седмица 52 в общата популация процентът пациенти в групата на Simponi 50 mg + MTX, постигнали ACR отговор, като цяло е бил по-висок, но не сигнификантно различен в сравнение с MTX самостоятелно (вж. Таблица 2). Допълнителни анализи са направени за подгрупите, представителни за показаната за лечение популация пациенти с тежък, активен и прогресиращ RA. Демонстриран е общо по-голям ефект на Simponi 50 mg + MTX спрямо MTX самостоятелно при показаната популация в сравнение с общата популация.

В GO-FORWARD и GO-AFTER са наблюдавани клинично и статистически значими отговори по резултата за активност на заболяването (DAS28) за всеки предварително определен период на оценка на седмица 14 и седмица 24 (p ≤ 0,001). Сред пациентите, останали на лечение със Simponi, за което са били рандомизирани в началото на проучването, отговорите по DAS28 са се задържали до седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, отговорите по DAS28 са били подобни от седмица 104 до седмица 256.

В GO-BEFORE е измерен значимият клиничен отговор, дефиниран като поддържане на ACR 70 отговор за продължителен период от 6 месеца. На седмица 52, 15% от пациентите в групата на Simponi 50 mg + MTX са постигнали значим клиничен отговор в сравнение със 7% от пациентите в групата на плацебо + MTX (p = 0,018). Между 159-те участници, рандомизирани на Simponi 50 mg + MTX, 96 са останали на това лечение на седмица 104. Сред тях 85, 66 и 53 пациенти са имали отговор ACR 20/50/70 съответно на седмица 104. Сред пациентите, които

са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, са наблюдавани подобни честоти на ACR 20/50/70 отговор от седмица 104 до седмица 256.

Рентгенографски отговор

В GO-BEFORE, за да се оцени степента на структурно увреждане, е използвана промяната от изходните стойности в резултата по vdH-S, комбиниран резултат за структурно увреждане, който измерва рентгенографски броя и размера на ставните ерозии и степента на стесняване на ставното пространство на ръцете/китките и стъпалата. Основните резултати при доза Simponi 50 mg на седмица 52 са представени в Таблица 5.

Броят пациенти без поява на нови ерозии или с промяна спрямо изходните стойности на общия резултат по vdH-S ≤ 0 е значимо по-висок в групата на лечение със Simponi в сравнение с контролната група ($p = 0,003$). Рентгенографските ефекти, наблюдавани на седмица 52, са се запазили до седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, рентгенографските ефекти са били подобни от седмица 104 до седмица 256.

Таблица 5
Средни рентгенографски промени спрямо изходните стойности в общия резултат по vdH-S на седмица 52 в общата популация в GO-BEFORE

	Плацебо + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Общ резултат		
Изходни стойности	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Промяна от изходните стойности	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Резултат за ерозия		
Изходни стойности	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Промяна от изходните стойности	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Резултат за ССП		
Изходни стойности	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Промяна от изходните стойности	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n отразява рандомизирани пациенти

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Телесни функции и качество на живот, свързано със здравословното състояние

В GO-FORWARD и GO-AFTER са оценени телесните функции и инвалидност като отделни крайни точки чрез индекса за инвалидност на HAQ DI. В тези проучвания на седмица 24, Simponi показва клинично и статистически значимо подобрение на показателите на HAQ DI от изходните в сравнение с контролните пациенти. Сред пациентите, останали на лечение със Simponi, за което са били рандомизирани в началото на проучването, подобрението в HAQ DI се е задържало до седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, подобрението в HAQ DI е било подобно от седмица 104 до седмица 256.

В GO-FORWARD при пациентите, лекувани със Simponi, е постигнато клинично и статистически значимо подобрение по отношение на качеството на живот, свързано със здравословното състояние, определено въз основа на показателите за телесни функции на SF-36, в сравнение с пациентите на плацебо на седмица 24. Сред пациентите, останали на лечение със Simponi, за което са били рандомизирани в началото на проучването, подобрението в телесните функции на SF-36 се е задържало до седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, подобрението в телесните функции на SF-36 е било подобно от седмица 104 до седмица 256. В GO-FORWARD и GO-AFTER е постигнато статистически значимо подобрение по отношение на умората, измерена чрез функционална оценка по скалата за лечение на хронични заболявания - умора (FACIT-F).

Псориатичен артрит при възрастни

Безопасността и ефикасността на Simponi са оценени в многоцентрово, рандомизирано, плацебо контролирано проучване (GO-REVEAL), включващо 405 възрастни пациенти с активен PsA (≥ 3 оточни стави и ≥ 3 болезнени стави) въпреки лечението с нестероидни противовъзпалителни медикаменти (NSAID) или DMARD. Пациентите в това изпитване са с диагностициран PsA поне преди 6 месеца и с поне лек псориазис. Включени са пациенти с всички подтипове псориатичен артрит, включително полиартикуларен артрит без ревматични възли (43%), асиметричен периферен артрит (30%), артрит на дисталните интерфалангеални стави (15%), спондилит с периферен артрит (11%) и инвалидизиращ артрит (1%). Не се допуска предшестващо лечение с TNF-антагонист. Simponi или плацебо се прилагат подкожно през 4 седмици. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо, Simponi 50 mg или Simponi 100 mg. Пациентите, които са получавали плацебо, са преминали на Simponi 50 mg след седмица 24. Пациентите са включени в открито дългосрочно продължение на проучването на седмица 52. Приблизително 48% от пациентите са продължили лечението с постоянни дози метотрексат (≤ 25 mg/седмично). Съвместните първични крайни точки са процентът пациенти, достигащи ACR 20 отговор на седмица 14 и промяна на изходните стойности на общия PsA, модифициран по vdH-S резултат, на седмица 24.

Като цяло не са наблюдавани клинично значими различия в показателите за ефикасност между схемите на прилагане на Simponi 50 mg и 100 mg на седмица 104. Според дизайна на проучването пациентите в дългосрочното продължение на проучването може да са сменяли дозите Simponi от 50 mg на 100 mg и обратно по преценка на лекаря в проучването.

Признаци и симптоми

Основните резултати за дозата от 50 mg на седмици 14 и 24 са представени в Таблица 6 и описани по-долу.

Таблица 6
Основни резултати за ефикасността от GO-REVEAL

	Плацебо	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Отговорили пациенти, %		
ACR 20		
Седмица 14	9%	51%
Седмица 24	12%	52%
ACR 50		
Седмица 14	2%	30%
Седмица 24	4%	32%
ACR 70		
Седмица 14	1%	12%
Седмица 24	1%	19%
PASI^b 75^c		
Седмица 14	3%	40%
Седмица 24	1%	56%

* $p < 0,05$ за всички сравнения;

^a n отразява рандомизираниите пациенти; действителният брой пациенти, подходящи за оценка по всеки проследяван параметър, може да варира в зависимост от периода на оценка

^b Площ на псориазиса и индекс на тежест

^c Въз основа на подгрупата пациенти с изходно засягане на $\geq 3\%$ от телесната площ, 79 пациенти (69,9%) в групата на плацебо и 109 (74,3%) в групата на лечение със Simponi 50 mg.

Отговори са наблюдавани при първата оценка (седмица 4) след първоначалното приложение на Simponi. Сходни ACR 20 отговори на седмица 14 са наблюдавани при пациентите с полиартикуларен артрит без ревматоидни възли и при подтиповете асиметричен периферен PsA. Броят на пациентите с други подтипове PsA е твърде малък, за да позволи адекватна

оценка. Наблюдаваните отговори в групите на лечение със Simponi са сходни при пациентите, които са приемали съпътстващо MTX и тези, които не са приемали. От 146 пациенти рандомизирани на Simponi 50 mg, 70 са били все още на това лечение на седмица 104. От тези 70 пациенти, 64, 46 и 31 пациенти са имали съответно ACR отговор 20/50/70. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, са наблюдавани подобни честоти на ACR 20/50/70 отговор от седмица 104 до седмица 256.

Статистически значими отговори по DAS28 са наблюдавани на седмици 14 и 24 ($p < 0,05$).

На седмица 24, при пациентите, лекувани със Simponi, е наблюдавано подобрение в показателите за периферна активност на псориазичния артрит (напр. брой оточни стави, брой болезнени/чувствителни стави, дактилит и ентезит). Лечението със Simponi е довело до значимо подобрение на телесните функции, оценена въз основа на HAQ DI, както и до значимо подобрение в качеството на живот, свързано със здравословното състояние, оценено въз основа на показателите за телесни функции и психическо състояние на SF-36. При пациентите, останали на лечение със Simponi, за което са били рандомизирани в началото на проучването, DAS28 и HAQ DI отговорите се запазват през седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, DAS28 и HAQ DI отговорите са били подобни от седмица 104 до седмица 256.

Рентгенографски отговор

Структурното увреждане на ръцете и ходилата е оценено рентгенографски чрез промяна на изходните стойности на vdH-S резултата, модифициран за PsA, чрез прибавяне на дисталните интерфалангеални стави на ръката.

Лечението със Simponi 50 mg намалява скоростта на прогресия на периферно увреждане на ставите, в сравнение с лечението с плацебо на седмица 24, измерена чрез промяна в изходните стойности в общия модифициран vdH-S резултат (средно $\pm$ SD резултата е $0,27 \pm 1,3$ в плацебо групата, в сравнение с $-0,16 \pm 1,3$ в Simponi групата $p = 0,011$). Освен тези 146 пациенти, които са били рандомизирани на Simponi 50 mg, са налични рентгенографски данни на седмица 52 за 126 пациенти, от които 77% не са показали прогресия в сравнение с изходните стойности. Налични са рентгенографски данни на седмица 104 за 114 пациенти, от които 77% не са показали прогресия от изходните стойности. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, подобен брой пациенти не са показали прогресия от изходните стойности от седмица 104 до седмица 256.

Педиатричен улцерозен колит

Безопасността и ефикасността на Simponi са оценени в многоцентрово, открито проучване фаза III (PURSUIT 2), планирано да включва деца на възраст от 2 до 17 години с умерен до тежък активен улцерозен колит, дефиниран като пълен Mayo скор от 6 до 12, включително с ендоскопски подскор ≥ 2 . Деца, които са с предходна експозиция на анти-TNF α средства, не са подходящи за участие. По-голямата част от 69-те участници (97,1%) са получавали лекарства, свързани с лечение на улцерозен колит (кортикостероиди, имуномодулатори и/или 5-ASA); 52,2% от участниците са получавали кортикостероиди, а 88,4% са получавали перорален 5-ASA. Средната възраст на участниците е 13,4 години (диапазон от 4 до 17). 53,6% (37) от участниците са от женски пол. Средното тегло е 52,4 kg (диапазон от 16 до 107). Изходните характеристики на заболяването за цялата популация, лекувана с голимумаб, са представителни за педиатрични пациенти с умерен до тежък активен UC.

В индукционната фаза (от седмица 0 до седмица 6) децата получават голимумаб подкожно в зависимост от телесното тегло на седмици 0 и 2. Децата с телесно тегло ≥ 45 kg получават фиксирани индукционни дози 200 mg подкожно на седмица 0 и 100 mg на седмица 2. Децата с телесно тегло < 45 kg получават индукционни дози, коригирани според телесната повърхност, 120 mg/m² s.c. (до максимум 200 mg) на седмица 0 и 60 mg/m² s.c. (до максимум 100 mg) на седмица 2. На седмица 6 децата се оценяват по отношение на ефикасност и безопасност.

Във фазата на поддържащо лечение (от седмица 6 до седмица 54) децата, които са показали клиничен отговор към голимумаб (намаление спрямо изходното ниво на пълен Мауо скор с $\geq 30\%$ и ≥ 3 точки, с намаление спрямо изходното ниво в подскора за ректално кървене ≥ 1 или с подскор за ректално кървене 0 или 1, като се използват местните стойности за ендоскопски подскор), продължават да получават голимумаб 100 mg s.c. (деца с тегло ≥ 45 kg) или 60 mg/m² (деца с тегло < 45 kg) на всеки 4 седмици до седмица 50. При деца без клиничен отговор на седмица 6 е можело да се дадат допълнителни дози в седмица 6 и седмица 10, последвани от оценка на отговора на седмица 14, за да се определи дали децата да продължат с голимумаб на всеки 4 седмици до седмица 50. От 41 деца, които влизат във фазата на поддържащо лечение, 39 деца остават в проучването на седмица 54 (имали са пълен Мауо скор за определяне на ефикасността).

Първичната крайна точка за клинична ремисия, измерена чрез Мауо скор, е дефинирана като Мауо скор ≤ 2 точки, без индивидуален подскор > 1 (въз основа на Мауо ендоскопски подскор, определен от местния специалист по ендоскопия). Като цяло, 22 (31,9%) от децата показват клинична ремисия на седмица 6. 31,7% от клинично повлияните се на седмица 6 са в клинична ремисия на седмица 54.

Таблица 7
Основни резултати за ефикасност от PURSUIT 2 – Индукция и PURSUIT 2 - Поддържане

PURSUIT 2 - Индукция	
Първична крайна точка	Simponi N=69
Участници в клинична ремисия, оценена чрез Мауо скор на седмица 6 ^a	22 (31,9%)
Основни вторични крайни точки	
Участници с клиничен отговор на седмица 6 ^b	39 (56,5%)
Участници с ендоскопско заздравяване на седмица 6 ^b	28 (40,6%)
PURSUIT 2 – Поддържане	
Основни вторични крайни точки	Simponi N=41
Участници в клинична ремисия на седмица 54, оценена чрез Мауо скор ^{a,д}	13 (31,7%)
Участници с ендоскопско заздравяване на седмица 54 ^b	15 (36,6%)
Участници в клинична ремисия на седмица 54, оценена чрез Мауо скор, при участници, които са в клинична ремисия на Седмица 6 ^{a,г,д}	12 (54,5%)

N = брой пациенти

^a Клинична ремисия се определя като Мауо скор ≤ 2 точки, без индивидуален подскор > 1 .

^b Клиничен отговор се определя като намаляване спрямо изходното ниво на Мауо скор с $\geq 30\%$ и ≥ 3 точки или с намаляване от изходното ниво на подскора за ректално кървене с ≥ 1 , или с подскор за ректално кървене 0 или 1.

^в Ендоскопско заздравяване се определя като ендоскопски подскор 0 или 1 въз основа на локална ендоскопия.

^г Като знаменател са участниците, които са в клинична ремисия на Седмица 6.

^д Участници с липсващ ендоскопски скор на Седмица 54 се считат, че не са в клинична ремисия.

Улцерозен колит при възрастни

Ефикасността на Simponi е оценена в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти.

В проучване за индукционно лечение (PURSUIT- Индукция) са оценени пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит (Мауо скор 6 до 12; ендоскопски подскор ≥ 2), които имат незадоволителен отговор или имат непоносимост към конвенционалните терапии или са зависими от кортикостероиди. В частта от проучването за потвърждаване на дозата, 761

пациенти са рандомизирани да получават 400 mg Simponi s.c. на седмица 0 и 200 mg на седмица 2, 200 mg Simponi s.c. на седмица 0 и 100 mg на седмица 2 или плацебо s.c. на седмици 0 и 2. Разрешено е съпътстващо лечение с установени дози перорални аminosалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулатори. В това проучване е оценена ефикасността на Simponi до седмица 6.

Резултатите от проучването с поддържащо лечение (PURSUIT-Поддържане) се основават на оценката на 456 пациенти, които са постигнали клиничен отговор от предходно индукционно лечение със Simponi. Пациентите са рандомизирани да получават Simponi 50 mg, Simponi 100 mg или плацебо, прилагани подкожно на всеки 4 седмици. Разрешено е съпътстващо приложение на установени дози перорални аminosалицилати и/или имуномодулатори. Кортикостероидите трябва да се намаляват постепенно в началото на поддържащото проучване. В това проучване е оценена ефикасността на Simponi до седмица 54. Пациентите, които завършват поддържащото проучване до седмица 54, продължават лечението в продължението на проучването, като ефикасността се оценява до седмица 216. Оценката на ефикасността в продължението на проучването се основава на промените в употребата на кортикостероиди, Глобалната оценка на лекаря (Physician's Global Assessment, PGA) за активността на заболяването и подобрението на качеството на живот, измерено чрез Въпросника за възпалителна болест на червата (Bowel Disease Questionnaire, IBDQ).

Таблица 8
Основни резултати за ефикасност от PURSUIT– Индукция и PURSUIT - Поддържане

PURSUIT-Индукция			
	Плацебо N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253	
Процент пациенти			
Пациенти с клиничен отговор на седмица 6 ^a	30%	51%**	
Пациенти в клинична ремисия на седмица 6 ^b	6%	18%**	
Пациенти със заздравяване на лигавицата на седмица 6 ^b	29%	42%*	
PURSUIT- Поддържане			
	Плацебо ^г N = 154	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 100 mg N = 151
Процент пациенти			
Поддържане на отговора (пациенти с клиничен отговор до седмица 54) ^д	31%	47%*	50%**
Продължителна ремисия (пациенти в клинична ремисия и на седмица 30, и на седмица 54) ^е	16%	23% ^ж	28%*

N = брой пациенти

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a Определен като намаляване спрямо изходното ниво на Мауо скор с ≥30% и ≥3 точки едновременно с намаляване на подскора за ректално кървене с ≥1 или подскор за ректално кървене 0 или 1.

^b Определен като Мауо скор ≤ 2 точки, без индивидуален подскор > 1

^в Определен като 0 или 1 на ендоскопския подскор на Мауо скор.

^г Simponi индукция само.

^д Пациентите са оценявани за активност на заболяването UC чрез частичен Мауо скор на всеки 4 седмици (загубата на отговор се потвърждава чрез ендоскопия). Поради това, пациент, който поддържа отговор е в състояние на непрекъснат клиничен отговор при всяка оценка до седмица 54.

^е Пациентът трябва да е в ремисия и на седмица 30, и на седмица 54 (без да показва загуба на отговор във всяка времева точка до седмица 54), за да постигне трайна ремисия.

^ж При пациенти с тегло под 80 kg по-голям процент пациенти, които получават поддържаща терапия с 50 mg, показват продължителна клинична ремисия в сравнение с тези, които получават плацебо.

Повече пациенти, лекувани със Simponi, показват устойчиво заздравяване на лигавицата (пациенти със заздравяване на лигавицата и на седмица 30, и на седмица 54) в групата с 50 mg (42%, номинално $p < 0,05$) и групата със 100 mg (42%, $p < 0,005$) в сравнение с пациентите в групата на плацебо (27%).

При 54% от пациентите (247/456), които получават съпътстващо кортикостероиди в началото на PURSUIT-Поддържане, процентът на пациентите, поддържали клиничен отговор до седмица 54 и не са получавали съпътстващо кортикостероиди на седмица 54, е по-голям в групата с 50 mg (38%, 30/78), и в групата със 100 mg (30%, 25/82) в сравнение с групата на плацебо (21%, 18/87). Процентът на пациентите, които са преустановили кортикостероидите до седмица 54, е по-голям в групата с 50 mg (41%, 32/78) и групата със 100 mg (33%, 27/82), в сравнение с групата на плацебо (22%, 19/87). Сред пациентите, които са включени в продължението на проучването, процентът на участниците, останали без кортикостероиди, като цяло се запазва до седмица 216.

Пациентите, които не постигат клиничен отговор на седмица 6 в проучванията PURSUIT-Индукция, са получавали доза Simponi 100 mg на всеки 4 седмици в проучването PURSUIT-Поддържане. На седмица 14, 28% от тези пациенти постигат отговор, определен от частичен Мауо скор (намаление ≥ 3 точки в сравнение с началото на индукцията). На седмица 54 клиничните резултати, наблюдавани при тези пациенти, са сходни с клиничните резултати, отчетени при пациентите, постигнали клиничен отговор на седмица 6.

На седмица 6, Simponi значимо подобрява качеството на живот, измерено чрез промяната спрямо изходното ниво в специфичен за заболяването показател, IBDQ (Въпросник за възпалителна болест на червата). При пациентите, които са получавали поддържащо лечение със Simponi, подобрението в качеството на живот, измерено чрез IBDQ, се запазва до седмица 54.

Приблизително 63% от пациентите, които получават Simponi в началото на продължението на проучването (седмица 56), продължават лечението до края на проучването (последно приложение на голимумаб на седмица 212).

Имуногенност

В проучванията фаза III за лечение на RA, PsA и AS до седмица 52 при 5% (105/2 062) от пациентите, лекувани с голимумаб, са открити антитела срещу голимумаб чрез ензимен имунологичен метод (enzyme immunoassay, EIA) и, където са изследвани, почти всички антитела са били неутрализиращи *in vitro*. При различни ревматологични показания са наблюдавани сходни стойности. Съпътстващият прием на MTX води до по-малък процент пациенти с антитела срещу голимумаб в сравнение с пациентите, лекувани с голимумаб без MTX (съответно приблизително 3% [41/1 235] и 8% [64/827]).

При pr-Axial SpA са открити антитела срещу голимумаб при 7% (14/193) от пациентите, лекувани с голимумаб до седмица 52 чрез EIA метод.

През 54-а седмица на фаза II и фаза III проучвания при улцерозен колит, при 3% (26/946) от лекуваните пациенти с голимумаб, са открити антитела към голимумаб чрез EIA метод. Шейсет и осем процента (21/31), от антицяло-положителните пациенти, са имали неутрализиращи антитела *in vitro*. Съпътстващото лечение с имуномодулатори (азатиоприн, 6-меркаптопурин и MTX) е довело до по-нисък процент на пациентите с антитела към голимумаб в сравнение с пациентите, приемащи голимумаб без прием на имуномодулатори (съответно 1% (4/308) спрямо 3% (22/638)). При пациентите, които продължават в продължението на проучването и имат оценени проби до седмица 228 са открити антитела към голимумаб при 4% (23/604) от лекуваните пациенти с голимумаб. Осемдесет и два процента (18/22) от антицяло-положителните пациенти са имали неутрализиращи антитела *in vitro*.

Лекарство-толерантен EIA метод се използва в проучването при pIA за откриване на антитела срещу голимумаб. Поради по-високата чувствителност и подобрена лекарствена поносимост, се

очаква да бъде установена по-висока честота на развитие на антитела срещу голимумаб чрез лекарство-толерантен EIA метод, в сравнение с EIA метод. Във фаза III на проучването при rJIA през седмица 48 са открити антитела срещу голимумаб чрез лекарство-толерантен EIA метод при 40% (69/172) от лекуваните с голимумаб деца, от които по-голямата част са с титър по-нисък от 1:1000. Ефект върху серумните концентрации на голимумаб се наблюдава при титри > 1:100, докато ефект върху ефикасността не е наблюдаван при титри >1:1000, въпреки че броят на децата с титри > 1:1000 е малък (N=8). Сред децата с положителен резултат за антитела срещу голимумаб, 39% (25/65) имат неутрализиращи антитела. По-високата честота на антитела, определена чрез лекарство-толерантен EIA метод, тъй като те са предимно антитела с нисък титър, няма видимо влияние върху лекарствените нива, ефикасността и безопасността, и поради това не представлява нов сигнал за безопасност.

Наличието на антитела срещу голимумаб може да повиши риска от реакции на мястото на инжектиране (вж. точка 4.8). Малкият брой пациенти, положителни за антитела срещу голимумаб, ограничава възможността да се направят категорични заключения за връзката между наличието на антитела срещу голимумаб и клиничната ефикасност или мерките за безопасност.

Тъй като анализът на имуногенността е специфичен за продукта и използваните диагностични тестове, сравнението на стойностите на развитие на антитела с тези на други продукти е неуместно.

В проучване фаза III за педиатричен улцерозен колит 22% (15/69) от пациентите, лекувани със Simponi, са положителни за антитела срещу голимумаб при последната визита, свързана с безопасността, като е използван EIA метод за толерантност към лекарството. Повечето пациенти с антитела имат ниски титри. Честотата на образуване на антитела срещу голимумаб е сравнима между педиатрични и възрастни пациенти с улцерозен колит. Пациентите с улцерозен колит, които развиват антитела срещу голимумаб, обикновено имат по-ниски най-ниски серумни концентрации на голимумаб в стационарно състояние.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След еднократно подкожно приложение на голимумаб при здрави доброволци или пациенти с RA, средното време за достигане на максимална серумна концентрация (T_{max}) варира от 2 до 6 дни. Подкожното инжектиране на 50 mg голимумаб на здрави доброволци води до постигане на средно $\pm$ стандартно отклонение в максимална серумна концентрация (C_{max}) $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$.

След еднократно подкожно инжектиране на 100 mg, абсорбцията на голимумаб е сходна в мишницата, корема и бедрото, със средна абсолютна бионаличност 51%. Тъй като след подкожно приложение голимумаб показва приблизително линейна дозозависима фармакокинетика, се очаква абсолютната бионаличност на 50 mg или 200 mg голимумаб да е сходна.

Разпределение

При еднократно i.v. приложение средният обем на разпределение е $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Елиминиране

Системният клирънс на голимумаб е изчислен на $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/дневно/kg}$. Терминалният полуживот е изчислен на приблизително 12 ± 3 дни при здрави доброволци, като сходни стойности са наблюдавани и при пациенти с RA, PsA, AS или UC.

При подкожно приложение на 50 mg голимумаб при пациенти с RA, PsA или AS на всеки 4 седмици серумните концентрации достигат стационарно състояние на седмица 12. При съпътстваща употреба с MTX, лечението с 50 mg голимумаб подкожно на всеки 4 седмици води до средни ($\pm$ стандартно отклонение) най-ниски серумни концентрации в стационарно състояние от приблизително $0,6 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ при пациенти с активен RA независимо от

лечението с MTX, приблизително $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ при пациенти с активен PsA и приблизително $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ при пациенти с AS. При пациенти с nr-Axial SpA, средните серумни концентрации на голимумаб в стационарно състояние са сходни с тези, наблюдавани при пациенти с AS след подкожно приложение на 50 mg голимумаб на всеки 4 седмици.

Пациентите с RA, PsA или AS, които не са на съпътстващо лечение с MTX, са с приблизително 30% по-ниски от най-ниските концентрации на голимумаб в стационарно състояние от тези, лекувани съпътстващо с голимумаб и MTX. При ограничен брой пациенти с RA, лекувани с голимумаб, прилаган подкожно за период от 6 месеца, съпътстващата употреба на MTX намалява клирънса на голимумаб с приблизително 36%. Популационният фармакокинетичен анализ обаче показва, че съпътстващата употреба на NSAID, перорални кортикостероиди или сулфасалазин не повлиява клирънса на голимумаб.

След индукционни дози от 200 mg и 100 mg голимумаб съответно на седмици 0 и 2, и след това на всеки 4 седмици поддържащи дози 50 mg или 100 mg голимумаб подкожно на пациенти с UC, серумните концентрации голимумаб достигат стационарно състояние приблизително 14 седмици след началото на терапията. Лечението с 50 mg или 100 mg голимумаб подкожно на всеки 4 седмици по време на периода на поддържане, води до средни стационарни най-ниски серумни концентрации от съответно приблизително $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ и $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$.

При пациенти с UC, лекувани с 50 mg или 100 mg голимумаб подкожно на всеки 4 седмици, съпътстващата употреба на имуномодулатори не показва съществен ефект върху стационарните най-ниски нива на голимумаб.

Пациентите, развили антитела срещу голимумаб, като цяло са с ниски стойности на най-ниските серумни концентрации на голимумаб в стационарно състояние (вж. точка 5.1).

Линейност

При еднократно интравенозно приложение при пациенти с RA, голимумаб показва приблизително линейна дозозависима фармакокинетика в дозовия интервал от 0,1 до 10,0 mg/kg. След единична подкожна доза в дозовия диапазон от 50 mg до 400 mg при здрави доброволци се наблюдава приблизително пропорционална на дозата фармакокинетика.

Влияние на телесното тегло върху фармакокинетиката

Съществува тенденция към повишаване на клирънса на голимумаб с повишаване на телесното тегло (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Фармакокинетиката на голимумаб е определена при 173 деца с pJIA на възраст от 2 до 17 години. В проучването при pJIA, децата получили голимумаб 30 mg/m² (максимално 50 mg) подкожно на всеки 4 седмици, имат медиана на най-ниските концентрации на голимумаб в стационарно състояние, които са сходни при различните възрастови групи, и които са близки до, или малко по-високи в сравнение с тези, наблюдавани при възрастни пациенти с RA, получавали голимумаб 50 mg на всеки 4 седмици.

Популационното фармакокинетично/фармакодинамично моделиране и симулация при деца с pJIA потвърждава връзката между серумните експозиции на голимумаб и клиничната ефикасност, и подкрепя схема на прилагане на голимумаб 30 mg/m² на всеки 4 седмици при деца с pJIA.

Улцерозен колит

Фармакокинетиката на голимумаб е сходна при педиатрични и възрастни пациенти с улцерозен колит. Популационната фармакокинетика потвърждава, че препоръчителната схема на прилагане на Simponi води до сходна или леко по-висока експозиция на голимумаб в серума при педиатрични участници в сравнение с възрастните в целия диапазон на телесното тегло.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, репродуктивна токсичност и токсичност по отношение на развитието.

С голимумаб не са провеждани проучвания за мутагенност, за влияние върху фертилитета при животни и за дългосрочна карциногенност.

В проучване за влиянието върху фертилитета и общата репродуктивна функция при мишки, в което е използвано аналогично анти тяло, селективно инхибиращо функционалната активност на мишия TNF α , броят на бременните мишки намалява. Не е известно дали това се дължи на ефект при мъжките и/или женските мишки. При проучване за токсичност по отношение на развитието при мишки, след приложение на същото аналогично анти тяло, както и при проучване на голимумаб при дългоопашати макаци, няма данни за токсичност при майката, ембриотоксичност или тератогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сорбитол (Е 420)

Хистидин

Хистидинов хидрохлорид монохидрат

Полисорбат 80 (Е433)

Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Предвид липсата на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Simponi може да се съхранява при максимална температура до 25°C, еднократно за период до 30 дни, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност, напечатан върху картонената опаковка. Новият срок на годност трябва да бъде написан върху картонената опаковка (до 30 дни от датата на изваждане от хладилника).

Веднъж след като Simponi е съхраняван при стайна температура, не трябва да се връща отново за съхранение в хладилник. Simponi трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 30 дни при съхранение на стайна температура.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Simponi 45 mg/0,45 ml инжекционен разтвор

0,45 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с фиксирана игла (неръждаема стомана) и капаче на иглата (гума, съдържа латекс) в предварително напълнена писалка. Всяка предварително напълнена писалка може да достави 0,1 ml до 0,45 ml на стъпки по 0,05 ml.

Опаковка с 1 предварително напълнена писалка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Simponi се доставя като предварително напълнена писалка за еднократна употреба. Във всяка опаковка има инструкции за употреба, в които подробно е описано как се използва писалката. След изваждане на предварително напълнената писалка от хладилника, преди инжектирането на Simponi трябва да се изчака 30 минути, за да може разтворът да достигне стайна температура. Писалката не трябва да се разклаща.

Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт и може да съдържа малки прозрачни или бели протеинови частици. Това не е необичайно за разтвори, съдържащи протеини. Simponi не трябва да се използва, ако разтворът е с променен цвят, мътен или съдържащ видими чужди частици.

Подробни указания за подготовянето и приложението на Simponi предварително напълнена писалка са дадени в листовката за пациента.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/546/009 1 предварително напълнена писалка

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 1 октомври 2009 г.

Дата на последно подновяване: 19 юни 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Simponi 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 50 mg голимумаб* (golimumab).

* Човешко моноклонално антитяло от клас IgG1κ, получено от миша хибридомна клетъчна линия по рекомбинантна ДНК-технология.

Помощни вещества с известно действие

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 20,5 mg сорбитол (E420) на доза от 50 mg.

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,075 mg полисорбат 80 (E433) на доза от 50 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит (RA)

Simponi, в комбинация с метотрексат (MTX), е показан за:

- лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни, когато отговорът на лечението с модифициращи болестта антиревматоидни средства (DMARD), включително и с MTX, не е достатъчен.
- лечение на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които преди това не са лекувани с MTX.

Има данни, че Simponi в комбинация с MTX намалява скоростта на прогресия на ставното увреждане, оценено рентгенографски, и подобрява физическата функция.

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (pJIA)

Simponi в комбинация с MTX е показан за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца на възраст 2 години и по-големи, които са имали недостатъчен отговор към предходна терапия с MTX.

Псориатичен артрит (PsA)

Simponi, самостоятелно или в комбинация с MTX, е показан за лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът на предшестващо лечение с DMARD, не е достатъчен. Има данни, че Simponi намалява скоростта на прогресия на периферното ставно увреждане, оценено рентгенографски, при пациенти с полиартикуларни симетрични подтипове на заболяването (вж. точка 5.1) и подобрява телесните функции.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозираш спондилит (AS)

Simponi е показан за лечение на тежък активен анкилозираш спондилит при възрастни, които са имали недостатъчен отговор на конвенционалното лечение.

Нерентгенографски аксиален спондилоартрит (Non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-Axial SpA)

Simponi е показан за лечение при възрастни пациенти с тежък, активен нерентгенографски аксиален спондилоартрит с обективни признаци на възпаление, проявен чрез повишен С-реактивен протеин (CRP) и/или е доказан чрез ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), които са имали недостатъчен отговор или са имали непоносимост към нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Улцерозен колит (UC)

Simponi е показан за лечение на умерен до тежък активен улцерозен колит при възрастни пациенти с неадекватен отговор към стандартна терапия, включваща кортикостероиди и 6-меркаптопурин (6-MP) или азатиоприн (AZA), или които имат непоносимост или медицински противопоказания за тези терапии.

Педиатричен улцерозен колит (paediatric ulcerative colitis, pUC)

Simponi е показан за лечение на умерен до тежък активен улцерозен колит при педиатрични пациенти на възраст 2 и повече години с телесно тегло най-малко 15 kg, които са имали недостатъчен отговор към конвенционална терапия, включваща кортикостероиди и 6-меркаптопурин (6-MP) или азатиоприн (AZA), или които имат непоносимост към или медицински противопоказания за такива терапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, псориаитичен артрит, анкилозираш спондилит, нерентгенографски аксиален спондилоартрит или улцерозен колит. На пациентите, лекувани със Simponi, трябва да бъде предоставена карта на пациента.

Дозировка

Ревматоиден артрит

Simponi 50 mg, приложен веднъж месечно, на една и съща дата.

Simponi трябва да се прилага съпътстващо с MTX.

Псориаитичен артрит, анкилозираш спондилит или нерентгенографски аксиален спондилоартрит

Simponi 50 mg, приложен веднъж месечно, на една и съща дата.

За всички изброени по-горе показания наличните данни говорят, че клиничен отговор обикновено се постига след 12 до 14-седмично лечение (след 3-4 дози). При пациенти без данни за терапевтичен ефект през този период продължаването на лечението трябва да се преоцени.

Пациенти с телесно тегло над 100 kg

За всички изброени по-горе показания при пациенти с RA, PsA, AS или nr-Axial SpA с телесно тегло над 100 kg, при които след 3 до 4 дози не се постигне задоволителен клиничен отговор, може да се обсъди повишаване на дозата на голимумаб до 100 mg веднъж месечно, като се вземе предвид повишеният риск от определени сериозни нежелани реакции при дозата от 100 mg в сравнение с дозата от 50 mg (вж. точка 4.8). При пациенти без данни за терапевтичен ефект след 3 до 4 допълнителни дози от 100 mg продължаването на лечението трябва да се преоцени.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

При деца с телесно тегло най-малко 40 kg Simponi 50 mg се прилага веднъж месечно, на една и съща дата всеки месец. За приложение при деца с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит с телесно тегло по-малко от 40 kg е налична 45 mg/0,45 ml предварително напълнената писалка.

От наличните данни се предполага, че клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 12 до 14 седмици лечение (след 3-4 дози). При деца, при които няма данни за терапевтична полза в рамките на този период от време, продължаването на лечението трябва да се преразгледа.

Улцерозен колит при възрастни

Пациенти с телесно тегло под 80 kg

Simponi се прилага като начална доза от 200 mg, последвана от 100 mg през втората седмица. При пациенти със задоволителен отговор трябва да се прилагат 50 mg на седмица 6 и след това на всеки 4 седмици. Пациентите с незадоволителен отговор може да се повлияят положително от продължаване на лечението със 100 mg на седмица 6 и след това на всеки 4 седмици (вж. точка 5.1).

Пациенти с телесно тегло 80 kg и повече

Simponi се прилага като начална доза от 200 mg, последвана от 100 mg през втората седмица, а след това 100 mg на всеки 4 седмици (вж. точка 5.1).

По време на поддържащото лечение дозата на кортикостероидите може да се намали постепенно съгласно ръководствата в клиничната практика.

Според наличните данни, клиничен отговор се постига 12-14 седмици след започване на лечението (след 4 дози). При пациенти, при които през този период няма данни за терапевтична полза, трябва да се обмисли продължаване на лечението.

Педиатричен улцерозен колит (pUC)

Препоръчителната доза Simponi при пациенти на възраст от 2 до 17 години с улцерозен колит се основава на телесното тегло (Таблица 1). Simponi се прилага чрез подкожна инжекция.

Таблица 1: Доза Simponi при педиатрични пациенти с улцерозен колит

Тегло на пациента	Индукционна доза	Поддържаща доза, започваща на Седмица 6	Незадължително намаление на поддържащата доза*
≥80 kg	• 200 mg на седмица 0 и • 100 mg на седмица 2	• 100 mg на всеки четири седмици	Неприложимо
≥40 kg до <80 kg	• 200 mg на седмица 0 и • 100 mg на седмица 2	• 100 mg на всеки четири седмици	• 50 mg на всеки четири седмици
≥15 kg до <40 kg	• 100 mg на седмица 0 и • 50 mg на седмица 2	• 50 mg на всеки четири седмици	• 25 mg на всеки четири седмици

* Лекарят може да помисли за намаляване на поддържащата доза при пациенти в ремисия на или след седмица 54.

За дозировката и приложението на 25 mg голиумаб вижте точка 4.2 от КХП на 45 mg/0,45 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

За дозировката и приложението на 100 mg голиумаб вижте точка 4.2 от КХП на 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Наличните данни предполагат, че клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 12 до 14 седмици от лечението (след 4 дози). Продължаването на терапията трябва да се преразгледа при деца, които не показват данни за терапевтична полза в рамките на този период.

Пропусната доза

Ако пациентът забрави да си инжектира Simponi на планираната дата, той трябва да си инжектира пропусната доза веднага щом си спомни за това. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не си инжектират двойна доза, за да компенсират пропуснатата.

Следващата доза трябва да бъде приложена според дадените по-долу препоръки:

- Ако от определения момент за инжектиране на дозата са минали по-малко от 2 седмици, пациентът трябва да си инжектира пропуснатата доза и да продължи по първоначалната схема на приложение.
- Ако от определения момент за инжектиране на дозата са минали повече от 2 седмици, пациентът трябва да си инжектира пропусната доза и да премине към нова схема на приложение, започваща от момента на инжектиране на пропуснатата доза.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не се налага корекция на дозата при хора в старческа възраст.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Simponi не е изпитван при тези популации пациенти. Не могат да се дадат препоръки за дозировката.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Simponi при пациенти под 18-годишна възраст за показания, различни от pJIA и pUC, не са установени. Липсват данни. Няма съответна употреба на Simponi при деца на възраст под 2 години с pJIA или pUC.

Начин на приложение

Simponi е за подкожно приложение. След съответно обучение в техниката на подкожно инжектиране, пациентите могат да се самоинжектират, ако техният лекар прецени за подходящо, с последващо медицинско наблюдение, ако е необходимо. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да инжектират назначеното количество Simponi съгласно подробните инструкции за приложение, дадени в листовката за пациента. Ако се налага да се приложат няколко инжекции, те трябва да се правят на различни места по тялото. Всяка предварително напълнена спринцовка е предназначена за еднократно приложение на един пациент и трябва да се изхвърли веднага след употреба.

За инструкции за приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активна туберкулоза (ТВ) или друга тежка инфекция като сепсис, както и опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

Умерено тежка или тежка сърдечна недостатъчност (клас III/IV по NYHA) (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на прилагания продукт трябва да бъдат ясно записани.

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за развитие на инфекции, включително и туберкулоза – преди, по време на и след края на лечението с голимумаб. Предвид това, че елиминирането на голимумаб може да продължи до 5 месеца, проследяването трябва да

продължи и през този период. При пациенти, развили тежка инфекция или сепсис, лечението с голимумаб не трябва да продължава (вж. точка 4.3).

Голимуаб не трябва да се прилага при пациенти с клинично значима активна инфекция. Когато се обсъжда приложението на голимумаб при пациенти с хронична инфекция или анамнеза за рецидивирани инфекции, трябва да се подхожда с повишено внимание.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани за потенциалните рискови фактори за инфектиране и да ги избягват.

Пациентите, приемащи TNF блокери, са по-податливи към развитие на тежки инфекции. При пациенти, лекувани с голимумаб, се съобщава за бактериални (включително сепсис и пневмония), микобактериални (включително ТВ), инвазивни гъбични и опортюнистични инфекции, включително и с летален изход. Някои от тежките инфекции са докладвани при пациенти на съпътстващо имunosупресивно лечение, което, в допълнение към сегашното им заболяване, ги предразполага към развитие на инфекции. Пациентите, развили нова инфекция по време на лечение с голимумаб, трябва да бъдат внимателно проследявани и да бъдат подложени на цялостна диагностична оценка. При пациентите, развили нова сериозна инфекция или сепсис, приложението на голимумаб трябва да бъде прекратено и да се проведе подходящо противомикробно или противогъбично лечение, докато инфекцията не бъде овладяна.

При пациенти, живели или пътували в райони, където инвазивните гъбични инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза са ендемични, ползите и рисковете от лечението с голимумаб трябва внимателно да се обсъдят, преди да се назначи лечение с голимумаб. Ако при рискови пациенти, лекувани с голимумаб, се развие сериозно системно заболяване, трябва да се подозира инвазивна гъбична инфекция. Ако е възможно, диагнозата и приложението на емпирична противогъбична терапия при тези пациенти трябва да се направи след консултация с лекар с опит в лечението на пациенти с инвазивни гъбични инфекции.

Туберкулоза

Има съобщения за развитие на туберкулоза при пациенти, получаващи голимумаб. Трябва да се отбележи, че в повечето от тези съобщения става въпрос за извънбелодробна туберкулоза, изглеждаща се както като локализирано, така и като дисеминирано заболяване.

Преди започване на лечението с голимумаб, всички пациенти трябва да бъдат оценени както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулоза. Оценката трябва да включва обстойна медицинска анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможен предшестващ контакт с туберкулоза и минало и/или настоящо имunosупресивно лечение. Трябва да се извършат съответните тестове за скрининг, т.е. кожен туберкулинов тест или кръвни изследвания и рентгенография на гръден кош, на всички пациенти (може да са в сила местни изисквания). Препоръчва се резултатите от тези изследвания да се запишат в картата на пациента. Напомня се на предписващите лекари за риск от фалшиво отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако бъде диагностицирана активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с голимумаб (вж. точка 4.3).

При съмнение за латентна туберкулоза, трябва да се направи консултация с лекар с опит в лечението на туберкулоза. При всички описани по-долу случаи трябва внимателно да се прецени съотношението полза/риск на лечението с голимумаб.

Ако бъде диагностицирана неактивна („латентна“) туберкулоза, преди започване на лечението с голимумаб трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства в съответствие с местните изисквания.

При пациенти, които имат няколко рискови фактора за туберкулоза или значими рискови фактори и отрицателно изследване за латентна туберкулоза, трябва да се обсъди провеждане на

лечение с противотуберкулозни средства преди започване на лечението с голимумаб. Назначаването на туберкулоstaticно лечение, преди да се започне приложение на голимумаб, трябва да се обсъди и при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не е сигурно, че е провеждано адекватно лечение с противотуберкулозни средства.

При пациенти, лекувани с голимумаб, са възникнали случаи на активна туберкулоза по време на и след лечение за латентна туберкулоза. Пациентите, приемащи голимумаб, трябва стриктно да се проследяват за признаци и симптоми на активна туберкулоза, включително пациентите, които са имали отрицателно изследване за латентна туберкулоза, пациенти, които са на лечение за латентна туберкулоза и пациенти, които са били лекувани за туберкулозна инфекция.

Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако по време на или след лечение с голимумаб се появят признаци/симптоми, които предполагат наличие на туберкулоза (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет).

Реактивация на вируса на хепатит В

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, включително голимумаб, които са хронични носители на вируса на хепатит В (т.е. са HBsAg-положителни), е наблюдавано реактивиране на вируса. Някои от случаите са били с летален изход.

Пациентите трябва да бъдат изследвани за HBV инфекция преди започване на лечение с голимумаб. При пациенти, които са позитивни за HBV инфекция, се препоръчва консултация с лекар, който има опит в лечението на хепатит В.

По време на лечението и няколко месеца след края му носителите на HBV, при които се налага лечение с голимумаб, трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция. Няма достатъчно данни за съпътстващо лечение на носителите на HBV с TNF-антагонист и противовирусен препарат с цел предотвратяване на реактивацията на HBV. При пациенти, при които вирусът на хепатит В се реактивира, лечението с голимумаб трябва да се спре и да се започне ефикасно противовирусно лечение с подходящо поддържащо лечение.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Не е известна потенциалната роля на лечението с TNF блокер за развитието на злокачествени заболявания. Въз основа на наличните данни към настоящия момент не се изключва евентуален риск за развитие на лимфоми, левкемия или други злокачествени заболявания при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. Трябва да се подхожда с повишено внимание при започване на лечение с TNF блокер при пациенти с анамнеза за злокачествено заболяване или при продължаване на лечение с TNF блокер при пациенти, развили злокачествено заболяване.

Злокачествени заболявания при педиатрични пациенти

В постмаркетингови условия има съобщения за злокачествени заболявания, някои с фатален изход, при деца, юноши и млади хора (до 22-годишна възраст), лекувани с TNF-блокери (начало на лечението $\leq$ 18-годишна възраст). Приблизително половината от тези случаи са лимфоми. Другите случаи обхващат различни злокачествени заболявания, включително редки заболявания, обикновено свързвани с имunosупресия. При деца и юноши, лекувани с TNF-блокери, не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания.

Лимфом и левкемия

В контролираните етапи на клиничните изпитвания на всички TNF блокери, включително голимумаб, при пациентите на лечение с TNF-антагонист са наблюдавани повече случаи на развитие на лимфом в сравнение с пациентите от контролните групи. В клиничните изпитвания на Simponi фаза IIb и III при пациенти с RA, PsA и AS честотата на развитие на лимфом при пациентите, лекувани с голимумаб, е по-висока от средната за общата популация. Съобщени са случаи на левкемия при пациенти, лекувани с голимумаб. При пациенти с ревматоиден артрит с голяма давност и висока активност на възпалителното заболяване съществува повишен риск от поява на лимфом и левкемия, което усложнява оценката на риска.

При пациенти, лекувани с други TNF-блокери са съобщавани редки случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (HSTCL) в постмаркетинговия период (вж. точка 4.8). Този рядък тип Т-клетъчен лимфом е с много агресивен ход на заболяването и обикновено завършва летално. Повечето от случаите са възникнали при юноши и мъже в млада възраст, като почти всички са били на съпътстващо лечение с азатиоприн (AZA) или 6-меркаптопурин (6-MP) за възпалително заболяване на червата. Потенциалният риск при комбиниране на AZA или 6-MP с голимумаб трябва внимателно да се обмисли. Рискът за развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с TNF-блокери, не може да се изключи.

Злокачествени заболявания, различни от лимфом

В контролираните етапи на клиничните изпитвания на Simponi фаза IIb и III при пациенти с RA, PsA, AS и UC честотата на злокачествените заболявания, различни от лимфом (с изключение на немеланомен кожен рак), е сходна между пациентите на лечение с голимумаб и тези от контролните групи.

Дисплазия/карцином на дебелото черво

Не е известно дали лечението с голимумаб повлиява риска за развитие на дисплазия или карцином на дебелото черво. На всички пациенти с улцерозен колит, които са с повишен риск за дисплазия или карцином на дебелото черво (напр. пациенти с дългогодишен улцерозен колит или първичен склерозиращ холангит) или които имат анамнеза за дисплазия или карцином на дебелото черво, трябва редовно да се прави скрининг за дисплазия преди терапията и в хода на заболяването. Този преглед трябва да включва колоноскопия и биопсия съгласно националните ръководства. При пациенти с новодиагностицирана дисплазия, лекувани с голимумаб, рисковете и ползите за отделните пациенти трябва внимателно да се преценят и да се обмисли дали да се продължи терапията.

В експлораторно клинично изпитване за оценка на приложението на голимумаб при пациенти с тежка персистираща астма са докладвани повече съобщения за злокачествени новообразувания при пациентите, лекувани с голимумаб, в сравнение с пациентите от контролните групи (вж. точка 4.8). Значимостта на тези резултати не е известна.

В експлораторно клинично изпитване за оценка на друг TNF-антагонист – инфликсимаб, при пациенти с умерено тежка до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), са докладвани повече съобщения за злокачествени заболявания, предимно на белия дроб или главата и шията, при пациентите, лекувани с инфликсимаб, в сравнение с пациентите от контролните групи. Всички пациенти са били тежки пушачи. Следователно трябва да се подхожда с повишено внимание при приложение на който и да е TNF-антагонист при пациенти с ХОББ, както и при пациенти с повишен риск от развитие на злокачествено заболяване поради тютюнопушене.

Рак на кожата

При пациенти, лекувани с TNF-блокиращи средства, включително голимумаб, се съобщава за меланом и Merkel-клетъчен карцином (вж. точка 4.8). Препоръчват се периодични дерматологични прегледи, особено при пациенти с рискови фактори за рак на кожата.

Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН)

Съобщени са случаи на влошаване на застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) и поява на ЗСН при TNF блокери, включително и голимумаб. Някои от случаите са с летален изход. В клинично изпитване на друг TNF-антагонист са наблюдавани влошаване на съществуваща застойна сърдечна недостатъчност и повишена смъртност в резултат на ЗСН. Голимумаб не е проучван при пациенти със ЗСН. Голимумаб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с лека сърдечна недостатъчност (клас I/II по NYHA). Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани и при поява или прогресиране на симптомите на сърдечна недостатъчност приложението на голимумаб трябва да бъде прекратено (вж. точка 4.3).

Неврологични събития

Приложението на TNF-антагонист, включително и голимумаб, е свързано със случаи на поява или екзацербация на симптомите и/или рентгенологичните данни за демиелинизиращи процеси на централната нервна система, включително множествена склероза и периферни демиелинизиращи нарушения. При пациенти с предшестващо или новопоявило се демиелинизиращо нарушение трябва внимателно да се прецени съотношението риск/полза от лечението с TNF-антагонист, преди да се започне лечение с голимумаб. Трябва да се обсъди прекратяване на лечението с голимумаб, ако възникнат тези нарушения (вж. точка 4.8).

Операции

Опитът по отношение на безопасността на голимумаб скоро след хирургични интервенции, включително и артропластика, е ограничен. Ако се планира хирургична интервенция, трябва да се вземе предвид дългият полуживот на лекарствения продукт. Пациент, при когото се налага хирургична интервенция по време на лечението с голимумаб, трябва да бъде внимателно проследяван за развитие на инфекции, като при нужда трябва да се вземат съответните мерки.

Имуносупресия

Тъй като TNF е медиатор на възпалението и повлиява клетъчния имунен отговор, съществува вероятност TNF-антагонистите, включително и голимумаб, да засягат защитата срещу инфекции и развитие на злокачествени новообразувания.

Автоимунни процеси

Относителният дефицит на $TNF\alpha$, причинен от лечението с TNF-антагонист, може да доведе до отключването на автоимунни процеси. Ако след приложение на голимумаб се развият симптоми, характерни за лупус-подобен синдром, и антителата срещу двойноверижната ДНК се позитивират, лечението с голимумаб трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

Има съобщения за случаи на панцитопения, левкопения, неутропения, агранулоцитоза, апластична анемия и тромбоцитопения при пациенти, получаващи TNF блокери, включително голимумаб. Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако развият признаци и симптоми, които предполагат наличие на кръвна дискразия (напр. персистиращ фебрилитет, кръвонасядания, кървене, бледност). При пациенти с установени хематологични аномалии трябва да се обсъди прекратяване на лечението с голимумаб.

Съпътстващо приложение на TNF-антагонисти и анакинра

При клинични проучвания са наблюдавани сериозни инфекции и неутропения при съпътстващото приложение на анакинра и друг TNF блокер, етанерцепт, без допълнителна клинична полза. Поради характера на нежеланите реакции, наблюдавани при тази комбинирана терапия, сходни прояви на токсичност може да се проявят и в резултат на комбинацията от анакинра и друг TNF блокер. Комбинирането на голимумаб и анакинра не се препоръчва.

Съпътстващо приложение на TNF-антагонисти и абатацепт

В клинични проучвания съпътстващото приложение на TNF-антагонисти и абатацепт е било свързано с повишен риск от развитие на инфекции в сравнение с лечението само с TNF-антагонист, включително и сериозни инфекции, без съвместното им приложение да носи клинична полза. Комбинирането на голимумаб и абатацепт не се препоръчва.

Съпътстващо приложение с други биологични лекарствени продукти

Няма достатъчно информация по отношение на съпътстващата употреба на голимумаб с други биологични лекарствени продукти, използвани за лечение на същите заболявания, за които се използва голимумаб. Съпътстващата употреба на голимумаб с тези биологични продукти не се препоръчва поради възможността за повишаване на риска от инфекция и други потенциални фармакологични взаимодействия.

Преминаване от един вид биологичен DMARD към друг

Необходимо е повишено внимание и пациентите трябва да продължат да бъдат проследявани при преминаване от един биологичен лекарствен продукт към друг, тъй като припокриването на биологична активност може допълнително да повиши риска от нежелани реакции, включително инфекция.

Ваксинации/терапевтични инфекциозни агенти

На пациентите, лекувани с голимумаб, могат да се правят ваксини, с изключение на живи ваксини (вж. точки 4.5 и 4.6). Данните за отговора при ваксиниране с живи ваксини или за вторично предаване на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, които са на лечение с анти-TNF продукти, са ограничени. Употребата на живи ваксини може да доведе до клинични инфекции, включително дисеминирани инфекции.

Друга употреба на терапевтични инфекциозни агенти като живи атенюирани бактерии (напр. вливане на BCG в пикочния мехур при лечение на рак) може да доведе до клинични инфекции, включително дисеминирани инфекции. Препоръчва се да не се прилагат терапевтични инфекциозни агенти съпътстващо с голимумаб.

Алергични реакции

При постмаркетинговия опит са съобщени сериозни системни реакции на свръхчувствителност (включително анафилактична реакция) след приложение на голимумаб. Някои от тези реакции са настъпили след първото приложение на голимумаб. Ако се развие анафилактична или друга сериозна алергична реакция, приложението на голимумаб трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.

Свръхчувствителност към латекс

Капачето на иглата в предварително напълнената писалка или предварително напълнената спринцовка е направено от естествен сух каучук, съдържащ латекс, и е възможно да предизвика алергични реакции при пациенти, свръхчувствителни към латекс.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

В клинични проучвания фаза III за лечение на RA, PsA, AS и UC като цяло не са забелязани разлики по отношение на нежеланите лекарствени реакции (НЛР), сериозните нежелани лекарствени реакции (СНЛР) и сериозните инфекции при пациенти на 65 или повече години, лекувани с голимумаб, и по-млади пациенти. Все пак, при лечение на хора в старческа възраст трябва да се подхожда с повишено внимание, особено по отношение на появата на инфекции. В проучването за nr-Axial SpA не са включени пациенти на възраст 45 или повече години.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не са провеждани специални проучвания на голимумаб при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. При пациенти с нарушена чернодробна функция голимумаб трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Ваксинации

Препоръчва се преди започване на лечение с голимумаб да бъдат направени всички имунизации на педиатричните пациенти съгласно настоящия имунизационен календар, ако е възможно (вж. „Ваксинации/терапевтични инфекциозни агенти“ посочени по-горе).

Помощни вещества с известно действие

Сорбитол

Simponi съдържа сорбитол (E420). При пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, трябва да се вземе предвид допълнителният ефект от съпътстващото приложение на продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза) и хранителния прием на сорбитол (или фруктоза) (вж. точка 2).

Полисорбат 80

Simponi съдържа 0,075 mg полисорбат 80 (E433) във всяка предварително напълнена спринцовка. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции (вж. точка 2).

Риск за лекарствени грешки

Simponi е разрешен за употреба за подкожно приложение в количества на активното вещество в дозова единица 50 mg и 100 mg. Важно е да се използва правилното количество активно вещество в дозова единица, за да бъде приложена правилната доза, както е посочено в „Дозировка“ (вж. точка 4.2). Необходимо е повишено внимание, за да се достави правилното количество активно вещество, и да се гарантира, че няма субдозирание или свръхдозирание при пациентите.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Съпътстващо приложение с други биологични лекарствени продукти

Комбинирането на голимумаб с други биологични лекарствени продукти, използвани за лечение на същите заболявания, за които се използва и голимумаб, включително анакинра и абатацепт не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Живи ваксини/терапевтични инфекциозни агенти

По време на лечението с голимумаб не трябва да се прилагат живи ваксини (вж. точки 4.4 и 4.6).

Терапевтични инфекциозни агенти не трябва да се прилагат съпътстващо с голимумаб (вж. точка 4.4).

Метотрексат

Независимо от това, че съпътстващото приложение с MTX води до по-високи концентрации на голимумаб в стационарно състояние при пациенти с RA, PsA или AS, данните не говорят за необходимост от корекция на дозата нито на голимумаб, нито на MTX (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция за предпазване от бременност и да продължат да я използват поне 6 месеца след последното приложение на голимумаб.

Бременност

Има проспективно събрани данни за умерен брой (приблизително 400) бременности с експозиция на голимумаб, които са довели до живи раждания с известни резултати, включително 220 бременности с експозиция през първия триместър. В популяционно проучване от Северна Европа, включващо 131 бременности (и 134 кърмачета) са наблюдавани 6/134 (4,5%) събития на сериозни вродени аномалии след експозиция *in utero* на Simponi спрямо 599/10 823 (5,5%) събития след системна небиологична терапия, в сравнение с 4,6% в общата популация на проучването. Съотношенията на шансовете, коригирани за смущаващи фактори, са съответно OR 0,79 (95% CI 0,35-1,81) за Simponi спрямо системна небиологична терапия и OR 0,95 (95% CI 0,42-2,16) за Simponi спрямо общата популация.

Тъй като голимумаб инхибира TNF, приложението му по време на бременността може да засегне нормалния имунен отговор на новороденото. Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие и раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Наличният клиничен опит е

ограничен. Голимумаб трябва да се използва по време на бременност само ако лечението е наистина наложително.

Голимумаб преминава през плацентата. След лечение с TNF-блокиращо моноклонално антитяло по време на бременността, антитялото се установява до 6 месеца в серума на кърмачета, родени от лекуваните жени. В резултат на това тези кърмачета може да са с повишен риск от развитие на инфекция. Не се препоръчва приложение на живи ваксини при кърмачета с експозиция на голимумаб *in utero*, 6 месеца след последната инжекция с голимумаб на майката по време на бременността (вж. точки 4.4 и 4.5).

Кърмене

Не е известно дали голимумаб се екскретира в кърмата или се резорбира системно след поглъщане. При маймуни е доказано, че голимумаб преминава в кърмата и понеже човешките имуноглобулини се екскретират в кърмата, жените не трябва да кърмят по време на лечението с голимумаб и поне 6 месеца след края му.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания с голимумаб върху фертилитета при животни. Проучване на фертилитета при мишки, с използване на аналогично антитяло, което избирателно инхибира функционалната активност на мишия TNF α , не показва значими ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Simponi повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това след приложение на Simponi може да се появи замаяване (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

През контролирания период на основните изпитвания за RA, PsA, AS, nr-Axial SpA и UC инфекция на горните дихателни пътища е била най-честата нежелана реакция (НР), която се съобщава при 12,6% от пациентите, лекувани с голимумаб в сравнение с 11,0% при контролните пациенти. Най-сериозните НР, съобщени за голимумаб, включват сериозни инфекции (включително сепсис, пневмония, ТВ, инвазивни гъбични и опортюнистични инфекции), демиелинизиращи нарушения, реактивация на HBV, ЗСН, автоимунни процеси (лупус-подобен синдром), хематологични реакции, сериозна системна свръхчувствителност (включително анафилактична реакция), васкулит, лимфом и левкемия (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

НР, наблюдавани в клинични изпитвания и съобщени при постмаркетинговата употреба на голимумаб в света, са описани в Таблица 2. В рамките на системо-органните класове НР са изброени по честота според следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2
Табличен списък на НР

Инфекции и инфестации	
Много чести:	Инфекция на горните дихателни пътища (назофарингит, фарингит, ларингит и ринит)
Чести:	Бактериални инфекции (като целулит), инфекция на долните дихателни пътища (като пневмония), вирусни инфекции (като грип и херпес), бронхит, синусит, повърхностни гъбични инфекции, абсцес

	Нечести: Сепсис, включително септичен шок, пиелонефрит Редки: Туберкулоза, опортюнистични инфекции (като например инвазивни гъбични инфекции [хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза, пневмоцистоза], бактериална, атипична микобактериална и протозойна инфекция), реактивация на вируса на хепатит В, бактериален артрит, инфекциозен бурсит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени	Нечести: Неоплазми (като рак на кожата, сквамозноклетъчен карцином и меланоцитен невус) Редки: Лимфом, левкемия, меланом, Merkel-клетъчен карцином С неизвестна честота: Хепатолиенален Т-клетъчен лимфом*, сарком на Kaposi
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести: Левкопения (включително неутропения), анемия Нечести: Тромбоцитопения, панцитопения Редки: Апластична анемия, агранулоцитоза
Нарушения на имунната система	Чести: Алергични реакции (bronхоспазъм, свръхчувствителност, уртикария), позитивиране на автоантитела Редки: Сериозни системни реакции на свръхчувствителност (включително анафилактична реакция), васкулит (системен), саркоидоза
Нарушения на ендокринната система	Нечести: Тироидни нарушения (като хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм и струма)
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести: Повишаване на нивата на кръвната захар, повишаване на нивата на липидите
Психични нарушения	Чести: Депресия, безсъние
Нарушения на нервната система	Чести: Замайване, главоболие, парестезия Нечести: Нарушено равновесие Редки: Демиелинизиращи нарушения (централни или периферни), дисгеузия
Нарушения на очите	Нечести: Нарушения на зрението (като замъглено зрение и намалена зрителна острота), конюнктивит, алергия на очите (като сърбеж в очите и дразнене)
Сърдечни нарушения	Нечести: Аритмия, исхемични коронарни нарушения Редки: Застойна сърдечна недостатъчност (новопоявила се или влошаване на вече съществуваща)
Съдови нарушения	Чести: Артериална хипертония Нечести: Тромбоза (като дълбока венозна тромбоза или тромбоза на аортата), зачервяване на лицето Редки: Феномен на Raynaud

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести: Астма и свързани с астмата симптоми (като хриптене и bronхиална хиперактивност) Нечести: Интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	Чести: Диспепсия, гастроинтестинална и абдоминална болка, гадене, стомашно-чревни възпалителни нарушения (като гастрит и колит), стоматит Нечести: Констипация, гастроезофагеална рефлуксна болест
Хепатобилиарни нарушения	Чести: Повишаване на аланин аминотрансферазата, повишаване на аспартат аминотрансферазата Нечести: Холелитиаза, чернодробни нарушения
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: Пруритус, обрив, алоpecia, дерматит Нечести: Булозни кожни реакции, псориазис (ново появил се или влошаване на вече съществуващ псориазис, палмарен/плантарен и пустулозен), уртикария Редки: Лихеноидни реакции, ексфолиация на кожата, васкулит (кожен) С неизвестна честота: Влошаване на симптомите на дерматомиозит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Редки: Лупус-подобен синдром
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Редки: Нарушения на пикочния мехур, бъбречни нарушения
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести: Нарушения на гърдите, менструални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести: Пирексия, астения, реакция на мястото на инжектиране (като еритем на мястото на инжектиране, уртикария, индурация, болка, кръвонасядане, пруритус, дразнене, и парестезия), дискомфорт в областта на гръдния кош Редки: Забавено заздравяване на рани
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести: Фрактури на костите

* Наблюдавани при други TNF блокери.

В тази точка, медианата на периода на проследяване (приблизително 4 години) като цяло е представена за всяко приложение на голимумаб. Когато приложението на голимумаб е описано спрямо дозата, медианата на периода на проследяване се променя (приблизително 2 години при доза от 50 mg, приблизително 3 години при доза от 100 mg), като пациентите може да са преминали от една доза към друга.

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

През контролирания период на основните изпитвания, се наблюдава инфекция на горните дихателни пътища като най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция при 12,6% от лекуваните с голимумаб пациенти (честота на 100 човекогодини: 60,8; 95% CI: 55,0, 67,1), в сравнение с 11,0% при контролните пациенти (честота на 100 човекогодини: 54,5; 95% CI: 46,1, 64,0). В контролирани и неконтролирани етапи на проучванията, с медиана на проследяване приблизително 4 години, честотата на инфекции на горните дихателни пътища на 100 човекогодини е била 34,9 случая; 95% CI: 33,8; 36,0 за лекуваните с голимумаб пациенти.

През контролирания период на основните изпитвания са наблюдавани инфекции при 23,0% от лекуваните с голимумаб пациенти (честота на 100 човекогодини: 132,0; 95% CI: 123,3, 141,1), в сравнение с 20,2% при контролните пациенти (честота на 100 човекогодини: 122,3; 95% CI: 109,5; 136,2). В контролирани и неконтролирани етапи на изпитванията, с медиана на проследяване приблизително 4 години, честотата на инфекции на 100 човекогодини е била 81,1 събития; 95% CI: 79,5; 82,8 за лекуваните с голимумаб пациенти.

През контролирания период на изпитванията за RA, PsA, AS и nr-Axial SpA са наблюдавани сериозни инфекции при 1,2% от лекуваните с голимумаб пациенти и 1,2% от пациентите в контролната група. Честотата на сериозните инфекции на 100 човекогодини при проследяване в контролирания период на изпитванията за RA, PsA, AS и nr-Axial SpA е била 7,3; 95% CI: 4,6, 11,1 за групата на голимумаб от 100 mg, 2,9; 95% CI 1,2, 6,0 за групата на голимумаб от 50 mg и 3,6; 95%CI: 1,5, 7,0 за плацебо групата. През контролирания период на изпитвания на индукционно лечение с голимумаб при UC, сериозни инфекции са наблюдавани при 0,8% от пациентите, лекувани с голимумаб, в сравнение с 1,5% от пациентите в контролната група. Сериозните инфекции, наблюдавани при пациентите, лекувани с голимумаб, включват туберкулоза, бактериални инфекции, включително сепсис и пневмония, инвазивни гъбични инфекции и други опортюнистични инфекции. Някои от тези инфекции са били с летален изход. В контролираните и неконтролираните етапи на основните изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, е наблюдавана по-висока честота на сериозни инфекции, включително опортюнистични инфекции и ТВ при пациенти, получавали 100 mg голимумаб, в сравнение с пациенти, получавали 50 mg голимумаб. Честотата на всички сериозни инфекции на 100 човекогодини е била 4,1; 95% CI: 3,6; 4,5, при пациентите, получавали 100 mg голимумаб и 2,5; 95% CI: 2,0; 3,1 при пациентите, получавали 50 mg голимумаб.

Злокачествени заболявания

Лимфом

По време на основните изпитвания честотата на развитие на лимфом при лекуваните с голимумаб пациенти е по-висока от очакваната в общата популация. В контролираните и неконтролираните етапи на тези изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, е наблюдавана по-висока честота на лимфом при пациентите, получавали 100 mg голимумаб, в сравнение с пациентите, получавали 50 mg голимумаб. Лимфом е диагностициран при 11 участници (1 в терапевтичните групи на 50 mg голимумаб и 10 в терапевтичните групи на 100 mg голимумаб), с честота (95% CI) на 100 човекогодини за периода на проследяване при 0,03 (0,00; 0,15) и 0,13 (0,06; 0,24) случая, съответно при голимумаб 50 mg и 100 mg, и 0,00 (0,00, 0,57) случая при плацебо. По-голяма част от случаите на развитие на лимфом са възникнали при проучването GO-AFTER, което включва пациенти с предходна експозиция на TNF-антагонисти, които са имали по-голяма продължителност и рефрактерност на заболяването (вж. точка 4.4).

Злокачествени заболявания, различни от лимфом

В контролираните периоди на основните изпитвания, както и по време на приблизително 4-годишното проследяване, честотата на различните от лимфом злокачествени заболявания (с изключение на немеланомния кожен рак) е сходна в групите на лечение с голимумаб и контролните групи. По време на приблизително 4-годишното проследяване честотата на

различните от лимфом злокачествени заболявания (с изключение на немеланомния кожен рак) е сходна с тази в общата популация.

По време на контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, немеланомен рак на кожата е диагностициран при 5 от участниците, приемали плацебо, 10 от приемалите голимумаб 50 mg и 31 от приемалите голимумаб 100 mg при честота (95% CI) на 100 човекогодини за периода на проследяване 0,36 (0,26; 0,49) общо при голимумаб и 0,87 (0,28; 2,04) при плацебо.

По време на контролирания и неконтролирания период на основните изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, злокачествени заболявания с изключение на меланом, немеланомен кожен рак и лимфом са диагностицирани при 5-ма участници, приемали плацебо, 21 от приемалите голимумаб 50 mg и 34 от приемалите голимумаб 100 mg при честота (95% CI) на 100 човекогодини за периода на проследяване 0,48 (0,36; 0,62) общо за голимумаб и 0,87 (0,28; 2,04) за плацебо (вж. точка 4.4).

Съобщения от клинични изпитвания за лечение на астма

В експлораторно клинично проучване пациенти с тежка персистираща астма са получили натоварваща доза голимумаб (150% от определената терапевтична доза) подкожно на седмица 0, след което са лекувани с голимумаб 200 mg, голимумаб 100 mg или голимумаб 50 mg подкожно на всеки 4 седмици до седмица 52. При пациентите на лечение с голимумаб (n = 230) са съобщени осем злокачествени заболявания и нито едно при пациентите на плацебо (n = 79). Съобщение за лимфом има при 1 пациент, за немеланомен рак на кожата при 2-ма пациенти и за други злокачествени заболявания при 5 пациенти. Няма превалиране на определен вид злокачествено заболяване.

По време на плацебо-контролираната част на проучването честотата на поява (95% CI) на всички злокачествени заболявания на 100 човекогодини проследяване на пациентите, лекувани с голимумаб, е била 3,19 (1,38; 6,28). В това проучване честотата на поява (95% CI) на 100 човекогодини проследяване при пациентите, лекувани с голимумаб, е била 0,40 (0,01, 2,20) за лимфом, 0,79 (0,10, 2,86) за немеланомен кожен рак и 1,99 (0,64, 4,63) за други злокачествени заболявания. При участниците на плацебо честотата на поява (95% CI) на тези злокачествени заболявания на 100 човекогодини е била 0,00 (0,00, 2,94). Значимостта на тези резултати не е известна.

Неврологични събития

В контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, е наблюдавана по-висока честота на демиелинизация при пациентите, получавали голимумаб 100 mg, в сравнение с пациентите, получавали голимумаб 50 mg (вж. точка 4.4).

Повишаване на чернодробните ензими

В контролирания период на основните изпитвания за RA и PsA се появяват леки повишения на АЛАТ (> 1 и < 3 x горната граница на нормата (ULN), със сходни честоти в групите на голимумаб и контролните групи в изпитванията за лечение на RA и PsA (22,1% до 27,4% от пациентите); като в изпитванията за лечение на AS и nr-Axial SpA при повече пациенти, лекувани с голимумаб, се е появило леко повишаване на АЛАТ (26,9%), отколкото при контролните пациенти (10,6%). По време на контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания за лечение на RA и PsA, с медиана на проследяване приблизително 5 години, честотата на леките повишавания на АЛАТ в изпитванията за лечение на RA и PsA е сходна при лекуваните с голимумаб пациенти и контролните пациенти. В контролирания период на основните изпитвания на индукционно лечение с голимумаб при UC са възникнали леки повишения на АЛАТ (> 1 и < 3 x ULN) в сходни съотношения при лекуваните с голимумаб и контролните пациенти (съответно 8,0% до 6,9%). В контролираните и неконтролираните периоди на основни изпитвания за UC с медиана на проследяване приблизително 2 години процентът на пациентите с леки повишения на АЛАТ е 24,7% при

пациенти, приемащи голимумаб по време на етапа на поддържаща терапия от проучването при UC.

В контролирания период на основни изпитвания за лечение на RA и AS повишаванията на АЛАТ $\geq 5 \times \text{ULN}$ не са чести, като те са наблюдавани по-често при пациентите, лекувани с голимумаб (0,4% до 0,9%), отколкото при контролните пациенти (0,0%). Такава тенденция не се наблюдава при пациентите с псориатичен артрит. По време на контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания, с медиана на проследяване 5 години, честотата на повишаване на АЛАТ $\geq 5 \times \text{ULN}$ е сходна при лекуваните с голимумаб пациенти и при контролните пациенти. Като цяло тези повишавания са асимптомни и стойностите се понижават или се нормализират и при отпаднали от изпитването пациенти, и при такива, които продължават да участват, както и при корекция на приема на други лекарствени продукти. Няма съобщени случаи по време на контролирания и неконтролирания период на проучването за nr-Axial SpA (до 1 година). В контролирания период на основни изпитвания на индукционно лечение с голимумаб при UC са възникнали повишения на АЛАТ $\geq 5 \times \text{ULN}$ в сходни съотношения при лекуваните с голимумаб и пациентите, приемали плацебо (съответно 0,3% до 1,0%). В контролираните и неконтролираните периоди на основни изпитвания за UC с медиана на проследяване приблизително 2 години процентът на пациентите с повишения на АЛАТ $\geq 5 \times \text{ULN}$ е 0,8% при пациенти, приемащи голимумаб по време на етапа на поддържаща терапия от проучването при UC.

В основни изпитвания за лечение на RA, PsA, AS и nr-Axial SpA, един пациент, включен в RA изпитване с предшествващи чернодробни отклонения и прием на други лекарствени продукти, който е лекуван с голимумаб, е развил неинфекциозен хепатит с иктер, с летален изход. Не се изключва ролята на голимумаб като допринасящ или утежняващ фактор.

Реакции на мястото на инжектиране

В контролираните периоди на основни изпитвания 5,4% от пациентите, лекувани с голимумаб, са получили реакции на мястото на инжектиране в сравнение с 2,0% от контролните пациенти. Наличието на антитела срещу голимумаб може да повиши риска от реакции на мястото на инжектиране. Повечето реакции на мястото на инжектиране са леки до умерено тежки, като най-честата е еритем на мястото на инжектиране. Като цяло появата на реакции на мястото на инжектиране не налага прекратяване на приложението на лекарствения продукт.

В контролираните изпитвания фаза IIb и/или III за лечение на RA, PsA, AS, nr-Axial SpA, тежка персистираща астма и в изпитвания фаза II/III за лечение на UC, нито един от лекуваните с голимумаб пациенти не е развил анафилактична реакция.

Автоантитела

По време на контролирани и неконтролирани периоди на основни изпитвания с едногодишен период на проследяване, при 3,5% от пациентите, лекувани с голимумаб, и 2,3% от контролните пациенти за първи път са установени ANA (в титър 1:160 или по-висок). В края на едногодишното проследяване наличието на анти-dsDNA антитела при изходно анти-dsDNA отрицателни пациенти е 1,1%.

Педиатрична популация

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Безопасността на голимумаб е проучена в проучване фаза III при 173 пациенти с pJIA на възраст от 2 до 17 години. Средното проследяване е приблизително две години. Видът и честотата на нежеланите реакции, съобщени в това проучване, като цяло са подобни на тези, наблюдавани в проучвания при възрастни с ревматоиден артрит.

Улцерозен колит

Безопасността на голимумаб е проучена в проучване фаза III при 69 пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерен до тежък активен улцерозен колит. В това проучване наблюдаваните нежелани реакции са в съответствие с установения профил на безопасност на голимумаб при възрастни пациенти с UC.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В клинично проучване единични дози до 10 mg/kg са инжектирани интравенозно без прояви на токсичност, ограничаваща дозата. В случай на предозиране се препоръчва пациентът да остане под наблюдение за признаци и симптоми на нежелани реакции, като незабавно се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF α), АТС код: L04AB06

Механизъм на действие

Голимумаб е човешко моноклонално антитяло, което образува стабилен комплекс с висок афинитет както към разтворимата, така и към трансмембранната форма на човешкия TNF α , което предотвратява свързването на TNF α към рецепторите му.

Фармакодинамични ефекти

Доказано е, че свързването на човешкия TNF с голимумаб неутрализира индуцираната от TNF α експресия на повърхността на човешките ендотелни клетки на адхезионните молекули Е-селектин, съдова адхезионна молекула 1 (vascular cell adhesion molecule, VCAM-1) и междуклетъчна адхезионна молекула 1 (intercellular adhesion molecule, ICAM-1). *In vitro* голимумаб инхибира и индуцираната от TNF секреция на интерлевкин 6 (IL-6), IL-8 и гранулоцит-макрофаг колоностимулиращ фактор (GM-CSF).

В сравнение с групите на плацебо е наблюдавано и подобрене по отношение на стойностите на С-реактивния протеин (CRP), като лечението със Simponi е довело до значимо понижаване спрямо изходните стойности на серумните нива на IL-6, ICAM-1, матриксната металопротеиназа 3 (MMP-3) и съдовоендотелния растежен фактор (vascular endothelial growth factor, VEGF) в сравнение с контролното лечение. В допълнение, нивата на TNF α са се понижали при пациентите с RA и AS, а при пациентите с PsA са се понижали нивата на IL-8. Тези промени са наблюдавани при първата оценка (седмица 4) след започване на приложението на Simponi и като цяло са се задържали до седмица 24.

Клинична ефикасност

Ревматоиден артрит при възрастни

Ефикасността на Simponi е доказана в три многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания, включващи над 1 500 пациенти на възраст ≥ 18 години с RA с умерено до силно изразена активност, диагностициран според критериите на Американския колеж по ревматология (ACR), поне 3 месеца преди скрининга. Пациентите са имали поне

4 оточни и 4 болезнени стави. Simponi или плацебо са били инжектирани подкожно веднъж на всеки 4 седмици.

В GO-FORWARD са оценени 444 пациенти с активен RA въпреки стабилната доза от поне 15 mg/седмично MTX и които не са лекувани преди това с TNF-антагонист. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX или Simponi 100 mg + плацебо. Пациентите, които са получавали плацебо + MTX, са преминали на Simponi 50 mg + MTX след седмица 24. На седмица 52 пациентите са включени в открито дългосрочно продължение на проучването.

В GO-AFTER са оценени 445 пациенти, лекувани преди това с един или повече от TNF-антагонистите адалимумаб, етанерцепт или инфликсимаб. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо, Simponi 50 mg или Simponi 100 mg. По време на проучването на пациентите е разрешено да продължат съпътстващото DMARD лечение с MTX, сулфасалазин (SSZ) и/или хидроксихлороквин (HCQ). Обявените причини за прекратяване на предшестващото анти-TNF лечение са липса на ефикасност (58%), непоносимост (13%), и/или различни от безопасността и ефикасността причини (29%, предимно по финансови съображения).

В GO-BEFORE са оценени 637 пациенти с активен RA, които не са получавали MTX и не са лекувани преди това с TNF-антагонисти. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX или Simponi 100 mg + плацебо. На седмица 52 пациентите са включени в открито дългосрочно продължение на проучването, в което пациентите, получаващи плацебо + MTX, които са имали поне една болезнена или подута става, са преминали на лечение със Simponi 50 mg + MTX.

В GO-FORWARD (съвместните) първични крайни са процентът пациенти, при които е достигнат ACR 20 отговор на седмица 14 и подобрението на седмица 24 по Въпросника за оценка на здравословното състояние (Health Assessment Questionnaire, HAQ). В GO-AFTER първичната крайна точка е процентът пациенти, при които е достигнат ACR 20 отговор на седмица 14. В GO-BEFORE съставните първични крайни точки са процентът пациенти, при които е достигнат ACR 50 отговор на седмица 24 и промяната в модифицирания резултат по van der Heijde-Sharp (vdH-S) на седмица 52. Освен първичните крайни точки е направена и допълнителна оценка на влиянието на Simponi върху признаците и симптомите на артрит, рентгенографски отговор, телесни функции и свързаните със здравето показатели за качество на живот.

Като цяло не са установени клинично значими различия в показателите за ефикасност между пациентите, получаващи Simponi 50 mg и 100 mg, със съпътстващ прием на MTX на седмица 104 в GO-FORWARD и GO-BEFORE и на седмица 24 в GO-AFTER. Във всяко от RA проучванията според дизайна на проучването, пациентите в дългосрочното продължение на проучването може да са сменяли дозите Simponi от 50 mg на 100 mg и обратно по преценка на лекаря в проучването.

Признаци и симптоми

Основните ACR резултати за доза Simponi 50 mg на седмици 14, 24 и 52 за GO-FORWARD, GO-AFTER и GO-BEFORE са представени в Таблица 3 и описани по-долу. Наблюдаван е отговор при първа оценка (седмица 4) след първоначалното приложение на Simponi.

В GO-FORWARD от 89 участници, рандомизирани да получават Simponi 50 mg + MTX, 48 са останали на това лечение до седмица 104. От тях 40, 33 и 24 пациенти са имали ACR отговор на седмица 104 съответно 20/50/70. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, са наблюдавани подобни честоти на ACR 20/50/70 отговор от седмица 104 до седмица 256.

В GO-AFTER процентът от пациентите, постигащи ACR 20 отговор, е по-висок при пациентите, получаващи Simponi, в сравнение с пациентите на плацебо, независимо от причината за прекратяване на предшестващото лечение с TNF-антагонисти.

Таблица 3

Основни резултати за ефикасност в контролираните етапи на GO-FORWARD, GO-AFTER и GO-BEFORE

	GO-FORWARD Активен RA въпреки лечението с MTX		GO-AFTER Активен RA, лекуван преди това с един или повече TNF-антагонисти		GO-BEFORE Активен RA, нелекуван преди това с MTX	
	Плацебо + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Плацебо	Simponi 50 mg	Плацебо + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Отговорили пациенти, %						
ACR 20						
Седмица 14	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
Седмица 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Седмица 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Седмица 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Седмица 24	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
Седмица 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Седмица 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Седмица 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Седмица 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n отразява рандомизираните пациенти; действителният брой пациенти, подходящи за оценка по всеки проследяван параметър, може да варира в зависимост от периода на оценка.

* p ≤ 0,001

NA: Неприложимо

В GO-BEFORE основният анализ при пациентите с умерен до тежък ревматоиден артрит (комбинирани групи Simponi 50 и 100 mg + MTX спрямо MTX самостоятелно за ACR 50) не е статистически значим на седмица 24 (p = 0,053). На седмица 52 в общата популация процентът пациенти в групата на Simponi 50 mg + MTX, постигнали ACR отговор, като цяло е бил по-висок, но не сигнификантно различен в сравнение с MTX самостоятелно (вж. Таблица 3). Допълнителни анализи са направени за подгрупите, представителни за показаната за лечение популация пациенти с тежък, активен и прогресиращ RA. Демонстриран е общо по-голям ефект на Simponi 50 mg + MTX спрямо MTX самостоятелно при показаната популация в сравнение с общата популация.

В GO-FORWARD и GO-AFTER са наблюдавани клинично и статистически значими отговори по резултата за активност на заболяването (DAS28) за всеки предварително определен период на оценка на седмица 14 и седмица 24 (p ≤ 0,001). Сред пациентите, останали на лечение със Simponi, за което са били рандомизирани в началото на проучването, отговорите по DAS28 са се задържали до седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, отговорите по DAS28 са били подобни от седмица 104 до седмица 256.

В GO-BEFORE е измерен значимият клиничен отговор, дефиниран като поддържане на ACR 70 отговор за продължителен период от 6 месеца. На седмица 52, 15% от пациентите в групата на

Simponi 50 mg + MTX са постигнали значим клиничен отговор в сравнение със 7% от пациентите в групата на плацебо + MTX ($p = 0,018$). Между 159-те участници, рандомизирани на Simponi 50 mg + MTX, 96 са останали на това лечение на седмица 104. Сред тях 85, 66 и 53 пациенти са имали отговор ACR 20/50/70 съответно на седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, са наблюдавани подобни честоти на ACR 20/50/70 отговор от седмица 104 до седмица 256.

Рентгенографски отговор

В GO-BEFORE, за да се оцени степента на структурно увреждане, е използвана промяната от изходните стойности в резултата по vdH-S, комбиниран резултат за структурно увреждане, който измерва рентгенографски броя и размера на ставните ерозии и степента на стесняване на ставното пространство на ръцете/китките и стъпалата. Основните резултати при доза Simponi 50 mg на седмица 52 са представени в Таблица 4.

Броят пациенти без поява на нови ерозии или с промяна спрямо изходните стойности на общия резултат по vdH-S ≤ 0 е значимо по-висок в групата на лечение със Simponi в сравнение с контролната група ($p = 0,003$). Рентгенографските ефекти, наблюдавани на седмица 52, са се запазили до седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, рентгенографските ефекти са били подобни от седмица 104 до седмица 256.

Таблица 4
Средни рентгенографски промени спрямо изходните стойности в общия резултат по vdH-S на седмица 52 в общата популация в GO-BEFORE

	Плацебо + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Общ резултат		
Изходни стойности	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Промяна от изходните стойности	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Резултат за ерозия		
Изходни стойности	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Промяна от изходните стойности	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Резултат за ССП		
Изходни стойности	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Промяна от изходните стойности	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n отразява рандомизираните пациенти

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Телесни функции и качество на живот, свързано със здравословното състояние

В GO-FORWARD и GO-AFTER са оценени телесните функции и инвалидност като отделни крайни точки чрез индекса за инвалидност на HAQ DI. В тези проучвания на седмица 24, Simponi показва клинично и статистически значимо подобрение на показателите на HAQ DI от изходните в сравнение с контролните пациенти. Сред пациентите, останали на лечение със Simponi, за което са били рандомизирани в началото на проучването, подобрението в HAQ DI се е задържало до седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, подобрението в HAQ DI е било подобно от седмица 104 до седмица 256.

В GO-FORWARD при пациентите, лекувани със Simponi, е постигнато клинично и статистически значимо подобрение по отношение на качеството на живот, свързано със здравословното състояние, определено въз основа на показателите за телесни функции на SF-36, в сравнение с пациентите на плацебо на седмица 24. Сред пациентите, останали на лечение със Simponi, за което са били рандомизирани в началото на проучването, подобрението в телесните функции на SF-36 се е задържало до седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, подобрението в телесните

функции на SF-36 е било подобно от седмица 104 до седмица 256. В GO-FORWARD и GO-AFTER е постигнато статистически значимо подобрене по отношение на умората, измерена чрез функционална оценка по скалата за лечение на хронични заболявания - умора (FACIT-F).

Псориатичен артрит при възрастни

Безопасността и ефикасността на Simponi са оценени в многоцентрово, рандомизирано, плацебо контролирано проучване (GO-REVEAL), включващо 405 възрастни пациенти с активен PsA (≥ 3 оточни стави и ≥ 3 болезнени стави) въпреки лечението с нестероидни противовъзпалителни медикаменти (NSAID) или DMARD. Пациентите в това изпитване са с диагностициран PsA поне преди 6 месеца и с поне лек псориазис. Включени са пациенти с всички подтипове псориатичен артрит, включително полиартикуларен артрит без ревматични възли (43%), асиметричен периферен артрит (30%), артрит на дисталните интерфалангеални стави (15%), спондилит с периферен артрит (11%) и инвалидизиращ артрит (1%). Не се допуска предшестващо лечение с TNF-антагонист. Simponi или плацебо се прилагат подкожно през 4 седмици. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо, Simponi 50 mg или Simponi 100 mg. Пациентите, които са получавали плацебо, са преминали на Simponi 50 mg след седмица 24. Пациентите са включени в открито дългосрочно продължение на проучването на седмица 52. Приблизително 48% от пациентите са продължили лечението с постоянни дози метотрексат (≤ 25 mg/седмично). Съвместните първични крайни точки са процентът пациенти, достигащи ACR 20 отговор на седмица 14 и промяна на изходните стойности на общия PsA, модифициран по vdH-S резултат, на седмица 24.

Като цяло не са наблюдавани клинично значими различия в показателите за ефикасност между схемите на прилагане на Simponi 50 mg и 100 mg на седмица 104. Според дизайна на проучването пациентите в дългосрочното продължение на проучването може да са сменяли дозите Simponi от 50 mg на 100 mg и обратно по преценка на лекаря в проучването.

Признаци и симптоми

Основните резултати за дозата от 50 mg на седмици 14 и 24 са представени в Таблица 5 и описани по-долу.

Таблица 5
Основни резултати за ефикасността от GO-REVEAL

	Плацебо	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Отговорили пациенти, %		
ACR 20		
Седмица 14	9%	51%
Седмица 24	12%	52%
ACR 50		
Седмица 14	2%	30%
Седмица 24	4%	32%
ACR 70		
Седмица 14	1%	12%
Седмица 24	1%	19%
PASI^b 75^c		
Седмица 14	3%	40%
Седмица 24	1%	56%

* p < 0,05 за всички сравнения;

^a n отразява рандомизираните пациенти; действителният брой пациенти, подходящи за оценка по всеки проследяван параметър, може да варира в зависимост от периода на оценка

^b Площ на псориазиса и индекс на тежест

^c Въз основа на подгрупата пациенти с изходно засягане на $\geq 3\%$ от телесната площ, 79 пациенти (69,9%) в групата на плацебо и 109 (74,3%) в групата на лечение със Simponi 50 mg.

Отговори са наблюдавани при първата оценка (седмица 4) след първоначалното приложение на Simponi. Сходни ACR 20 отговори на седмица 14 са наблюдавани при пациентите с полиартикуларен артрит без ревматоидни възли и при подтиповете асиметричен периферен PsA. Броят на пациентите с други подтипове PsA е твърде малък, за да позволи адекватна оценка. Наблюдаваните отговори в групите на лечение със Simponi са сходни при пациентите, които са приемали съпътстващо MTX и тези, които не са приемали. От 146 пациенти рандомизирани на Simponi 50 mg, 70 са били все още на това лечение на седмица 104. От тези 70 пациенти, 64, 46 и 31 пациенти са имали съответно ACR отговор 20/50/70. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, са наблюдавани подобни честоти на ACR 20/50/70 отговор от седмица 104 до седмица 256.

Статистически значими отговори по DAS28 са наблюдавани на седмици 14 и 24 ($p < 0,05$).

На седмица 24, при пациентите, лекувани със Simponi, е наблюдавано подобрение в показателите за периферна активност на псориазичния артрит (напр. брой оточни стави, брой болезнени/чувствителни стави, дактилит и ентезит). Лечението със Simponi е довело до значимо подобрение на телесните функции, оценена въз основа на HAQ DI, както и до значимо подобрение в качеството на живот, свързано със здравословното състояние, оценено въз основа на показателите за телесни функции и психическо състояние на SF-36. При пациентите, останали на лечение със Simponi, за което са били рандомизирани в началото на проучването, DAS28 и HAQ DI отговорите се запазват през седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, DAS28 и HAQ DI отговорите са били подобни от седмица 104 до седмица 256.

Рентгенографски отговор

Структурното увреждане на ръцете и ходилата е оценено рентгенографски чрез промяна на изходните стойности на vdH-S резултата, модифициран за PsA, чрез прибавяне на дисталните интерфалангеални стави на ръката.

Лечението със Simponi 50 mg намалява скоростта на прогресия на периферно увреждане на ставите, в сравнение с лечението с плацебо на седмица 24, измерена чрез промяна в изходните стойности в общия модифициран vdH-S резултат (средно $\pm$ SD резултата е $0,27 \pm 1,3$ в плацебо групата, в сравнение с $-0,16 \pm 1,3$ в Simponi групата $p = 0,011$). Освен тези 146 пациенти, които са били рандомизирани на Simponi 50 mg, са налични рентгенографски данни на седмица 52 за 126 пациенти, от които 77% не са показали прогресия в сравнение с изходните стойности. Налични са рентгенографски данни на седмица 104 за 114 пациенти, от които 77% не са показали прогресия от изходните стойности. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, подобен брой пациенти не са показали прогресия от изходните стойности от седмица 104 до седмица 256.

Аксиален спондилоартрит при възрастни

Анкилозиращ спондилит при възрастни

Ефикасността и безопасността на Simponi са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване (GO-RAISE), включващо 356 възрастни пациенти с активен AS (с Индекс на активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат [BASDAI] ≥ 4 и резултат по визуална аналогова скала (VAS) ≥ 4 за обща болка в гърба от 0 до 10 cm). В проучването са включени пациенти с активно заболяване независимо от настоящо или предишно лечение с NSAID или DMARD, но нелекувани с TNF-антагонисти. Simponi или плацебо са прилагани подкожно на всеки 4 седмици. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо, Simponi 50 mg или Simponi 100 mg, като се допуска продължаване на лечението с DMARD (MTX, SSZ и/или HCQ). Първичната крайна точка е процентът пациенти, постигащи ASAS 20 отговор на седмица 14 (Група за оценка на анкилозиращия спондилит [ASAS]). Данните за плацебо контролираната ефикасност са събирани и анализирани до седмица 24.

Основните резултати за дозата от 50 mg са представени в Таблица 6 и описани по-долу. Като цяло не са наблюдавани клинично значими различия в показателите за ефикасност между

Simponi 50 mg и 100 mg на седмица 24. Според дизайна на проучването пациентите в дългосрочното продължение на проучването може да са сменяли дозите Simponi от 50 mg на 100 mg и обратно по преценка на лекаря в проучването.

Таблица 6
Основни резултати за ефикасността от GO-RAISE

	Плацебо	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
Отговорили пациенти, %		
ASAS 20		
Седмица 14	22%	59%
Седмица 24	23%	56%
ASAS 40		
Седмица 14	15%	45%
Седмица 24	15%	44%
ASAS 5/6		
Седмица 14	8%	50%
Седмица 24	13%	49%

* $p \leq 0,001$ за всички сравнения

^a n отразява рандомизирани пациенти; действителният брой пациенти, подходящи за оценка по всеки проследяван параметър, може да варира в зависимост от периода на оценка

Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, броят пациенти с ASAS 20 и ASAS 40 отговор е подобен от седмица 24 до седмица 256.

На седмица 14-а и 24-а са наблюдавани и случаи на статистически значими отговори по BASDAI 50, 70 и 90 ($p \leq 0,017$). Подобрене на основните показатели за активност на заболяването е наблюдавано при първата оценка (седмица 4) след първоначалното приложение на Simponi, което е продължило до седмица 24. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, са наблюдавани подобни степени на промяна от изходните стойности по BASDAI от седмица 24 до седмица 256. Трайни резултати са наблюдавани при пациенти с ASAS 20 отговор на седмица 14 независимо от употребата на DMARD (MTX, сулфасалазин и/или хидроксихлороквин), резултата за HLA-B27 антигена или изходните стойности на CRP.

Лечението със Simponi води до значително подобрене в телесните функции, оценени по промените в BASFI на седмица 14 и 24, в сравнение с изходните стойности. Качеството на живот, свързано със здравословното състояние, оценено въз основа на показателите за телесните функции на SF-36, също показва значимо подобрене на седмица 14 и 24. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, подобренето в телесните функции и качеството на живот, свързано със здравословното състояние, са били подобни от седмица 24 до седмица 256.

Нерентгенографски аксиален спондилоартрит при възрастни

GO-AHEAD

Безопасността и ефикасността на Simponi са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване (GO-AHEAD) при 197 възрастни пациенти с тежък активен nrAxial SpA (определени като пациенти, които отговарят на критериите за класифициране на аксиален спондилоартрит на ASAS, но не отговарят на модифицираните New York критерии за AS). Пациентите, включени в това проучване, са имали активно заболяване (определено като BASDAI ≥ 4 и по визуална аналогова скала (VAS) за обща болка в гръба ≥ 4 , всеки по скала 0-10 cm), въпреки настоящо или предишно лечение с НСПВС и не са лекувани с биологични продукти, включително с TNF-антагонисти. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо или Simponi 50 mg, приложен подкожно, на всеки 4 седмици. На седмица 16

пациентите влизат в отворена фаза, в която всички са получили Simponi 50 mg, приложен подкожно, на всеки 4 седмици до седмица 48, като е направена оценка на ефикасността до седмица 52 и проследяване на безопасността до седмица 60. Приблизително 93% от пациентите, които получават Simponi в началото на отвореното продължение (седмица 16) остават на лечение до края на проучването (седмица 52). Анализите са извършени както за всички лекувани (All Treated, AT, N = 197), така и за обективни признаци на възпаление (Objective Signs of Inflammation, OSI, N = 158, определени от повишен CRP и/или настоящи доказателства за сакролит от ЯМР) популации. Данните за ефикасност от плацебо-контролирано проучване са събрани и анализирани до седмица 16. Първичната крайна точка е делът пациенти постигнали ASAS 20 отговор на седмица 16. Основните резултати са представени в Таблица 7 и са описани по-долу.

Таблица 7
Основни резултати за ефикасност от GO-ANEAD на седмица 16

Подобрения на признаци и симптоми				
	Всички лекувани популации (AT)		Популация с обективни признаци на възпаление (OSI)	
	плацебо	Simponi 50 mg	плацебо	Simponi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Отговорили, % пациенти				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS Частична ремисия	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Инхибиране на възпалението в сакроилиачните стави (SI), измерено чрез ЯМР				
	Плацебо	Simponi 50 mg	Плацебо	Simponi 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Средна промяна на SPARCC ^d ЯМР скор на сакроилиачната става	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n отразява рандомизирани и лекувани пациенти

^b Скор на С-реактивния протеин, оценяващ активността на заболяването анкилозиращ спондилит (AT-Плацебо, N = 90; AT-Simponi 50 mg, N = 88; OSI-Плацебо, N = 71; OSI-Simponi 50 mg, N = 71)

^c n отразява броя пациенти с изходно ниво и ЯМР данни на седмица 16

^d SPARCC (Консорциум на Канада за изследване на спондилоартрита)

** p < 0,0001 сравнение на Simponi спрямо плацебо

* p < 0,05 сравнение на Simponi спрямо плацебо

Статистически значими подобрения на признаци и симптоми са демонстрирани при пациенти с тежък активен nr-Axial SpA, лекувани със Simponi 50 mg в сравнение с плацебо през седмица 16 (Таблица 6). При първата оценка (седмица 4), след първоначалното приложение на Simponi, са наблюдавани подобрения. SPARCC резултатът, измерен чрез ЯМР, показва статистически значимо намаляване на SI ставното възпаление на седмица 16 при пациенти, лекувани със Simponi 50 mg, в сравнение с плацебо (Таблица 6). Болката, оценена от Обща болка в гърба и нощна болка в гърба VAS, и активността на заболяването, измерена чрез ASDAS C, също показват статистически значимо подобрение от изходното ниво до седмица 16 при пациенти, лекувани със Simponi 50 mg в сравнение с плацебо (p < 0,0001).

Статистически значими подобрения в гръбначната мобилност, оценени чрез BASMI (метрологичен индекс за анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)) и на физическата функция, оценена чрез BASFI, са наблюдавани при пациенти лекувани със Simponi 50 mg, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (p < 0,0001). Пациентите, лекувани със Simponi, имат значително по-голямо подобрение на качеството на живот,

свързано със здравето, оценено чрез ASQoL, EQ-5D, и SF-36 физически и психически компоненти, и имат значително по-голямо подобрене на работоспособността, оценено като по-голямо намаление на общата работоспособност и понижаване на активността, оценено чрез въпросника WPAI, спрямо пациентите, приемащи плацебо.

Статистически значими резултати също са демонстрирани в популацията OSI през седмица 16 за всички крайни точки, описани по-горе.

При двете АТ и OSI популации, подобренията по отношение на признаците и симптомите, гръбначната подвижност, физическите функции, качеството на живот и производителността наблюдавани през седмица 16 при пациенти, лекувани със Simponi 50 mg продължава при тези, останали в проучването през седмица 52.

GO-BACK

Ефикасността и безопасността на продължително лечение с голимумаб (пълна схема на лечение или с намалена честота на прилагане) в сравнение с оттегляне от лечението е оценена при възрастни пациенти (на възраст 18-45 години) с активен nr-axSpA, които показват продължителна ремисия в рамките на 10 месеца открито лечение със Simponi при прилагане веднъж месечно (GO-BACK). Подходящите пациенти (които постигат клиничен отговор до месец 4 и статус неактивно заболяване (ASDAS < 1,3) на месец 7 и на месец 10), които се включват в двойносляпата фаза на оттегляне от лечението, са рандомизирани на продължително ежесмесечно лечение със Simponi (пълна схема на лечение, N = 63), лечение на всеки 2 месеца със Simponi (с намалена честота на прилагане, N = 63) или ежесмесечно лечение с плацебо (оттегляне от лечението, N = 62) приблизително до 12 месеца.

Първичната крайна точка за ефикасност е процентът на пациентите без обостряне на заболяването. При пациентите, които получават обостряне, т.е. имат ASDAS, събран при 2 последователни оценки, като и двете показват или абсолютен резултат $\geq 2,1$, или повишаване след оттегляне $\geq 1,1$ спрямо месец 10 (краят на отворения период на лечението), е възобновена ежесмесечната терапия със Simponi в отворена фаза на повторно лечение, за да се характеризира клиничният отговор.

Клиничен отговор след двойносляпо спиране на лечението

Сред 188 пациенти с неактивно заболяване, които получават поне една доза от двойносляпото лечение, значително ($p < 0,001$) по-голям процент пациенти не получават обостряне на заболяването, когато продължават Simponi или с пълната схема на лечение (84,1%), или с намалена честота на прилагане (68,3%), в сравнение с оттегляне от лечението (33,9%) (Таблица 8).

Таблица 8
Анализ на процента участници без обостряне^a
Цялата анализирана група (Период 2 – двойносляп)

Лечение	n/N	%	Разлика в % спрямо плацебо	
			Оценка (95% CI) ^b	p-стойност ^b
GLM SC QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM SC Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Плацебо	21/62	33,9		

Цялата анализирана група включва всички рандомизирани участници, които постигат неактивно заболяване през период 1 и получават поне една доза от заслепеното лечение в проучването.

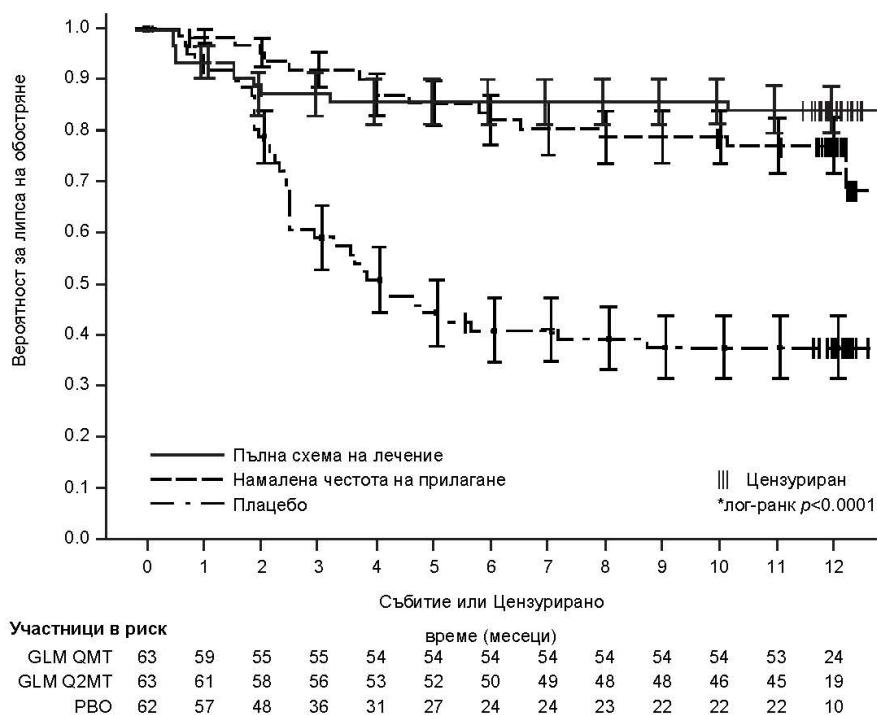
^a Определен като ASDAS при 2 последователни визити, като и двете показват или абсолютна стойност $\geq 2,1$ или увеличение след прекъсване на лечението $\geq 1,1$ спрямо месец 10 (визита 23).

^b Процентът на грешка тип I при многократното сравняване на лечението (GLM SC QMT спрямо плацебо и GLM SC Q2MT спрямо плацебо) е контролиран чрез последващо (step-down) тестване. Получено въз основа на стратифицирания метод на Miettinen и Nurminen с ниво на CRP (> 6 mg/L или ≤ 6 mg/L) като стратифициращ фактор.

Участниците, които прекъсват лечението през период 2 преждевременно и преди „обостряне“ се считат за получили „обостряне“.

Разликата във времето до първото обостряне между групата с оттегляне от лечението и всяка от групите на лечение със Simponi е показана на Фигура 1 (лог-ранк $p < 0,0001$ за всяко сравнение). В групата на плацебо обострянето започва приблизително 2 месеца след като лечението със Simponi е спряно, като по-голямата част от обострянятия възникват в рамките на 4 месеца след спиране на лечението (Фигура 1).

Фигура 1: Анализ по Kaplan-Meier на времето до първото обостряне



*Крайната точка не е коригирана за множественост. Стратифициран по ниво на CRP (> 6 mg/l или ≤ 6 mg/l). Обострянето е определено като ASDAS при 2 последователни визити, като и двете показват или абсолютен резултат $\geq 2,1$, или повишение след оттегляне от лечението $\geq 1,1$ спрямо месец 10 (визита 23). Участниците, които нямат обостряне, са цензурирани по време на оттегляне от лечението или на месец 13 от период 2 на двойнослепото лечение. Началото на период 2 представлява Ден 1 от анализа по Kaplan-Meier за цялата анализирана група.

Клиничен отговор към повторно лечение при обостряне на заболяването

Клиничният отговор е определен като подобрение на BASDAI ≥ 2 или $\geq 50\%$ спрямо средната стойност на 2 последователни оценки по BASDAI, свързани с обостряне на заболяването. От 53 участници по схемата с намалена честота на прилагане или оттегляне от лечението, които имат потвърдено обостряне на заболяването, 51 (96,2%) постигат клиничен отговор към Simponi в рамките на първите 3 месеца от възобновяване на лечението, въпреки че по-малко пациенти (71,7%) успяват да го поддържат през всичките 3 месеца.

Улцерозен колит при възрастни

Ефикасността на Simponi е оценена в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти.

Проучването за индукционно лечение (PURSUIT-Индукция) оценява пациентите с умерен до тежък активен улцерозен колит (Маю скор 6 до 12; ендоскопски скор ≥ 2), които имат незадоволителен отговор или имат непоносимост към конвенционалните терапии, или са зависими от кортикостероиди. В етапа на проучването за установяване на дозата, 761 пациенти са били рандомизирани да получат 400 mg Simponi s.c. на седмица 0 и 200 mg на седмица 2, 200 mg Simponi s.c. на седмица 0 и 100 mg на седмица 2 или плацебо s.c. на седмица 0 и 2. Разрешено е съпътстващо лечение с установени дози перорални аminosалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулатори. В това проучване е оценена ефикасността на Simponi до седмица 6.

Резултатите от проучване за поддържащо лечение (PURSUIT-Поддържане) се основават на оценката на 456 пациенти, които са постигнали клиничен отговор от предходно индукционно лечение със Simponi. Пациентите са рандомизирани да получат Simponi 50 mg, Simponi 100 mg или плацебо, приложени подкожно на всеки 4 седмици. Разрешено е съпътстващо приложение на установени дози перорални аminosалицилати и/или имуномодулатори. Дозите на кортикостероидите е трябвало да се намалят постепенно при започване на проучването за поддържащо лечение. В това проучване е оценена ефикасността на Simponi до седмица 54. Пациентите, които завършват проучването за поддържащо лечение до седмица 54, продължават лечението в продължението на проучването, като ефикасността се оценява до седмица 216. Оценката на ефикасността в продължението на проучването е направена въз основа на промените в приложението на кортикостероиди, Глобалната оценка на лекаря (Physician's Global Assessment, PGA) за активността на заболяването и подобрението на качеството на живот, измерено чрез Въпросника за възпалителна болест на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ).

Таблица 9
Основни резултати за ефикасност от PURSUIT - Индукция и PURSUIT - Поддържане

PURSUIT-Индукция			
	Плацебо N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253	
Процент пациенти			
Пациенти с клиничен отговор на седмица 6 ^a	30%	51%**	
Пациенти в клинична ремисия на седмица 6 ^b	6%	18%**	
Пациенти със заздравяване на лигавицата на седмица 6 ^c	29%	42%*	
PURSUIT-Поддържане			
	Плацебо ^d N = 154	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 100 mg N = 151
Процент пациенти			
Поддържане на клиничния отговор (Пациенти с клиничен отговор на седмица 54) ^e	31%	47%*	50%**
Трайна ремисия (Пациенти в клинична ремисия на седмица 30 и седмица 54) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = брой пациенти

** $p \leq 0,001$

* $p \leq 0,01$

- ^a Определен като понижение от изходната стойност в Мауо скор с $\geq 30\%$ и ≥ 3 точки, придружено с намаление на скор за ректални кръвоизливи с ≥ 1 или скор за ректални кръвоизливи от 0 или 1.
- ^b Определен като Мауо скор ≤ 2 точки, без индивидуален скор > 1
- ^c Определен като 0 или 1 за ендоскопски скор от Мауо скор.
- ^d Само за индукционно лечение със Simponi.
- ^e Пациентите са оценени за активност на заболяването UC чрез частичен Мауо скор на всеки 4 седмици (загубата на отговор е потвърдена ендоскопски). Ето защо пациент, който е поддържал отговор, е в състояние на траен клиничен отговор при всяко оценяване на седмица 54.
- ^f Пациент, който е трябвало да бъде в ремисия на седмици 30 и 54 (без да показва загуба на отговор в някакъв момент на седмица 54), за да постигне трайна ремисия.
- ^g При пациентите с тегло под 80 kg, по-голяма част от пациентите, приемали 50 mg поддържаща терапия, са показали трайна клинична ремисия, в сравнение с тези, приемали плацебо.

Повече лекувани със Simponi пациенти показват трайно заздравяване на лигавицата (пациенти със заздравяване на лигавицата на седмица 30 и седмица 54) в групата с доза 50 mg (42%, номинална $p < 0,05$) и групата с доза 100 mg (42%, $p < 0,005$), в сравнение с пациентите в групата на плацебо (27%).

Сред 54% от пациентите (247/456), които получават съпътстващо кортикостероиди при започване на PURSUIT-Поддържане, процентът на пациентите, поддържали клиничен отговор до седмица 54 и не са получавали съпътстващо кортикостероиди на седмица 54, е по-голям в групата с 50 mg (38%, 30/78), и в групата със 100 mg (30%, 25/82) в сравнение с групата на плацебо (21%, 18/87). Процентът на пациентите, които са преустановили кортикостероидите до седмица 54, е по-голям в групата с 50 mg (41%, 32/78) и групата със 100 mg (33%, 27/82), в сравнение с групата на плацебо (22%, 19/87). Сред пациентите, които са включени в продължението на проучването, процентът на участниците, които остават на лечение без кортикостероиди като цяло се запазва до седмица 216.

При пациенти, които не постигат клиничен отговор на седмица 6 в проучванията PURSUIT-Индукция е приложен Simponi 100 mg на всеки 4 седмици в проучването PURSUIT-Поддържане. На седмица 14, 28% от тези пациенти постигат отговор, определен от частичен Мауо скор (по-нисък с ≥ 3 точки в сравнение с началото на индукционната терапия). На седмица 54, клиничните резултати, наблюдавани при тези пациенти, са сходни с клиничните резултати, съобщени за пациентите, които постигат клиничен отговор на седмица 6.

На седмица 6, Simponi значимо подобрява качеството на живот, измерено чрез промяната спрямо изходно ниво в специфично за болестта измерване, IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire, въпросник за възпалителна болест на червата). При пациентите, приемали поддържащо лечение със Simponi, подобриеното в качеството на живот, измерено чрез IBDQ, се запазва до седмица 54.

Приблизително 63% от пациентите, които получават Simponi в началото на продължението на проучването (седмица 56), продължават лечението до края на проучването (последно приложение на голимумаб на седмица 212).

Педиатрична популация

Педиатричен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Безопасността и ефикасността на Simponi са оценени в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, с фаза на оттегляне от лечението (GO-KIDS) при 173 деца (на възраст от 2 до 17 години) с активен рЛИА, с най-малко 5 активни стави и незадоволителен отговор към МТХ. Деца с полиартикуларен ЛИА (полиартрит с положителен или отрицателен ревматоиден фактор, разширен олигоартрит, ювенилен псориатичен артрит или системен ЛИА, без настоящи системни симптоми) са включени в проучването. Медианата на броя активни стави на изходно ниво е 12, а медианата на CRP е 0,17 mg/dl.

Част 1 на проучването се състои от 16-седмична отворена фаза, в която 173-те включени деца получават подкожно Simponi 30 mg/m² (максимално 50 mg) на всеки 4 седмици и MTX. 154-те деца, които са постигнали отговор по ACR Ped 30 на седмица 16 са включени в Част 2 на проучването, рандомизираната фаза на оттегляне от лечението, и получават Simponi 30 mg/m² (максимално 50 mg) + MTX или плацебо + MTX на всеки 4 седмици. След обостряне на заболяването децата получават Simponi 30 mg/m² (максимално 50 mg) + MTX. На седмица 48, децата са включени в дългосрочно продължение на проучването.

Децата, включени в това проучване, показват отговори по ACR Ped 30, 50, 70 и 90 от седмица 4.

На седмица 16, 87% от децата са с отговор по ACR Ped 30, а 79%, 66% и 36% от децата съответно са с отговор по ACR Ped 50, ACR Ped 70 и ACR Ped 90. На седмица 16, 34% от децата имат неактивна болест, определена като наличие на всички от следните: нямат стави с активен артрит; нямат температура, обрив, серозит, спленомегалия, хепатомегалия или генерализирана лимфаденопатия, дължаща се на JIA; нямат активен увеит; имат нормална ESR (< 20 mm/час) или CRP (< 1,0 mg/dl); глобална оценка на лекаря за активност на заболяването (≤ 5 mm по VAS); продължителност на сутрешната скованост < 15 минути.

На седмица 16 всички компоненти на ACR Ped показват клинично значимо подобрение от изходното ниво (вж. Таблица 10).

Таблица 10
Подобрения спрямо изходно ниво на компонентите на ACR Ped на седмица 16^a

	Медиана на подобрението в проценти
	Simponi 30 mg/m ² n ^b = 173
Глобална оценка на лекаря за заболяването (VAS ^c 0-10 cm)	88%
Глобална оценка на участника/родителя за цялостното състояние (VAS 0-10 cm)	67%
Брой на активните стави	92%
Брой на ставите с ограничен обхват на движение	80%
Физическа функция по CHAQ ^d	50%
ESR (mm/h) ^d	33%

^a изходно ниво = седмица 0

^b "n" отразява включените пациенти

^c VAS: визуална аналогова скала

^d CHAQ: Въпросник за оценка на детското здраве

^d ESR (mm/h): скорост на утаяване на еритроцитите (милиметри на час)

Първичната крайна точка, процента деца, които отговарят по ACR Ped 30 на седмица 16, и при които няма обостряне на заболяването между седмица 16 и седмица 48 не е достигната. При по-голямата част от децата няма обостряне между седмица 16 и седмица 48 (съответно 59% в Simponi + MTX групата и 53% в плацебо + MTX групата; p = 0,41).

Предварително определените анализи по подгрупи на първичната крайна точка според изходните стойности на CRP (≥ 1 mg/dl спрямо < 1 mg/dl) показват по-голяма честота на обостряне при участници, лекувани с плацебо + MTX, спрямо Simponi + MTX, при участници с изходни стойности на CRP ≥ 1 mg/dl (87% спрямо 40% p = 0,0068).

На седмица 48, 53% и 55% от децата, включени съответно в групата на Simponi + MTX и групата на плацебо + MTX, имат отговор по ACR Ped 30, и съответно 40% и 28% от децата в групата на Simponi + MTX и групата на плацебо + MTX, са постигнали неактивно заболяване.

Педиатричен улцерозен колит

Безопасността и ефикасността на Simponi са оценени в многоцентрово, открито проучване фаза III (PURSUIT 2), планирано да включва деца на възраст от 2 до 17 години с умерен до тежък активен улцерозен колит, дефиниран като пълен Мауо скор от 6 до 12, включително с ендоскопски подскор ≥ 2 . Деца, които са с предходна експозиция на анти-TNF α средства, не са подходящи за участие. По-голямата част от 69-те участници (97,1%) са получавали лекарства, свързани с лечението на улцерозен колит (кортикостероиди, имуномодулатори и/или 5-ASA); 52,2% от участниците са получавали кортикостероиди, а 88,4% са получавали перорален 5-ASA. Средната възраст на участниците е 13,4 години (диапазон от 4 до 17). 53,6% (37) от участниците са от женски пол. Средното тегло е 52,4 kg (диапазон от 16 до 107). Изходните характеристики на заболяването за цялата популация, лекувана с голимумаб, са представителни за педиатрични пациенти с умерен до тежък активен UC.

В индукционната фаза (от седмица 0 до седмица 6) децата получават голимумаб подкожно в зависимост от телесното тегло на седмици 0 и 2. Децата с телесно тегло ≥ 45 kg получават фиксирани индукционни дози 200 mg подкожно на седмица 0 и 100 mg на седмица 2. Децата с телесно тегло < 45 kg получават индукционни дози, коригирани според телесната повърхност, 120 mg/m² s.c. (до максимум 200 mg) на седмица 0 и 60 mg/m² s.c. (до максимум 100 mg) на седмица 2. На седмица 6 децата се оценяват по отношение на ефикасност и безопасност.

Във фазата на поддържащо лечение (от седмица 6 до седмица 54) децата, които са показали клиничен отговор към голимумаб (намаление спрямо изходното ниво на пълен Мауо скор с $\geq 30\%$ и ≥ 3 точки, с намаление спрямо изходното ниво в подскора за ректално кървене ≥ 1 или с подскор за ректално кървене 0 или 1, като се използват местните стойности за ендоскопски подскор), продължават да получават голимумаб 100 mg s.c. (деца с тегло ≥ 45 kg) или 60 mg/m² (деца с тегло < 45 kg) на всеки 4 седмици до седмица 50. При деца без клиничен отговор на седмица 6 е можело да се дадат допълнителни дози на седмица 6 и седмица 10, последвани от оценка на отговора на седмица 14, за да се определи дали децата да продължат с голимумаб на всеки 4 седмици до седмица 50. От 41 деца, които влизат във фазата на поддържащо лечение, 39 деца остават в проучването на седмица 54 (имали са пълен Мауо скор за определяне на ефикасността).

Първичната крайна точка за клинична ремисия, измерена чрез Мауо скор, е дефинирана като Мауо скор ≤ 2 точки, без индивидуален подскор > 1 (въз основа на Мауо ендоскопски подскор, определен от местния специалист по ендоскопия). Като цяло, 22 (31,9%) от децата показват клинична ремисия в седмица 6. 31,7% от клинично повлияните се на седмица 6 са в клинична ремисия на седмица 54.

Таблица 11

Основни резултати за ефикасност от PURSUIT 2 – Индукция и PURSUIT 2 - Поддържане

PURSUIT 2 - Индукция	
Първична крайна точка	Simponi N=69
Участници в клинична ремисия, оценена чрез Мауо скор на седмица 6 ^a	22 (31,9%)
Основни вторични крайни точки	
Участници с клиничен отговор на седмица 6 ^b	39 (56,5%)
Участници с ендоскопско заздравяване на седмица 6 ^b	28 (40,6%)
PURSUIT 2 – Поддържане	
Основни вторични крайни точки	Simponi N=41
Участници в клинична ремисия на седмица 54, оценена чрез Мауо скор ^{a,d}	13 (31,7%)
Участници с ендоскопско заздравяване на седмица 54 ^b	15 (36,6%)

Участници в клинична ремисия на седмица 54, оценена чрез Mayo скор, при участници, които са в клинична ремисия на Седмица 6 ^{а,г,д}	12 (54,5%)
--	------------

N = брой пациенти

- ^а Клинична ремисия се определя като Mayo скор ≤ 2 точки, без индивидуален подскор > 1 .
- ^б Клиничен отговор се определя като намаляване спрямо изходното ниво на Mayo скор $\geq 30\%$ и ≥ 3 точки или с намаляване от изходното ниво на подскора за ректално кървене ≥ 1 , или с подскор за ректално кървене 0 или 1.
- ^в Ендоскопско заздравяване се определя като ендоскопски подскор 0 или 1 въз основа на локална ендоскопия.
- ^г Като знаменател са участниците, които са в клинична ремисия на Седмица 6.
- ^д Участници с липсващ ендоскопски скор на Седмица 54 се считат, че не са в клинична ремисия.

Имуногенност

В проучванията фаза III за лечение на RA, PsA и AS до седмица 52 при 5% (105/2 062) от пациентите, лекувани с голимумаб, са открити антитела срещу голимумаб чрез ензимен имунологичен метод (enzyme immunoassay, EIA) и, където са изследвани, почти всички антитела са били неутрализиращи *in vitro*. При различни ревматологични показания са наблюдавани сходни стойности. Съпътстващият прием на MTX води до по-малък процент пациенти с антитела срещу голимумаб в сравнение с пациентите, лекувани с голимумаб без MTX (съответно приблизително 3% [41/1 235] и 8% [64/827]).

При pr-Axial SpA са открити антитела срещу голимумаб при 7% (14/193) от пациентите, лекувани с голимумаб до седмица 52 чрез EIA метод.

През 54-а седмица на фаза II и фаза III проучвания при улцерозен колит, при 3% (26/946) от лекуваните пациенти с голимумаб, са открити антитела към голимумаб чрез EIA метод. Шейсет и осем процента (21/31), от антицяло-положителните пациенти, са имали неутрализиращи антитела *in vitro*. Съпътстващото лечение с имуномодулатори (азатиоприн, 6-меркаптопурин и MTX) е довело до по-нисък процент на пациентите с антитела към голимумаб в сравнение с пациентите, приемащи голимумаб без прием на имуномодулатори (съответно 1% (4/308) спрямо 3% (22/638)). При пациентите, които продължават в продължението на проучването и имат оценени проби до седмица 228 са открити антитела към голимумаб при 4% (23/604) от лекуваните пациенти с голимумаб. Осемдесет и два процента (18/22) от антицяло-положителните пациенти са имали неутрализиращи антитела *in vitro*.

Лекарство-толерантен EIA метод се използва в проучването при rIA за откриване на антитела срещу голимумаб. Поради по-високата чувствителност и подобрена лекарствена поносимост, се очаква да бъде установена по-висока честота на развитие на антитела срещу голимумаб чрез лекарство-толерантен EIA метод, в сравнение с EIA метод. Във фаза III на проучването при rIA през седмица 48 са открити антитела срещу голимумаб чрез лекарство-толерантен EIA метод при 40% (69/172) от лекуваните с голимумаб деца, от които по-голямата част са с титър по-нисък от 1:1000. Ефект върху серумните концентрации на голимумаб се наблюдава при титри $> 1:100$, докато ефект върху ефикасността не е наблюдаван при титри $> 1:1000$, въпреки че броят на децата с титри $> 1:1000$ е малък (N=8). Сред децата с положителен резултат за антитела срещу голимумаб, 39% (25/65) имат неутрализиращи антитела. По-високата честота на антитела, определена чрез лекарство-толерантен EIA метод, тъй като те са предимно антитела с нисък титър, няма видимо влияние върху лекарствените нива, ефикасността и безопасността, и поради това не представлява нов сигнал за безопасност.

Наличието на антитела срещу голимумаб може да повиши риска от реакции на мястото на инжектиране (вж. точка 4.8). Малкият брой пациенти, положителни за антитела срещу голимумаб, ограничава възможността да се направят категорични заключения за връзката между наличието на антитела срещу голимумаб и клиничната ефикасност или мерките за безопасност.

Тъй като анализът на имуногенността е специфичен за продукта и използваните диагностични тестове, сравнението на стойностите на развитие на антитела с тези на други продукти е неуместно.

В проучване фаза III за педиатричен улцерозен колит 22% (15/69) от пациентите, лекувани със Simponi, са положителни за антитела срещу голимумаб при последната визита, свързана с безопасността, като е използван EIA метод за толерантност към лекарството. Повечето пациенти с антитела имат ниски титри. Честотата на образуване на антитела срещу голимумаб е сравнима между педиатрични и възрастни пациенти с улцерозен колит. Пациентите с улцерозен колит, които развиват антитела срещу голимумаб, обикновено имат по-ниски най-ниски серумни концентрации на голимумаб в стационарно състояние.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След еднократно подкожно приложение на голимумаб при здрави доброволци или пациенти с RA, средното време за достигане на максимална серумна концентрация (T_{max}) варира от 2 до 6 дни. Подкожното инжектиране на 50 mg голимумаб на здрави доброволци води до постигане на средно $\pm$ стандартно отклонение в максимална серумна концентрация (C_{max}) $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$.

След еднократно подкожно инжектиране на 100 mg, абсорбцията на голимумаб е сходна в мишницата, корема и бедрото, със средна абсолютна бионаличност 51%. Тъй като след подкожно приложение голимумаб показва приблизително линейна дозозависима фармакокинетика, се очаква абсолютната бионаличност на 50 mg или 200 mg голимумаб да е сходна.

Разпределение

При еднократно i.v. приложение средният обем на разпределение е $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Елиминиране

Системният клирънс на голимумаб е изчислен на $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/дневно/kg}$. Терминалният полуживот е изчислен на приблизително 12 ± 3 дни при здрави доброволци, като сходни стойности са наблюдавани и при пациенти с RA, PsA, AS или UC.

При подкожно приложение на 50 mg голимумаб при пациенти с RA, PsA или AS на всеки 4 седмици серумните концентрации достигат стационарно състояние на седмица 12. При съпътстваща употреба с MTX, лечението с 50 mg голимумаб подкожно на всеки 4 седмици води до средни ($\pm$ стандартно отклонение) най-ниски серумни концентрации в стационарно състояние от приблизително $0,6 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ при пациенти с активен RA независимо от лечението с MTX, приблизително $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ при пациенти с активен PsA и приблизително $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ при пациенти с AS. При пациенти с nr-Axial SpA, средните серумни концентрации на голимумаб в стационарно състояние са сходни с тези, наблюдавани при пациенти с AS след подкожно приложение на 50 mg голимумаб на всеки 4 седмици.

Пациентите с RA, PsA или AS, които не са на съпътстващо лечение с MTX, са с приблизително 30% по-ниски от най-ниските концентрации на голимумаб в стационарно състояние от тези, лекувани съпътстващо с голимумаб и MTX. При ограничен брой пациенти с RA, лекувани с голимумаб, прилаган подкожно за период от 6 месеца, съпътстващата употреба на MTX намалява клирънса на голимумаб с приблизително 36%. Популационният фармакокинетичен анализ обаче показва, че съпътстващата употреба на NSAID, перорални кортикостероиди или сулфасалазин не повлиява клирънса на голимумаб.

След индукционни дози от 200 mg и 100 mg голимумаб съответно на седмици 0 и 2, и след това на всеки 4 седмици поддържащи дози 50 mg или 100 mg голимумаб подкожно на пациенти с UC, серумните концентрации голимумаб достигат стационарно състояние приблизително 14 седмици след началото на терапията. Лечението с 50 mg или 100 mg голимумаб подкожно на

всеки 4 седмици по време на периода на поддържане, води до средни стационарни най-ниски серумни концентрации от съответно приблизително $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ и $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$.

При пациенти с UC, лекувани с 50 mg или 100 mg голимумаб подкожно на всеки 4 седмици, съпътстващата употреба на имуномодулатори не показва съществен ефект върху стационарните най-ниски нива на голимумаб.

Пациентите, развили антитела срещу голимумаб, като цяло са с ниски стойности на най-ниските серумни концентрации на голимумаб в стационарно състояние (вж. точка 5.1).

Линейност

При еднократно интравенозно приложение при пациенти с RA, голимумаб показва приблизително линейна дозозависима фармакокинетика в дозовия интервал от 0,1 до 10,0 mg/kg. След единична подкожна доза в дозовия диапазон от 50 mg до 400 mg при здрави доброволци се наблюдава приблизително пропорционална на дозата фармакокинетика.

Влияние на телесното тегло върху фармакокинетиката

Съществува тенденция към повишаване на клирънса на голимумаб с повишаване на телесното тегло (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Полиарткуларен ювенилен идиопатичен артрит

Фармакокинетиката на голимумаб е определена при 173 деца с рJA на възраст от 2 до 17 години. В проучването при рJA, децата получили голимумаб 30 mg/m² (максимално 50 mg) подкожно на всеки 4 седмици, имат медиана на най-ниските концентрации на голимумаб в стационарно състояние, които са сходни при различните възрастови групи, и които са близки до, или малко по-високи в сравнение с тези, наблюдавани при възрастни пациенти с RA, получавали голимумаб 50 mg на всеки 4 седмици.

Популационното фармакокинетично/фармакодинамично моделиране и симулация при деца с рJA потвърждава връзката между серумните експозиции на голимумаб и клиничната ефикасност, и подкрепя твърдението, че при схема на прилагане на голимумаб 50 mg на всеки 4 седмици при деца с рJA и тегло най-малко 40 kg се постигат експозиции подобни на тези, показани като ефикасни при възрастни.

Улцерозен колит

Фармакокинетиката на голимумаб е сходна при педиатрични и възрастни пациенти с улцерозен колит. Популационната фармакокинетика потвърждава, че препоръчителната схема на прилагане на Simponi води до сходна или леко по-висока експозиция на голимумаб в серума при педиатрични участници в сравнение с възрастните в целия диапазон на телесното тегло.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, репродуктивна токсичност и токсичност по отношение на развитието.

С голимумаб не са провеждани проучвания за мутагенност, за влияние върху фертилитета при животни и за дългосрочна карциногенност.

В проучване за влиянието върху фертилитета и общата репродуктивна функция при мишки, в което е използвано аналогично антитяло, селективно инхибиращо функционалната активност на мишия TNF α , броят на бременните мишки намалява. Не е известно дали това се дължи на ефект при мъжките и/или женските мишки. При проучване за токсичност по отношение на развитието при мишки, след приложение на същото аналогично антитяло, както и при

проучване на голимумаб при дългоопашати макаци, няма данни за токсичност при майката, ембриотоксичност или тератогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сорбитол (Е 420)

Хистидин

Хистидинов хидрохлорид монохидрат

Полисорбат 80 (Е433)

Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Предвид липсата на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Simponi може да се съхранява при максимална температура до 25°C, еднократно за период до 30 дни, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност, напечатан върху картонената опаковка. Новият срок на годност трябва да бъде написан върху картонената опаковка (до 30 дни от датата на изваждане от хладилника).

Веднъж след като Simponi е съхраняван при стайна температура, не трябва да се връща отново за съхранение в хладилник. Simponi трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 30 дни при съхранение на стайна температура.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Simponi 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

0,5 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с фиксирана игла (неръждаема стомана) и капаче на иглата (гума, съдържа латекс). Simponi се доставя в опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена спринцовка и групови опаковки, съдържащи 3 (3 опаковки от 1) предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Simponi се доставя като предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба. Във всяка опаковка има инструкции за употреба, в които подробно е описано как се използва спринцовката. След изваждане на предварително напълнената писалка или предварително напълнената спринцовка от хладилника, преди инжектирането на Simponi трябва да се изчака 30 минути, за да може разтворът да достигне стайна температура. Спринцовката не трябва да се разклащат.

Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт и може да съдържа малки прозрачни или бели протеинови частици. Това не е необичайно за разтвори, съдържащи протеини. Simponi не трябва да се използва, ако разтворът е с променен цвят, мътен или съдържащ видими чужди частици.

Подробни указания за подготовянето и приложението на Simponi предварително напълнената спринцовка са дадени в листовката за пациента.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/546/003 1 предварително напълнена спринцовка
EU/1/09/546/004 3 предварително напълнени спринцовки

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 1 октомври 2009 г.
Дата на последно подновяване: 19 юни 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Simponi 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена писалка от 0,5 ml съдържа 50 mg голимумаб* (golimumab).

* Човешко моноклонално антитяло от клас IgG1κ, получено от миша хибридомна клетъчна линия по рекомбинантна ДНК-технология.

Помощно вещество с известно действие

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 20,5 mg сорбитол на доза от 50 mg.

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 0,075 mg полисорбат 80 (E433) на доза от 50 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка (SmartJect)

Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит (RA)

Simponi, в комбинация с метотрексат (MTX), е показан за:

- лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни, когато отговорът на лечението с модифициращи болестта антиревматоидни средства (DMARD), включително и с MTX, не е достатъчен.
- лечение на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които преди това не са лекувани с MTX.

Има данни, че Simponi в комбинация с MTX намалява скоростта на прогресия на ставното увреждане, оценено рентгенографски, и подобрява физическата функция.

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (pJIA)

Simponi в комбинация с MTX е показан за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца на възраст 2 години и по-големи, които са имали недостатъчен отговор към предходна терапия с MTX.

Псориатичен артрит (PsA)

Simponi, самостоятелно или в комбинация с MTX, е показан за лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът на предшестващо лечение с DMARD не е достатъчен. Има данни, че Simponi намалява скоростта на прогресия на периферното ставно увреждане, оценено рентгенографски, при пациенти с полиартикуларни симетрични подтипове на заболяването (вж. точка 5.1) и подобрява телесните функции.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (AS)

Simponi е показан за лечение на тежък активен анкилозиращ спондилит при възрастни, които са имали недостатъчен отговор на конвенционалното лечение.

Нерентгенографски аксиален спондилоартрит (Non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-Axial SpA)

Simponi е показан за лечение при възрастни пациенти с тежък, активен нерентгенографски аксиален спондилоартрит с обективни признаци на възпаление, проявен чрез повишен С-реактивен протеин (CRP) и/или е доказан чрез ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), които са имали недостатъчен отговор или са имали непоносимост към нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Улцерозен колит (UC)

Simponi е показан за лечение на умерен до тежък активен улцерозен колит при възрастни пациенти с неадекватен отговор към стандартна терапия, включваща кортикостероиди и 6-меркаптопурин (6-MP) или азатиоприн (AZA), или които имат непоносимост или медицински противопоказания за тези терапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, псориаатичен артрит, анкилозиращ спондилит, нерентгенографски аксиален спондилоартрит или улцерозен колит. На пациентите, лекувани със Simponi, трябва да бъде предоставена карта на пациента.

Дозировка

Ревматоиден артрит

Simponi 50 mg, приложен веднъж месечно, на една и съща дата.

Simponi трябва да се прилага съпътстващо с MTX.

Псориаатичен артрит, анкилозиращ спондилит или нерентгенографски аксиален спондилоартрит

Simponi 50 mg, приложен веднъж месечно, на една и съща дата.

За всички изброени по-горе показания наличните данни говорят, че клиничен отговор обикновено се постига след 12- до 14-седмично лечение (след 3-4 дози). При пациенти без данни за терапевтичен ефект през този период продължаването на лечението трябва да се преоцени.

Пациенти с телесно тегло над 100 kg

За всички изброени по-горе показания при пациенти с RA, PsA, AS или nr-Axial SpA с телесно тегло над 100 kg, при които след 3 до 4 дози не се постигне задоволителен клиничен отговор, може да се обсъди повишаване на дозата на голимумаб до 100 mg веднъж месечно, като се вземе предвид повишеният риск от определени сериозни нежелани реакции при дозата от 100 mg в сравнение с дозата от 50 mg (вж. точка 4.8). При пациенти без данни за терапевтичен ефект след 3 до 4 допълнителни дози от 100 mg продължаването на лечението трябва да се преоцени.

Улцерозен колит при възрастни

Пациенти с телесно тегло под 80 kg

Simponi се прилага като начална доза от 200 mg, последвана от 100 mg през втората седмица. При пациенти със задоволителен отговор трябва да се прилагат 50 mg на седмица 6 и след това на всеки 4 седмици. Пациентите с незадоволителен отговор може да се повлияят положително от продължаване на лечението със 100 mg на седмица 6 и след това на всеки 4 седмици (вж. точка 5.1).

Пациенти с телесно тегло 80 kg и повече

Simponi се прилага като начална доза от 200 mg, последвана от 100 mg през втората седмица, а след това 100 mg на всеки 4 седмици (вж. точка 5.1).

По време на поддържащото лечение дозата на кортикостероидите може да се намали постепенно съгласно ръководствата в клиничната практика.

Според наличните данни, клиничен отговор се постига 12-14 седмици след започване на лечението (след 4 дози). При пациенти, при които през този период няма данни за терапевтична полза, трябва да се обмисли продължаване на лечението.

Пропусната доза

Ако пациентът забрави да си инжектира Simponi на планираната дата, той трябва да си инжектира пропусната доза веднага щом си спомни за това. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не си инжектират двойна доза, за да компенсират пропуснатата.

Следващата доза трябва да бъде приложена според дадените по-долу препоръки:

- Ако от определения момент за инжектиране на дозата са минали по-малко от 2 седмици, пациентът трябва да си инжектира пропуснатата доза и да продължи по първоначалната схема на приложение.
- Ако от определения момент за инжектиране на дозата са минали повече от 2 седмици, пациентът трябва да си инжектира пропусната доза и да премине към нова схема на приложение, започваща от момента на инжектиране на пропуснатата доза.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не се налага корекция на дозата при хора в старческа възраст.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Simponi не е изпитван при тези популации пациенти. Не могат да се дадат препоръки за дозирането.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Simponi при пациенти под 18-годишна възраст за показания, различни от pJA и pUC, не са установени. Липсват данни. Няма съответна употреба на Simponi при деца на възраст под 2 години с pJA или pUC. Simponi 50 mg предварително напълнена писалка не е проучвана при пациенти с pUC и не се препоръчва за употреба при тази педиатрична популация. Вижте точка 4.2 в КХП на 50 mg или 100 mg предварително напълнената спринцовка, или на 45 mg/0,45 ml предварително напълнената писалка за дозирането и начин на приложение при пациенти с pUC (от 2-годишна възраст и над 15 kg).

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

При деца с телесно тегло най-малко 40 kg, Simponi 50 mg се прилага веднъж месечно, на една и съща дата всеки месец. За приложение при деца с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит с телесно тегло по-малко от 40 kg е налична 45 mg/0,45 ml предварително напълнената писалка.

От наличните данни се предполага, че клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 12 до 14 седмици лечение (след 3-4 дози). При деца, при които няма данни за терапевтична полза в рамките на този период от време, продължаването на лечението трябва да се преразгледа.

Начин на приложение

Simponi е за подкожно приложение. След съответно обучение в техниката на подкожно инжектиране, пациентите могат да се самоинжектират, ако техният лекар прецени за подходящо, с последващо медицинско наблюдение, ако е необходимо. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да инжектират назначеното количество Simponi съгласно подробните

инструкции за приложение, дадени в листовката за пациента. Ако се налага да се приложат няколко инжекции, те трябва да се правят на различни места по тялото. Всяка предварително напълнена писалка е предназначена за еднократна употреба при един пациент и трябва да се изхвърли веднага след употреба.

За инструкции за приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активна туберкулоза (ТВ) или друга тежка инфекция като сепсис, както и опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

Умерено тежка или тежка сърдечна недостатъчност (клас III/IV по NYHA) (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на прилагания продукт трябва да бъдат ясно записани.

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за развитие на инфекции, включително и туберкулоза – преди, по време на и след края на лечението с голимумаб. Предвид това, че елиминирането на голимумаб може да продължи до 5 месеца, проследяването трябва да продължи и през този период. При пациенти, развили тежка инфекция или сепсис, лечението с голимумаб не трябва да продължава (вж. точка 4.3).

Голимумаб не трябва да се прилага при пациенти с клинично значима активна инфекция. Когато се обсъжда приложението на голимумаб при пациенти с хронична инфекция или анамнеза за рецидивиращи инфекции, трябва да се подхожда с повишено внимание. Пациентите трябва да бъдат посъветвани за потенциалните рискови фактори за инфектиране и да ги избягват.

Пациентите, приемащи TNF блокери, са по-податливи към развитие на тежки инфекции. При пациенти, лекувани с голимумаб, се съобщава за бактериални (включително сепсис и пневмония), микобактериални (включително ТВ), инвазивни гъбични и опортюнистични инфекции, включително и с летален изход. Някои от тежките инфекции са докладвани при пациенти на съпътстващо имуносупресивно лечение, което, в допълнение към сегашното им заболяване, ги предразполага към развитие на инфекции. Пациентите, развили нова инфекция по време на лечение с голимумаб, трябва да бъдат внимателно проследявани и да бъдат подложени на цялостна диагностична оценка. При пациентите, развили нова сериозна инфекция или сепсис, приложението на голимумаб трябва да бъде прекратено и да се проведе подходящо противомикробно или противогъбично лечение, докато инфекцията не бъде овладяна.

При пациенти, живели или пътували в райони, където инвазивните гъбични инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза са ендемични, ползите и рисковете от лечението с голимумаб трябва внимателно да се обсъдят, преди да се назначи лечение с голимумаб. Ако при рискови пациенти, лекувани с голимумаб, се развие сериозно системно заболяване, трябва да се подозира инвазивна гъбична инфекция. Ако е възможно, диагнозата и приложението на емпирична противогъбична терапия при тези пациенти трябва да се направи след консултация с лекар с опит в лечението на пациенти с инвазивни гъбични инфекции.

Туберкулоза

Има съобщения за развитие на туберкулоза при пациенти, получаващи голимумаб. Трябва да се отбележи, че в повечето от тези съобщения става въпрос за извънбелодробна туберкулоза, изявяваща се както като локализирано, така и като дисеминирано заболяване.

Преди започване на лечението с голимумаб, всички пациенти трябва да бъдат оценени както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулоза. Оценката трябва да включва обстойна медицинска анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможен предшестваш контакт с туберкулоза и минало и/или настоящо имуносупресивно лечение. Трябва да се извършат съответните тестове за скрининг, т.е. кожен туберкулинов тест или кръвни изследвания и рентгенография на гръден кош, на всички пациенти (може да са в сила местни изисквания). Препоръчва се резултатите от тези изследвания да се запишат в картата на пациента. Напомня се на предписващите лекари за риск от фалшиво отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако бъде диагностицирана активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с голимумаб (вж. точка 4.3).

При съмнение за латентна туберкулоза, трябва да се направи консултация с лекар с опит в лечението на туберкулоза. При всички описани по-долу случаи трябва внимателно да се прецени съотношението полза/риск на лечението с голимумаб.

Ако бъде диагностицирана неактивна („латентна“) туберкулоза, преди започване на лечението с голимумаб трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства в съответствие с местните изисквания.

При пациенти, които имат няколко рискови фактора за туберкулоза или значими рискови фактори и отрицателно изследване за латентна туберкулоза, трябва да се обсъди провеждане на лечение с противотуберкулозни средства преди започване на лечението с голимумаб. Назначаването на туберкулостатично лечение, преди да се започне приложение на голимумаб, трябва да се обсъди и при пациенти с минала анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не е сигурно, че е провеждано адекватно лечение с противотуберкулозни средства.

При пациенти, лекувани с голимумаб, са възникнали случаи на активна туберкулоза по време на и след лечение за латентна туберкулоза. Пациентите, приемащи голимумаб, трябва стриктно да се проследяват за признаци и симптоми на активна туберкулоза, включително пациентите, които са имали отрицателно изследване за латентна туберкулоза, пациенти, които са на лечение за латентна туберкулоза и пациенти, които са били лекувани за туберкулозна инфекция.

Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако по време на или след лечение с голимумаб се появят признаци/симптоми, които предполагат наличие на туберкулоза (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет).

Реактивация на вируса на хепатит В

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, включително голимумаб, които са хронични носители на вируса на хепатит В (т.е. са HBsAg-положителни), е наблюдавано реактивиране на вируса. Някои от случаите са били с летален изход.

Пациентите трябва да бъдат изследвани за HBV инфекция преди започване на лечение с голимумаб. При пациенти, които са позитивни за HBV инфекция, се препоръчва консултация с лекар, който има опит в лечението на хепатит В.

По време на лечението и няколко месеца след края му носителите на HBV, при които се налага лечение с голимумаб, трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция. Няма достатъчно данни за съпътстващо лечение на носителите на HBV с TNF-антагонист и противовирусен препарат с цел предотвратяване на реактивацията на HBV.

При пациенти, при които вирусът на хепатит В се реактивира, лечението с голимумаб трябва да се спре и да се започне ефикасно противовирусно лечение с подходящо поддържащо лечение.

Злокачествени и лимфопрролиферативни заболявания

Не е известна потенциалната роля на лечението с TNF блокер за развитието на злокачествени заболявания. Въз основа на наличните данни към настоящия момент не се изключва евентуален риск за развитие на лимфоми, левкемия или други злокачествени заболявания при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. Трябва да се подхожда с повишено внимание при започване на лечение с TNF блокер при пациенти с анамнеза за злокачествено заболяване или при продължаване на лечение с TNF блокер при пациенти, развили злокачествено заболяване.

Злокачествени заболявания при педиатрични пациенти

В постмаркетингови условия има съобщения за злокачествени заболявания, някои с летален изход, при деца, юноши и млади хора (до 22-годишна възраст), лекувани с TNF-блокери (начало на лечението $\leq$ 18-годишна възраст). Приблизително половината от тези случаи са лимфоми. Другите случаи обхващат различни злокачествени заболявания, включително редки заболявания, обикновено свързвани с имunosупресия. При деца и юноши, лекувани с TNF-блокери, не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания.

Лимфом и левкемия

В контролираните етапи на клиничните изпитвания на всички TNF блокери, включително голимумаб, при пациентите на лечение с TNF-антагонист са наблюдавани повече случаи на развитие на лимфом в сравнение с пациентите от контролните групи. В клиничните изпитвания на Simponi фаза IIb и III при пациенти с RA, PsA и AS честотата на развитие на лимфом при пациентите, лекувани с голимумаб, е по-висока от средната за общата популация. Съобщени са случаи на левкемия при пациенти, лекувани с голимумаб. При пациенти с ревматоиден артрит с голяма давност и висока активност на възпалителното заболяване съществува повишен риск от поява на лимфом и левкемия, което усложнява оценката на риска.

При пациенти, лекувани с други TNF-блокери са съобщавани редки случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (HSTCL) в постмаркетинговия период (вж. точка 4.8). Този рядък тип Т-клетъчен лимфом е с много агресивен ход на заболяването и обикновено завършва летално. Повечето от случаите са възникнали при юноши и мъже в млада възраст, като почти всички са били на съпътстващо лечение с азатиоприн (AZA) или 6-меркаптопурин (6-MP) за възпалително заболяване на червата. Потенциалният риск при комбиниране на AZA или 6-MP с голимумаб трябва внимателно да се обмисли. Рискът за развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с TNF-блокери, не може да се изключи.

Злокачествени заболявания, различни от лимфом

В контролираните етапи на клиничните изпитвания на Simponi фаза IIb и III при пациенти с RA, PsA, AS и UC честотата на злокачествените заболявания, различни от лимфом (с изключение на немеланомен кожен рак), е сходна между пациентите на лечение с голимумаб и тези от контролните групи.

Дисплазия/карцином на дебелото черво

Не е известно дали лечението с голимумаб повлиява риска за развитие на дисплазия или карцином на дебелото черво. На всички пациенти с улцерозен колит, които са с повишен риск за дисплазия или карцином на дебелото черво (напр. пациенти с дългогодишен улцерозен колит или първичен склерозиращ холангит) или които имат анамнеза за дисплазия или карцином на дебелото черво, трябва редовно да се прави скрининг за дисплазия преди терапията и в хода на заболяването. Този преглед трябва да включва колоноскопия и биопсия съгласно националните ръководства. При пациенти с новодиагностицирана дисплазия, лекувани с голимумаб, рисковете и ползите за отделните пациенти трябва внимателно да се преценят и да се обмисли дали да се продължи терапията.

В експлораторно клинично изпитване за оценка на приложението на голимумаб при пациенти с тежка персистираща астма са докладвани повече съобщения за злокачествени новообразувания

при пациентите, лекувани с голимумаб, в сравнение с пациентите от контролните групи (вж. точка 4.8). Значимостта на тези резултати не е известна.

В експлораторно клинично изпитване за оценка на друг TNF-антагонист – инфликсимаб, при пациенти с умерено тежка до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), са докладвани повече съобщения за злокачествени заболявания, предимно на белия дроб или главата и шията, при пациентите, лекувани с инфликсимаб, в сравнение с пациентите от контролните групи. Всички пациенти са били тежки пушачи. Следователно трябва да се подхожда с повишено внимание при приложение на който и да е TNF-антагонист при пациенти с ХОББ, както и при пациенти с повишен риск от развитие на злокачествено заболяване поради тютюнопушене.

Рак на кожата

При пациенти, лекувани с TNF-блокиращи средства, включително голимумаб, се съобщава за меланом и Merkel-клетъчен карцином (вж. точка 4.8). Препоръчват се периодични дерматологични прегледи, особено при пациенти с рискови фактори за рак на кожата.

Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН)

Съобщени са случаи на влошаване на застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) и поява на ЗСН при TNF блокери, включително и голимумаб. Някои от случаите са с летален изход. В клинично изпитване на друг TNF-антагонист са наблюдавани влошаване на съществуваща застойна сърдечна недостатъчност и повишена смъртност в резултат на ЗСН. Голимумаб не е проучван при пациенти със ЗСН. Голимумаб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с лека сърдечна недостатъчност (клас I/II по NYHA). Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани и при поява или прогресиране на симптомите на сърдечна недостатъчност приложението на голимумаб трябва да бъде прекратено (вж. точка 4.3).

Неврологични събития

Приложението на TNF-антагонист, включително и голимумаб, е свързано със случаи на поява или екзацербация на симптомите и/или рентгенологичните данни за демиелинизиращи процеси на централната нервна система, включително множествена склероза и периферни демиелинизиращи нарушения. При пациенти с предшестващо или новопоявило се демиелинизиращо нарушение трябва внимателно да се прецени съотношението риск/полза от лечението с TNF-антагонист, преди да се започне лечение с голимумаб. Трябва да се обсъди прекратяване на лечението с голимумаб, ако възникнат тези нарушения (вж. точка 4.8).

Операции

Опитът по отношение на безопасността на голимумаб скоро след хирургични интервенции, включително и артропластика, е ограничен. Ако се планира хирургична интервенция, трябва да се вземе предвид дългият полуживот на лекарствения продукт. Пациент, при когото се налага хирургична интервенция по време на лечението с голимумаб, трябва да бъде внимателно проследяван за развитие на инфекции, като при нужда трябва да се вземат съответните мерки.

Имуносупресия

Тъй като TNF е медиатор на възпалението и повлиява клетъчния имуен отговор, съществува вероятност TNF-антагонистите, включително и голимумаб, да засягат защитата срещу инфекции и развитие на злокачествени новообразувания.

Автоимунни процеси

Относителният дефицит на $TNF\alpha$, причинен от лечението с TNF-антагонист, може да доведе до отключването на автоимунни процеси. Ако след приложение на голимумаб се развият симптоми, характерни за лупус-подобен синдром, и антителата срещу двойноверижната ДНК се позитивират, лечението с голимумаб трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

Има съобщения за случаи на панцитопения, левкопения, неутропения, агранулоцитоза, апластична анемия и тромбоцитопения при пациенти, получаващи TNF блокери, включително

голимумаб. Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако развият признаци и симптоми, които предполагат наличие на кръвна дискразия (напр. персистиращ фебрилитет, кръвонасядания, кръвене, бледност). При пациенти с установени хематологични аномалии трябва да се обсъди прекратяване на лечението с голимумаб.

Съпътстващо приложение на TNF-антагонисти и анакинра

При клинични проучвания са наблюдавани сериозни инфекции и неутропения при съпътстващото приложение на анакинра и друг TNF блоккер, етанерцепт, без допълнителна клинична полза. Поради характера на нежеланите реакции, наблюдавани при тази комбинирана терапия, сходни прояви на токсичност може да се проявят и в резултат на комбинацията от анакинра и друг TNF блоккер. Комбинирането на голимумаб и анакинра не се препоръчва.

Съпътстващо приложение на TNF-антагонисти и абатацепт

В клинични проучвания съпътстващото приложение на TNF-антагонисти и абатацепт е било свързано с повишен риск от развитие на инфекции в сравнение с лечението само с TNF-антагонист, включително и сериозни инфекции, без съвместното им приложение да носи клинична полза. Комбинирането на голимумаб и абатацепт не се препоръчва.

Съпътстващо приложение с други биологични лекарствени продукти

Няма достатъчно информация по отношение на съпътстващата употреба на голимумаб с други биологични лекарствени продукти, използвани за лечение на същите заболявания, за които се използва голимумаб. Съпътстващата употреба на голимумаб с тези биологични продукти не се препоръчва поради възможността за повишаване на риска от инфекция и други потенциални фармакологични взаимодействия.

Преминаване от един вид биологичен DMARD към друг

Необходимо е повишено внимание и пациентите трябва да продължат да бъдат проследявани при преминаване от един биологичен лекарствен продукт към друг, тъй като припокриването на биологична активност може допълнително да повиши риска от нежелани събития, включително инфекция.

Ваксинации/терапевтични инфекциозни агенти

На пациентите, лекувани с голимумаб, могат да се правят ваксини, с изключение на живи ваксини (вж. точки 4.5 и 4.6). Данните за отговора при ваксиниране с живи ваксини или за вторично предаване на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, които са на лечение с анти-TNF продукти, са ограничени. Употребата на живи ваксини може да доведе до клинични инфекции, включително дисеминирани инфекции.

Друга употреба на терапевтични инфекциозни агенти като живи атенюирани бактерии (напр. вливане на BCG в пикочния мехур при лечение на рак) може да доведе до клинични инфекции, включително дисеминирани инфекции. Препоръчва се да не се прилагат терапевтични инфекциозни агенти съпътстващо с голимумаб.

Алергични реакции

При постмаркетинговия опит са съобщени сериозни системни реакции на свръхчувствителност (включително анафилактична реакция) след приложение на голимумаб. Някои от тези реакции са настъпили след първото приложение на голимумаб. Ако се развие анафилактична или друга сериозна алергична реакция, приложението на голимумаб трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.

Свръхчувствителност към латекс

Капачето на иглата в предварително напълнената писалка или предварително напълнената спринцовка е направено от естествен сух каучук, съдържащ латекс, и е възможно да предизвика алергични реакции при пациенти, свръхчувствителни към латекс.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

В клинични проучвания фаза III за лечение на RA, PsA, AS и UC като цяло не са забелязани разлики по отношение на нежеланите лекарствени реакции (НЛР), сериозните нежелани лекарствени реакции (СНЛР) и сериозните инфекции при пациенти на 65 или повече години, лекувани с голимумаб, и по-млади пациенти. Все пак, при лечение на хора в старческа възраст трябва да се подхожда с повишено внимание, особено по отношение на появата на инфекции. В проучването за nr-Axial SpA не са включени пациенти на възраст 45 или повече години.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не са провеждани специални проучвания на голимумаб при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. При пациенти с нарушена чернодробна функция голимумаб трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Ваксинации

Препоръчва се преди започване на лечение с голимумаб да бъдат направени всички имунизации на педиатричните пациенти съгласно настоящия имунизационен календар, ако е възможно (вж. „Ваксинации/терапевтични инфекциозни агенти“ посочени по-горе).

Помощни вещества с известно действие

Сорбитол

Simponi съдържа сорбитол (E420). При пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, трябва да се вземе предвид допълнителният ефект от съпътстващото приложение на продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза) и хранителния прием на сорбитол (или фруктоза) (вж. точка 2).

Полисорбат 80

Simponi съдържа 0,075 mg полисорбат 80 (E433) във всяка предварително напълнена писалка. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции (вж. точка 2).

Риск за лекарствени грешки

Simponi е разрешен за употреба за подкожно приложение в количества на активното вещество в дозова единица 50 mg и 100 mg. Важно е да се използва правилното количество активно вещество в дозова единица, за да бъде приложена правилната доза, както е посочено в „Дозировка“ (вж. точка 4.2). Необходимо е повишено внимание, за да се достави правилното количество активно вещество, и да се гарантира, че няма субдозирание или свръхдозирание при пациентите.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Съпътстващо приложение с други биологични лекарствени продукти

Комбинирането на голимумаб с други биологични лекарствени продукти, използвани за лечение на същите заболявания, за които се използва и голимумаб, включително анакинра и абатацепт не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Живи ваксини/терапевтични инфекциозни агенти

По време на лечението с голимумаб не трябва да се прилагат живи ваксини (вж. точки 4.4 и 4.6).

Терапевтични инфекциозни агенти не трябва да се прилагат съпътстващо с голимумаб (вж. точка 4.4).

Метотрексат

Независимо от това, че съпътстващото приложение с MTX води до по-високи концентрации на голимумаб в стационарно състояние при пациенти с RA, PsA или AS, данните не говорят за необходимост от корекция на дозата нито на голимумаб, нито на MTX (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция за предпазване от бременност и да продължат да я използват поне 6 месеца след последното приложение на голимумаб.

Бременност

Има проспективно събрани данни за умерен брой (приблизително 400) бременности с експозиция на голимумаб, които са довели до живи раждания с известни резултати, включително 220 бременности с експозиция през първия триместър. В популационно проучване от Северна Европа, включващо 131 бременности (и 134 кърмачета) са наблюдавани 6/134 (4,5%) събития на сериозни вродени аномалии след експозиция *in utero* на Simponi спрямо 599/10 823 (5,5%) събития след системна небиологична терапия, в сравнение с 4,6% в общата популация на проучването. Съотношенията на шансовете, коригирани за смущаващи фактори, са съответно OR 0,79 (95% CI 0,35-1,81) за Simponi спрямо системна небиологична терапия и OR 0,95 (95% CI 0,42-2,16) за Simponi спрямо общата популация.

Тъй като голимумаб инхибира TNF, приложението му по време на бременността може да засегне нормалния имунен отговор на новороденото. Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие и раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Наличният клиничен опит е ограничен. Голимумаб трябва да се използва по време на бременност само ако лечението е наистина наложително.

Голимумаб преминава през плацентата. След лечение с TNF-блокиращо моноклонално анти тяло по време на бременността, анти тялото се установява до 6 месеца в серума на кърмачета, родени от лекуваните жени. В резултат на това тези кърмачета може да са с повишен риск от развитие на инфекция. Не се препоръчва приложение на живи ваксини при кърмачета с експозиция на голимумаб *in utero*, 6 месеца след последната инжекция с голимумаб на майката по време на бременността (вж. точки 4.4 и 4.5).

Кърмене

Не е известно дали голимумаб се екскретира в кърмата или се резорбира системно след поглъщане. При маймуни е доказано, че голимумаб преминава в кърмата и понеже човешките имуноглобулини се екскретират в кърмата, жените не трябва да кърмят по време на лечението с голимумаб и поне 6 месеца след края му.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания с голимумаб върху фертилитета при животни. Проучване на фертилитета при мишки, с използване на аналогично анти тяло, което избирателно инхибира функционалната активност на мишия TNF α , не показва значими ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Simponi повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това след приложение на Simponi може да се появи замаяване (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

През контролирания период на основните изпитвания за RA, PsA, AS, nr-Axial SpA и UC инфекцията на горните дихателни пътища е била най-честата нежелана реакция (НР), която се съобщава при 12,6% от пациентите, лекувани с голимумаб в сравнение с 11,0% при контролните пациенти. Най-сериозните НР, съобщени за голимумаб, включват сериозни инфекции (включително сепсис, пневмония, ТВ, инвазивни гъбични и опортюнистични инфекции), демиелинизиращи нарушения, реактивация на HBV, ЗСН, автоимунни процеси (лупус-подобен синдром), хематологични реакции, сериозна системна свръхчувствителност (включително анафилактична реакция), васкулит, лимфом и левкемия (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

НР, наблюдавани в клинични изпитвания и съобщени при постмаркетинговата употреба на голимумаб в света, са описани в Таблица 1. В рамките на системо-органните класове НР са изброени по честота според следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1
Табличен списък на НР

Инфекции и инфестации	
Много чести:	Инфекция на горните дихателни пътища (назофарингит, фарингит, ларингит и ринит)
Чести:	Бактериални инфекции (като целулит), инфекция на долните дихателни пътища (като пневмония), вирусни инфекции (като грип и херпес), бронхит, синусит, повърхностни гъбични инфекции, абсцес
Нечести:	Сепсис, включително септичен шок, пиелонефрит
Редки:	Туберкулоза, опортюнистични инфекции (като например инвазивни гъбични инфекции [хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза, пневмоцистоза], бактериална, атипична микобактериална и протозойна инфекция), реактивация на вируса на хепатит В, бактериален артрит, инфекциозен бурсит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени	
Нечести:	Неоплазми (като рак на кожата, сквамозноклетъчен карцином и меланоцитен невус)
Редки:	Лимфом, левкемия, меланом, Merkel-клетъчен карцином
С неизвестна честота:	Хепатолиенален Т-клетъчен лимфом*, сарком на Kaposi
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести:	Левкопения (включително неутропения), анемия
Нечести:	Тромбоцитопения, панцитопения
Редки:	Апластична анемия, агранулоцитоза
Нарушения на имунната система	
Чести:	Алергични реакции (bronхоспазм, свръхчувствителност, уртикария), позитивиране на автоантитела
Редки:	Сериозни системни реакции на свръхчувствителност (включително анафилактична реакция), васкулит (системен), саркоидоза

Нарушения на ендокринната система	Нечести:	Тироидни нарушения (като хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм и струма)
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести:	Повишаване на нивата на кръвната захар, повишаване на нивата на липидите
Психични нарушения	Чести:	Депресия, безсъние
Нарушения на нервната система	Чести:	Замайване, главоболие, парестезия
	Нечести:	Нарушено равновесие
	Редки:	Демиелинизиращи нарушения (централни или периферни), дисгеузия
Нарушения на очите	Нечести:	Нарушения на зрението (като замъглено зрение и намалена зрителна острота), конюнктивит, алергия на очите (като сърбеж в очите и дразнене)
Сърдечни нарушения	Нечести:	Аритмия, исхемични коронарни нарушения
	Редки:	Застойна сърдечна недостатъчност (новопоявила се или влошаване на вече съществуваща)
Съдови нарушения	Чести:	Артериална хипертония
	Нечести:	Тромбоза (като дълбока венозна тромбоза или тромбоза на аортата), зачервяване на лицето
	Редки:	Феномен на Raynaud
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести:	Астма и свързани с астмата симптоми (като хриптене и бронхиална хиперактивност)
	Нечести:	Интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	Чести:	Диспепсия, гастроинтестинална и абдоминална болка, гадене, стомашно-чревни възпалителни нарушения (като гастрит и колит), стоматит
	Нечести:	Констипация, гастроезофагеална рефлуксна болест
Хепатобилиарни нарушения	Чести:	Повишаване на аланин аминотрансферазата, повишаване на аспартат аминотрансферазата
	Нечести:	Холелитиаза, чернодробни нарушения
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести:	Пруритус, обрив, алопекция, дерматит
	Нечести:	Булозни кожни реакции, псориазис (новопоявил се или влошаване на вече съществуващ псориазис, палмарен/плантарен и пустулозен), уртикария
	Редки:	Лихеноидни реакции, екфолиация на кожата, васкулит (кожен)
	С неизвестна честота:	Влошаване на симптомите на дерматомиозит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Редки:	Лупус-подобен синдром

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Редки: Нарущения на пикочния мехур, бъбречни нарушения
Нарущения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести: Нарущения на гърдите, менструални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести: Пирексия, астения, реакция на мястото на инжектиране (като еритем на мястото на инжектиране, уртикария, индурация, болка, кръвонасядане, пруритус, дразнене, и парестезия), дискомфорт в областта на гърдния кош Редки: Забавено зарастване на рани
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести: Фрактури на костите

* Наблюдавани при други TNF блокери.

В тази точка, медианата на периода на проследяване (приблизително 4 години) като цяло е представена за всяко приложение на голимумаб. Когато приложението на голимумаб е описано спрямо дозата, медианата на периода на проследяване се променя (приблизително 2 години при доза от 50 mg, приблизително 3 години при доза от 100 mg), като пациентите може да са преминали от една доза към друга.

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

През контролирания период на основните изпитвания, се наблюдава инфекция на горните дихателни пътища като най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция при 12,6% от лекуваните с голимумаб пациенти (честота на 100 човекогодини: 60,8; 95% CI: 55,0, 67,1), в сравнение с 11,0% при контролните пациенти (честота на 100 човекогодини: 54,5; 95% CI: 46,1, 64,0). В контролирани и неконтролирани етапи на проучванията, с медиана на проследяване приблизително 4 години, честотата на инфекции на горните дихателни пътища на 100 човекогодини е била 34,9 случая; 95% CI: 33,8; 36,0 за лекуваните с голимумаб пациенти.

През контролирания период на основните изпитвания са наблюдавани инфекции при 23,0% от лекуваните с голимумаб пациенти (честота на 100 човекогодини: 132,0; 95% CI: 123,3, 141,1), в сравнение с 20,2% при контролните пациенти (честота на 100 човекогодини: 122,3; 95% CI: 109,5; 136,2). В контролирани и неконтролирани етапи на изпитванията, с медиана на проследяване приблизително 4 години, честотата на инфекции на 100 човекогодини е била 81,1 събития; 95% CI: 79,5; 82,8 за лекуваните с голимумаб пациенти.

През контролирания период на изпитванията за RA, PsA, AS и nr-Axial SpA са наблюдавани сериозни инфекции при 1,2% от лекуваните с голимумаб пациенти и 1,2% от пациентите в контролната група. Честотата на сериозните инфекции на 100 човекогодини при проследяване в контролирания период на изпитванията за RA, PsA, AS и nr-Axial SpA е била 7,3; 95% CI: 4,6, 11,1 за групата на голимумаб от 100 mg, 2,9; 95% CI 1,2, 6,0 за групата на голимумаб от 50 mg и 3,6; 95%CI: 1,5, 7,0 за плацебо групата. През контролирания период на изпитвания на индукционно лечение с голимумаб при UC, сериозни инфекции са наблюдавани при 0,8% от пациентите, лекувани с голимумаб, в сравнение с 1,5% от пациентите в контролната група. Сериозните инфекции, наблюдавани при пациентите, лекувани с голимумаб, включват туберкулоза, бактериални инфекции, включително сепсис и пневмония, инвазивни гъбични инфекции и други опортюнистични инфекции. Някои от тези инфекции са били с летален изход. В контролираните и неконтролираните етапи на основните изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, е наблюдавана по-висока честота на сериозни инфекции,

включително опортюнистични инфекции и ТВ при пациенти, получавали 100 mg голимумаб, в сравнение с пациенти, получавали 50 mg голимумаб. Честотата на всички сериозни инфекции на 100 човекогодини е била 4,1; 95% CI: 3,6; 4,5, при пациентите, получавали 100 mg голимумаб и 2,5; 95% CI: 2,0; 3,1 при пациентите, получавали 50 mg голимумаб.

Злокачествени заболявания

Лимфом

По време на основните изпитвания честотата на развитие на лимфом при лекуваните с голимумаб пациенти е по-висока от очакваната в общата популация. В контролираните и неконтролираните етапи на тези изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, е наблюдавана по-висока честота на лимфом при пациентите, получавали 100 mg голимумаб, в сравнение с пациентите, получавали 50 mg голимумаб. Лимфом е диагностициран при 11 участници (1 в терапевтичните групи на 50 mg голимумаб и 10 в терапевтичните групи на 100 mg голимумаб), с честота (95% CI) на 100 човекогодини за периода на проследяване при 0,03 (0,00; 0,15) и 0,13 (0,06; 0,24) случая, съответно при голимумаб 50 mg и 100 mg, и 0,00 (0,00, 0,57) случая при плацебо. По-голяма част от случаите на развитие на лимфом са възникнали при проучването GO-AFTER, което включва пациенти с предходна експозиция на TNF-антагонисти, които са имали по-голяма продължителност и рефрактерност на заболяването (вж. точка 4.4).

Злокачествени заболявания, различни от лимфом

В контролираните периоди на основните изпитвания, както и по време на приблизително 4-годишното проследяване, честотата на различните от лимфом злокачествени заболявания (с изключение на немеланомния кожен рак) е сходна в групите на лечение с голимумаб и контролните групи. По време на приблизително 4-годишното проследяване честотата на различните от лимфом злокачествени заболявания (с изключение на немеланомния кожен рак) е сходна с тази в общата популация.

По време на контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, немеланомен рак на кожата е диагностициран при 5 от участниците, приемали плацебо, 10 от приемалите голимумаб 50 mg и 31 от приемалите голимумаб 100 mg при честота (95% CI) на 100 човекогодини за периода на проследяване 0,36 (0,26; 0,49) общо при голимумаб и 0,87 (0,28; 2,04) при плацебо.

По време на контролирания и неконтролирания период на основните изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, злокачествени заболявания с изключение на меланом, немеланомен кожен рак и лимфом са диагностицирани при 5-ма участници, приемали плацебо, 21 от приемалите голимумаб 50 mg и 34 от приемалите голимумаб 100 mg при честота (95% CI) на 100 човекогодини за периода на проследяване 0,48 (0,36; 0,62) общо за голимумаб и 0,87 (0,28; 2,04) за плацебо (вж. точка 4.4).

Съобщения от клинични изпитвания за лечение на астма

В експлораторно клинично проучване пациенти с тежка персистираща астма са получили натоварваща доза голимумаб (150% от определената терапевтична доза) подкожно на седмица 0, след което са лекувани с голимумаб 200 mg, голимумаб 100 mg или голимумаб 50 mg подкожно на всеки 4 седмици до седмица 52. При пациентите на лечение с голимумаб (n = 230) са съобщени осем злокачествени заболявания и нито едно при пациентите на плацебо (n = 79). Съобщение за лимфом има при 1 пациент, за немеланомен кожен рак на кожата при 2-ма пациенти и за други злокачествени заболявания при 5 пациенти. Няма превалиране на определен вид злокачествено заболяване.

По време на плацебо-контролираната част на проучването честотата на поява (95% CI) на всички злокачествени заболявания на 100 човекогодини проследяване на пациентите, лекувани с голимумаб, е била 3,19 (1,38; 6,28). В това проучване честотата на поява (95% CI) на 100 човекогодини проследяване при пациентите, лекувани с голимумаб, е била 0,40 (0,01, 2,20) за лимфом, 0,79 (0,10, 2,86) за немеланомен кожен рак и 1,99 (0,64, 4,63) за други злокачествени заболявания. При участниците на плацебо честотата на поява (95% CI) на тези злокачествени

заболявания на 100 човекогодини е била 0,00 (0,00, 2,94). Значимостта на тези резултати не е известна.

Неврологични събития

В контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, е наблюдавана по-висока честота на демиелинизация при пациентите, получавали голимумаб 100 mg, в сравнение с пациентите, получавали голимумаб 50 mg (вж. точка 4.4).

Повишаване на чернодробните ензими

В контролирания период на основните изпитвания за RA и PsA се появяват леки повишения на АЛАТ (> 1 и < 3 x горната граница на нормата (ULN)), със сходни честоти в групите на голимумаб и контролните групи в изпитванията за лечение на RA и PsA (22,1% до 27,4% от пациентите); като в изпитванията за лечение на AS и nr-Axial SpA при повече пациенти, лекувани с голимумаб, се е появило леко повишаване на АЛАТ (26,9%), отколкото при контролните пациенти (10,6%). По време на контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания за лечение на RA и PsA, с медиана на проследяване приблизително 5 години, честотата на леките повишавания на АЛАТ в изпитванията за лечение на RA и PsA е сходна при лекуваните с голимумаб пациенти и контролните пациенти. В контролирания период на основните изпитвания на индукционно лечение с голимумаб при UC са възникнали леки повишения на АЛАТ (> 1 и < 3 x ULN) в сходни съотношения при лекуваните с голимумаб и контролните пациенти (съответно 8,0% до 6,9%). В контролираните и неконтролираните периоди на основни изпитвания за UC с медиана на проследяване приблизително 2 години процентът на пациентите с леки повишения на АЛАТ е 24,7% при пациенти, приемащи голимумаб по време на етапа на поддържаща терапия от проучването при UC.

В контролирания период на основни изпитвания за лечение на RA и AS повишаванията на АЛАТ ≥ 5 x ULN не са чести, като те са наблюдавани по-често при пациентите, лекувани с голимумаб (0,4% до 0,9%), отколкото при контролните пациенти (0,0%). Такава тенденция не се наблюдава при пациентите с псориатичен артрит. По време на контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания, с медиана на проследяване 5 години, честотата на повишаване на АЛАТ ≥ 5 x ULN е сходна при лекуваните с голимумаб пациенти и при контролните пациенти. Като цяло тези повишавания са асимптомни и стойностите се понижават или се нормализират и при отпаднали от изпитването пациенти, и при такива, които продължават да участват, както и при корекция на приема на други лекарствени продукти. Няма съобщени случаи по време на контролирания и неконтролирания период на проучването за nr-Axial SpA (до 1 година). В контролирания период на основни изпитвания на индукционно лечение с голимумаб при UC са възникнали повишения на АЛАТ ≥ 5 x ULN в сходни съотношения при лекуваните с голимумаб и пациентите, приемали плацебо (съответно 0,3% до 1,0%). В контролираните и неконтролираните периоди на основни изпитвания за UC с медиана на проследяване приблизително 2 години процентът на пациентите с повишения на АЛАТ ≥ 5 x ULN е 0,8% при пациенти, приемащи голимумаб по време на етапа на поддържаща терапия от проучването при UC.

В основни изпитвания за лечение на RA, PsA, AS и nr-Axial SpA, един пациент, включен в RA изпитване с предшестващи чернодробни отклонения и прием на други лекарствени продукти, който е лекуван с голимумаб, е развил неинфекциозен хепатит с иктер, с летален изход. Не се изключва ролята на голимумаб като допринасящ или утежняващ фактор.

Реакции на мястото на инжектиране

В контролираните периоди на основни изпитвания 5,4% от пациентите, лекувани с голимумаб, са получили реакции на мястото на инжектиране в сравнение с 2,0% от контролните пациенти. Наличието на антитела срещу голимумаб може да повиши риска от реакции на мястото на инжектиране. Повечето реакции на мястото на инжектиране са леки до умерено тежки, като най-честата е еритем на мястото на инжектиране. Като цяло появата на реакции на мястото на инжектиране не налага прекратяване на приложението на лекарствения продукт.

В контролираните изпитвания фаза IIb и/или III за лечение на RA, PsA, AS, nr-Axial SpA, тежка персистираща астма и в изпитвания фаза II/III за лечение на UC, нито един от лекуваните с голимумаб пациенти не е развил анафилактична реакция.

Автоантитела

По време на контролирани и неконтролирани периоди на основни изпитвания с едногодишен период на проследяване, при 3,5% от пациентите, лекувани с голимумаб, и 2,3% от контролните пациенти за първи път са установени ANA (в титър 1:160 или по-висок). В края на едногодишното проследяване наличието на анти-dsDNA антитела при изходно анти-dsDNA отрицателни пациенти е 1,1%.

Педиатрична популация

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Безопасността на голимумаб е проучена в проучване фаза III при 173 пациенти с рJA на възраст от 2 до 17 години. Средното проследяване е приблизително две години. Видът и честотата на нежеланите реакции, съобщени в това проучване, като цяло са подобни на тези, наблюдавани в проучвания при възрастни с ревматоиден артрит.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамьян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В клинично проучване единични дози до 10 mg/kg са инжектирани интравенозно без прояви на токсичност, ограничаваща дозата. В случай на предозиране се препоръчва пациентът да остане под наблюдение за признаци и симптоми на нежелани реакции, като незабавно се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF α), АТС код: L04AB06

Механизъм на действие

Голимумаб е човешко моноклонално антитяло, което образува стабилен комплекс с висок афинитет както към разтворимата, така и към трансмембранната форма на човешкия TNF α , което предотвратява свързването на TNF α към рецепторите му.

Фармакодинамични ефекти

Доказано е, че свързването на човешкия TNF с голимумаб неутрализира индуцираната от TNF α експресия на повърхността на човешките ендотелни клетки на адхезионните молекули Е-селектин, съдова адхезионна молекула 1 (vascular cell adhesion molecule, VCAM-1) и междуклетъчна адхезионна молекула 1 (intercellular adhesion molecule, ICAM-1). *In vitro*

голимумаб инхибира и индуцираната от TNF секрция на интерлевкин 6 (IL-6), IL-8 и гранулоцит-макрофаг колоностимулиращ фактор (GM-CSF).

В сравнение с групите на плацебо е наблюдавано и подобрение по отношение на стойностите на С-реактивния протеин (CRP), като лечението със Simponi е довело до значимо понижаване спрямо изходните стойности на серумните нива на IL-6, ICAM-1, матриксната металопротеиназа 3 (MMP-3) и съдовоендотелния растежен фактор (vascular endothelial growth factor, VEGF) в сравнение с контролното лечение. В допълнение, нивата на TNF α са се понижали при пациентите с RA и AS, а при пациентите с PsA са се понижали нивата на IL-8. Тези промени са наблюдавани при първата оценка (седмица 4) след започване на приложението на Simponi и като цяло са се задържали до седмица 24.

Клинична ефикасност

Ревматоиден артрит при възрастни

Ефикасността на Simponi е доказана в три многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания, включващи над 1 500 пациенти на възраст ≥ 18 години с RA с умерено до силно изразена активност, диагностициран според критериите на Американския колеж по ревматология (ACR), поне 3 месеца преди скрининга. Пациентите са имали поне 4 оточни и 4 болезнени стави. Simponi или плацебо са били инжектирани подкожно веднъж на всеки 4 седмици.

В GO-FORWARD са оценени 444 пациенти с активен RA въпреки стабилната доза от поне 15 mg/седмично MTX и които не са лекувани преди това с TNF-антагонист. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX или Simponi 100 mg + плацебо. Пациентите, които са получавали плацебо + MTX, са преминали на Simponi 50 mg + MTX след седмица 24. На седмица 52 пациентите са включени в открито дългосрочно продължение на проучването.

В GO-AFTER са оценени 445 пациенти, лекувани преди това с един или повече от TNF-антагонистите адалимумаб, етанерцепт или инфликсимаб. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо, Simponi 50 mg или Simponi 100 mg. По време на проучването на пациентите е разрешено да продължат съпътстващото DMARD лечение с MTX, сулфасалазин (SSZ) и/или хидроксихлороквин (HCQ). Обявените причини за прекратяване на предшестващото анти-TNF лечение са липса на ефикасност (58%), непоносимост (13%), и/или различни от безопасността и ефикасността причини (29%, предимно по финансови съображения).

В GO-BEFORE са оценени 637 пациенти с активен RA, които не са получавали MTX и не са лекувани преди това с TNF-антагонисти. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX или Simponi 100 mg + плацебо. На седмица 52 пациентите са включени в открито дългосрочно продължение на проучването, в което пациентите, получаващи плацебо + MTX, които са имали поне една болезнена или подута става, са преминали на лечение със Simponi 50 mg + MTX.

В GO-FORWARD (съвместните) първични крайни са процентът пациенти, при които е достигнат ACR 20 отговор на седмица 14 и подобрението на седмица 24 по Въпросника за оценка на здравословното състояние (Health Assessment Questionnaire, HAQ). В GO-AFTER първичната крайна точка е процентът пациенти, при които е достигнат ACR 20 отговор на седмица 14. В GO-BEFORE съставните първични крайни точки са процентът пациенти, при които е достигнат ACR 50 отговор на седмица 24 и промяната в модифицирания резултат по van der Heijde-Sharp (vdH-S) на седмица 52. Освен първичните крайни точки е направена и допълнителна оценка на влиянието на Simponi върху признаците и симптомите на артрит, рентгенографски отговор, телесни функции и свързаните със здравето показатели за качество на живот.

Като цяло не са установени клинично значими различия в показателите за ефикасност между пациентите, получаващи Simponi 50 mg и 100 mg, със съпътстващ прием на MTX на седмица 104 в GO-FORWARD и GO-BEFORE и на седмица 24 в GO-AFTER. Във всяко от RA проучванията според дизайна на проучването, пациентите в дългосрочното продължение на проучването може да са сменяли дозите Simponi от 50 mg на 100 mg и обратно по преценка на лекаря в проучването.

Признаци и симптоми

Основните ACR резултати за доза Simponi 50 mg на седмици 14, 24 и 52 за GO-FORWARD, GO-AFTER и GO-BEFORE са представени в Таблица 2 и описани по-долу. Наблюдаван е отговор при първа оценка (седмица 4) след първоначалното приложение на Simponi.

В GO-FORWARD от 89 участници, рандомизирани да получават Simponi 50 mg + MTX, 48 са останали на това лечение до седмица 104. От тях 40, 33 и 24 пациенти са имали ACR отговор на седмица 104 съответно 20/50/70. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, са наблюдавани подобни честоти на ACR 20/50/70 отговор от седмица 104 до седмица 256.

В GO-AFTER процентът от пациентите, постигащи ACR 20 отговор, е по-висок при пациентите, получаващи Simponi, в сравнение с пациентите на плацебо, независимо от причината за прекратяване на предшестващото лечение с TNF-антагонисти.

Таблица 2

Основни резултати за ефикасност в контролираните етапи на GO-FORWARD, GO-AFTER и GO-BEFORE.

	GO-FORWARD Активен RA въпреки лечението с MTX		GO-AFTER Активен RA, лекуван преди това с един или повече TNF-антагонисти		GO-BEFORE Активен RA, нелекуван преди това с MTX	
	Плацебо + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Плацебо	Simponi 50 mg	Плацебо + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Отговорили пациенти, %						
ACR 20						
Седмица 14	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
Седмица 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Седмица 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Седмица 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Седмица 24	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
Седмица 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Седмица 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Седмица 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Седмица 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n отразява рандомизираните пациенти; действителният брой пациенти, подходящи за оценка по всеки проследяван параметър, може да варира в зависимост от периода на оценка.

* p ≤ 0,001

NA: Неприложимо

В GO-BEFORE основният анализ при пациентите с умерен до тежък ревматоиден артрит (комбинирани групи Simponi 50 и 100 mg + MTX спрямо MTX самостоятелно за ACR 50) не е

статистически значим на седмица 24 ($p = 0,053$). На седмица 52 в общата популация процентът пациенти в групата на Simponi 50 mg + MTX, постигнали ACR отговор, като цяло е бил по-висок, но не сигнификантно различен в сравнение с MTX самостоятелно (вж. Таблица 2). Допълнителни анализи са направени за подгрупите, представителни за показаната за лечение популация пациенти с тежък, активен и прогресиращ RA. Демонстриран е общо по-голям ефект на Simponi 50 mg + MTX спрямо MTX самостоятелно при показаната популация в сравнение с общата популация.

В GO-FORWARD и GO-AFTER са наблюдавани клинично и статистически значими отговори по резултата за активност на заболяването (DAS28) за всеки предварително определен период на оценка на седмица 14 и седмица 24 ($p \leq 0,001$). Сред пациентите, останали на лечение със Simponi, за което са били рандомизирани в началото на проучването, отговорите по DAS28 са се задържали до седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, отговорите по DAS28 са били подобни от седмица 104 до седмица 256.

В GO-BEFORE е измерен значимият клиничен отговор, дефиниран като поддържане на ACR 70 отговор за продължителен период от 6 месеца. На седмица 52, 15% от пациентите в групата на Simponi 50 mg + MTX са постигнали значим клиничен отговор в сравнение със 7% от пациентите в групата на плацебо + MTX ($p = 0,018$). Между 159-те участници, рандомизирани на Simponi 50 mg + MTX, 96 са останали на това лечение на седмица 104. Сред тях 85, 66 и 53 пациенти са имали отговор ACR 20/50/70 съответно на седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, са наблюдавани подобни честоти на ACR 20/50/70 отговор от седмица 104 до седмица 256.

Рентгенографски отговор

В GO-BEFORE, за да се оцени степента на структурно увреждане, е използвана промяната от изходните стойности в резултата по vdH-S, комбиниран резултат за структурно увреждане, който измерва рентгенографски броя и размера на ставните ерозии и степента на стесняване на ставното пространство на ръцете/китките и стъпалата. Основните резултати при доза Simponi 50 mg на седмица 52 са представени в Таблица 3.

Броят пациенти без поява на нови ерозии или с промяна спрямо изходните стойности на общия резултат по $vdH-S \leq 0$ е значимо по-висок в групата на лечение със Simponi в сравнение с контролната група ($p = 0,003$). Рентгенографските ефекти, наблюдавани на седмица 52, са се запазили до седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, рентгенографските ефекти са били подобни от седмица 104 до седмица 256.

Таблица 3
Средни рентгенографски промени спрямо изходните стойности в общия резултат по vdH-S на седмица 52 в общата популация в GO-BEFORE

	Плацебо + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Общ резултат		
Изходни стойности	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Промяна от изходните стойности	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Резултат за ерозия		
Изходни стойности	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Промяна от изходните стойности	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Резултат за ССП		
Изходни стойности	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Промяна от изходните стойности	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n отразява рандомизираниите пациенти

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Телесни функции и качество на живот, свързано със здравословното състояние

В GO-FORWARD и GO-AFTER са оценени телесните функции и инвалидност като отделни крайни точки чрез индекса за инвалидност на HAQ DI. В тези проучвания на седмица 24, Simponi показва клинично и статистически значимо подобрене на показателите на HAQ DI от изходните в сравнение с контролните пациенти. Сред пациентите, останали на лечение със Simponi, за което са били рандомизирани в началото на проучването, подобрието в HAQ DI се е задържало до седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, подобрието в HAQ DI е било подобно от седмица 104 до седмица 256.

В GO-FORWARD при пациентите, лекувани със Simponi, е постигнато клинично и статистически значимо подобрене по отношение на качеството на живот, свързано със здравословното състояние, определено въз основа на показателите за телесни функции на SF-36, в сравнение с пациентите на плацебо на седмица 24. Сред пациентите, останали на лечение със Simponi, за което са били рандомизирани в началото на проучването, подобрието в телесните функции на SF-36 се е задържало до седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, подобрието в телесните функции на SF-36 е било подобно от седмица 104 до седмица 256. В GO-FORWARD и GO-AFTER е постигнато статистически значимо подобрене по отношение на умората, измерена чрез функционална оценка по скалата за лечение на хронични заболявания - умора (FACIT-F).

Псориатичен артрит при възрастни

Безопасността и ефикасността на Simponi са оценени в многоцентрово, рандомизирано, плацебо контролирано проучване (GO-REVEAL), включващо 405 възрастни пациенти с активен PsA (≥ 3 оточни стави и ≥ 3 болезнени стави) въпреки лечението с нестероидни противовъзпалителни медикаменти (НСПВС) или DMARD. Пациентите в това изпитване са с диагностициран PsA поне преди 6 месеца и с поне лек псориазис. Включени са пациенти с всички подтипове псориатичен артрит, включително полиартикуларен артрит без ревматични възли (43%), асиметричен периферен артрит (30%), артрит на дисталните интерфалангеални стави (15%), спондилит с периферен артрит (11%) и инвалидизиращ артрит (1%). Не се допуска предшестващо лечение с TNF-антагонист. Simponi или плацебо се прилагат подкожно през 4 седмици. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо, Simponi 50 mg или Simponi 100 mg. Пациентите, които са получавали плацебо, са преминали на Simponi 50 mg след седмица 24. Пациентите са включени в открито дългосрочно продължение на проучването на седмица 52. Приблизително 48% от пациентите са продължили лечението с постоянни дози метотрексат (≤ 25 mg/седмично). Съвместните първични крайни точки са процентът пациенти, достигащи ACR 20 отговор на седмица 14 и промяна на изходните стойности на общия PsA, модифициран по vdH-S резултат, на седмица 24.

Като цяло не са наблюдавани клинично значими различия в показателите за ефикасност между схемите на прилагане на Simponi 50 mg и 100 mg на седмица 104. Според дизайна на проучването пациентите в дългосрочното продължение на проучването може да са сменяли дозите Simponi от 50 mg на 100 mg и обратно по преценка на лекаря в проучването.

Признаци и симптоми

Основните резултати за дозата от 50 mg на седмици 14 и 24 са представени в Таблица 4 и описани по-долу.

Таблица 4
Основни резултати за ефикасността от GO-REVEAL

	Плацебо	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Отговорили пациенти, %		
ACR 20		
Седмица 14	9%	51%
Седмица 24	12%	52%
ACR 50		
Седмица 14	2%	30%
Седмица 24	4%	32%
ACR 70		
Седмица 14	1%	12%
Седмица 24	1%	19%
PASI^b 75^b		
Седмица 14	3%	40%
Седмица 24	1%	56%

* p < 0,05 за всички сравнения;

^a n отразява рандомизираните пациенти; действителният брой пациенти, подходящи за оценка по всеки проследяван параметър, може да варира в зависимост от периода на оценка

^b Площ на псориазиса и индекс на тежест

^b Въз основа на подгрупата пациенти с изходно засягане на $\geq 3\%$ от телесната площ, 79 пациенти (69,9%) в групата на плацебо и 109 (74,3%) в групата на лечение със Simponi 50 mg.

Отговори са наблюдавани при първата оценка (седмица 4) след първоначалното приложение на Simponi. Сходни ACR 20 отговори на седмица 14 са наблюдавани при пациентите с полиартикуларен артрит без ревматоидни възли и при подтиповете асиметричен периферен PsA. Броят на пациентите с други подтипове PsA е твърде малък, за да позволи адекватна оценка. Наблюдаваните отговори в групите на лечение със Simponi са сходни при пациентите, които са приемали съпътстващо MTX и тези, които не са приемали. От 146 пациенти рандомизирани на Simponi 50 mg, 70 са били все още на това лечение на седмица 104. От тези 70 пациенти, 64, 46 и 31 пациенти са имали съответно ACR отговор 20/50/70. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, са наблюдавани подобни честоти на ACR 20/50/70 отговор от седмица 104 до седмица 256.

Статистически значими отговори по DAS28 са наблюдавани на седмици 14 и 24 (p < 0,05).

На седмица 24, при пациентите, лекувани със Simponi, е наблюдавано подобрение в показателите за периферна активност на псориазиса (напр. брой оточни стави, брой болезнени/чувствителни стави, дактилит и ентезит). Лечението със Simponi е довело до значимо подобрение на телесните функции, оценена въз основа на HAQ DI, както и до значимо подобрение в качеството на живот, свързано със здравословното състояние, оценено въз основа на показателите за телесни функции и психическо състояние на SF-36. При пациентите, останали на лечение със Simponi, за което са били рандомизирани в началото на проучването, DAS28 и HAQ DI отговорите се запазват през седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, DAS28 и HAQ DI отговорите са били подобни от седмица 104 до седмица 256.

Рентгенографски отговор

Структурното увреждане на ръцете и ходилата е оценено рентгенографски чрез промяна на изходните стойности на vdH-S резултата, модифициран за PsA, чрез прибавяне на дисталните интерфалангеални стави на ръката.

Лечението със Simponi 50 mg намалява скоростта на прогресия на периферно увреждане на ставите, в сравнение с лечението с плацебо на седмица 24, измерена чрез промяна в изходните стойности в общия модифициран vdH-S резултат (средно $\pm$ SD резултата е $0,27 \pm 1,3$ в плацебо

групата, в сравнение с $-0,16 \pm 1,3$ в Simponi групата $p = 0,011$). Освен тези 146 пациенти, които са били рандомизирани на Simponi 50 mg, са налични рентгенографски данни на седмица 52 за 126 пациенти, от които 77% не са показали прогресия в сравнение с изходните стойности. Налични са рентгенографски данни на седмица 104 за 114 пациенти, от които 77% не са показали прогресия от изходните стойности. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, подобен брой пациенти не са показали прогресия от изходните стойности от седмица 104 до седмица 256.

Аксиален спондилоартрит при възрастни

Анкилозиращ спондилит при възрастни

Ефикасността и безопасността на Simponi са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване (GO-RAISE), включващо 356 възрастни пациенти с активен AS (с Индекс на активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат [BASDAI] ≥ 4 и резултат по визуална аналогова скала (VAS) ≥ 4 за обща болка в гърба от 0 до 10 cm). В проучването са включени пациенти с активно заболяване независимо от настоящо или предишно лечение с NSAID или DMARD, но нелекувани с TNF-антагонисти. Simponi или плацебо са прилагани подкожно на всеки 4 седмици. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо, Simponi 50 mg или Simponi 100 mg, като се допуска продължаване на лечението с DMARD (MTX, SSZ и/или HCQ). Първичната крайна точка е процентът пациенти, постигащи ASAS 20 отговор на седмица 14 (Група за оценка на анкилозиращия спондилит [ASAS]). Данните за плацебо контролираната ефикасност са събрани и анализирани до седмица 24.

Основните резултати за дозата от 50 mg са представени в Таблица 5 и описани по-долу. Като цяло не са наблюдавани клинично значими различия в показателите за ефикасност между Simponi 50 mg и 100 mg на седмица 24. Според дизайна на проучването пациентите в дългосрочното продължение на проучването може да са сменяли дозите Simponi от 50 mg на 100 mg и обратно по преценка на лекаря в проучването.

Таблица 5
Основни резултати за ефикасността от GO-RAISE

	Плацебо	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
Отговорили пациенти, %		
ASAS 20		
Седмица 14	22%	59%
Седмица 24	23%	56%
ASAS 40		
Седмица 14	15%	45%
Седмица 24	15%	44%
ASAS 5/6		
Седмица 14	8%	50%
Седмица 24	13%	49%

* $p \leq 0,001$ за всички сравнения

^a n отразява рандомизираните пациенти; действителният брой пациенти, подходящи за оценка по всеки проследяван параметър, може да варира в зависимост от периода на оценка

Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, броят пациенти с ASAS 20 и ASAS 40 отговор е подобен от седмица 24 до седмица 256.

На седмица 14 и 24 са наблюдавани и случаи на статистически значими отговори по BASDAI 50, 70 и 90 ($p \leq 0,017$). Подобрене на основните показатели за активност на заболяването е наблюдавано при първата оценка (седмица 4) след първоначалното приложение на Simponi, което е продължило до седмица 24. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, са наблюдавани подобни степени на промяна от изходните стойности по BASDAI от седмица 24 до седмица 256. Трайни резултати

са наблюдавани при пациенти с ASAS 20 отговор на седмица 14 независимо от употребата на DMARD (MTX, сулфасалазин и/или хидроксихлороквин), резултата за HLA-B27 антигена или изходните стойности на CRP.

Лечението със Simponi води до значително подобрене в телесните функции, оценени по промените в BASFI на седмица 14 и 24, в сравнение с изходните стойности. Качеството на живот, свързано със здравословното състояние, оценено въз основа на показателите за телесните функции на SF-36, също показва значимо подобрене на седмица 14 и 24. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, подобренето в телесните функции и качеството на живот, свързано със здравословното състояние, са били подобни от седмица 24 до седмица 256.

Нерентгенографски аксиален спондилоартрит при възрастни

GO-AHEAD

Безопасността и ефикасността на Simponi са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване (GO-AHEAD) при 197 възрастни пациенти с тежък активен prAxial SpA (определени като пациенти, които отговарят на критериите за класифициране на аксиален спондилоартрит на ASAS, но не отговарят на модифицираните New York критерии за AS). Пациентите, включени в това проучване, са имали активно заболяване (определено като BASDAI ≥ 4 и по визуална аналогова скала (VAS) за обща болка в гръба ≥ 4 , всеки по скала 0-10 cm), въпреки настоящо или предишно лечение с НСПВС и не са лекувани с биологични продукти, включително с TNF-антагонисти. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо или Simponi 50 mg, приложен подкожно, на всеки 4 седмици. На седмица 16 пациентите влизат в отворена фаза, в която всички са получили Simponi 50 mg, приложен подкожно, на всеки 4 седмици до седмица 48, като е направена оценка на ефикасността до седмица 52 и проследяване на безопасността до седмица 60. Приблизително 93% от пациентите, които получават Simponi в началото на отвореното продължение (седмица 16) остават на лечение до края на проучването (седмица 52). Анализите са извършени както за всички лекувани (All Treated, AT, N = 197), така и за обективни признаци на възпаление (Objective Signs of Inflammation, OSI, N = 158, определени от повишен CRP и/или настоящи доказателства за сакролит от ЯМР) популации. Данните за ефикасност от плацебо-контролирано проучване са събрани и анализирани до седмица 16. Първичната крайна точка е делът пациенти постигнали ASAS 20 отговор на седмица 16. Основните резултати са представени в Таблица 6 и са описани по-долу.

Таблица 6
Основни резултати за ефикасност от GO-AHEAD на седмица 16

Подобрения на признаци и симптоми				
	Всички лекувани популации (AT)		Популация с обективни признаци на възпаление (OSI)	
	плацебо	Simponi 50 mg	плацебо	Simponi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Отговорили, % пациенти				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS Частична ремисия	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ⁶ < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**

Инхибиране на възпалението в сакроилиачните стави (SI), измерено чрез ЯМР				
	Плацебо	Simponi 50 mg	Плацебо	Simponi 50 mg
n ^б	87	74	69	61
Средна промяна на SPARCC ^г ЯМР скор на сакроилиачната става	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^а n отразява рандомизирани и лекувани пациенти

^б Скор на С-реактивния протеин, оценяващ активността на заболяването анкилозиращ спондилит (АТ-Плацебо, N = 90; АТ-Simponi 50 mg, N = 88; OSI-Плацебо, N = 71; OSI-Simponi 50 mg, N = 71)

^в n отразява броя пациенти с изходно ниво и ЯМР данни на седмица 16

^г SPARCC (Консорциум на Канада за изследване на спондилоартрита)

** p < 0,0001 сравнение на Simponi спрямо плацебо

* p < 0,05 сравнение на Simponi спрямо плацебо

Статистически значими подобрения на признаци и симптоми са демонстрирани при пациенти с тежък активен пр-Axial SpA, лекувани със Simponi 50 mg в сравнение с плацебо през седмица 16 (Таблица 6). При първата оценка (седмица 4), след първоначалното приложение на Simponi, са наблюдавани подобрения. SPARCC резултатът, измерен чрез ЯМР, показва статистически значимо намаляване на SI ставното възпаление на седмица 16 при пациенти, лекувани със Simponi 50 mg, в сравнение с плацебо (Таблица 6). Болката, оценена от Обща болка в гърба и нощна болка в гърба VAS, и активността на заболяването, измерена чрез ASDAS C, също показват статистически значимо подобрение от изходното ниво до седмица 16 при пациенти, лекувани със Simponi 50 mg в сравнение с плацебо (p < 0,0001).

Статистически значими подобрения в гръбначната мобилност, оценени чрез BASMI (метрологичен индекс за анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)) и на физическата функция, оценена чрез BASFI, са наблюдавани при пациенти лекувани със Simponi 50 mg, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (p < 0,0001). Пациентите, лекувани със Simponi, имат значително по-голямо подобрение на качеството на живот, свързано със здравето, оценено чрез ASQoL, EQ-5D, и SF-36 физически и психически компоненти, и имат значително по-голямо подобрение на работоспособността, оценено като по-голямо намаление на общата работоспособност и понижаване на активността, оценено чрез въпросника WPAI, спрямо пациентите, приемащи плацебо.

Статистически значими резултати също са демонстрирани в популацията OSI през седмица 16 за всички крайни точки, описани по-горе.

При двете АТ и OSI популации, подобренията по отношение на признаците и симптомите, гръбначната подвижност, физическите функции, качеството на живот и производителността наблюдавани през седмица 16 при пациенти, лекувани със Simponi 50 mg продължава при тези, останали в проучването през седмица 52.

GO-BACK

Ефикасността и безопасността на продължително лечение с голимумаб (пълна схема на лечение или с намалена честота на прилагане) в сравнение с оттегляне от лечението е оценена при възрастни пациенти (на възраст 18-45 години) с активен пр-axSpA, които показват продължителна ремисия в рамките на 10 месеца открито лечение със Simponi при прилагане веднъж месечно (GO-BACK). Подходящите пациенти (които постигат клиничен отговор до месец 4 и статус неактивно заболяване (ASDAS < 1,3) на месец 7 и на месец 10), които се включват в двойнослепата фаза на оттегляне от лечението, са рандомизирани на продължително ежемесечно лечение със Simponi (пълна схема на лечение, N = 63), лечение на всеки 2 месеца със Simponi (с намалена честота на прилагане, N = 63) или ежемесечно лечение с плацебо (оттегляне от лечението, N = 62) приблизително до 12 месеца.

Първичната крайна точка за ефикасност е процентът на пациентите без обостряне на заболяването. При пациентите, които получават обостряне, т.е. имат ASDAS, събран при 2 последователни оценки, като и двете показват или абсолютен резултат $\geq 2,1$, или повишаване след оттегляне $\geq 1,1$ спрямо месец 10 (краят на отворения период на лечението), е възобновена ежемесечната терапия със Simponi в отворена фаза на повторно лечение, за да се характеризира клиничният отговор.

Клиничен отговор след двойнослепо спиране на лечението

Сред 188 пациенти с неактивно заболяване, които получават поне една доза от двойнослепото лечение, значително ($p < 0,001$) по-голям процент пациенти не получават обостряне на заболяването, когато продължават Simponi или с пълната схема на лечение (84,1%), или с намалена честота на прилагане (68,3%), в сравнение с оттегляне от лечението (33,9%) (Таблица 7).

Таблица 7
Анализ на процента участници без обостряне^a
Цялата анализирана група (Период 2 – двойнослеп)

Лечение	n/N	%	Разлика в % спрямо плацебо	
			Оценка (95% CI) ^b	p-стойност ^b
GLM SC QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM SC Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Плацебо	21/62	33,9		

Цялата анализирана група включва всички рандомизирани участници, които постигат неактивно заболяване през период 1 и получават поне една доза от заслепеното лечение в проучването.

^a Определен като ASDAS при 2 последователни визити, като и двете показват или абсолютна стойност $\geq 2,1$ или увеличение след прекъсване на лечението $\geq 1,1$ спрямо месец 10 (визита 23).

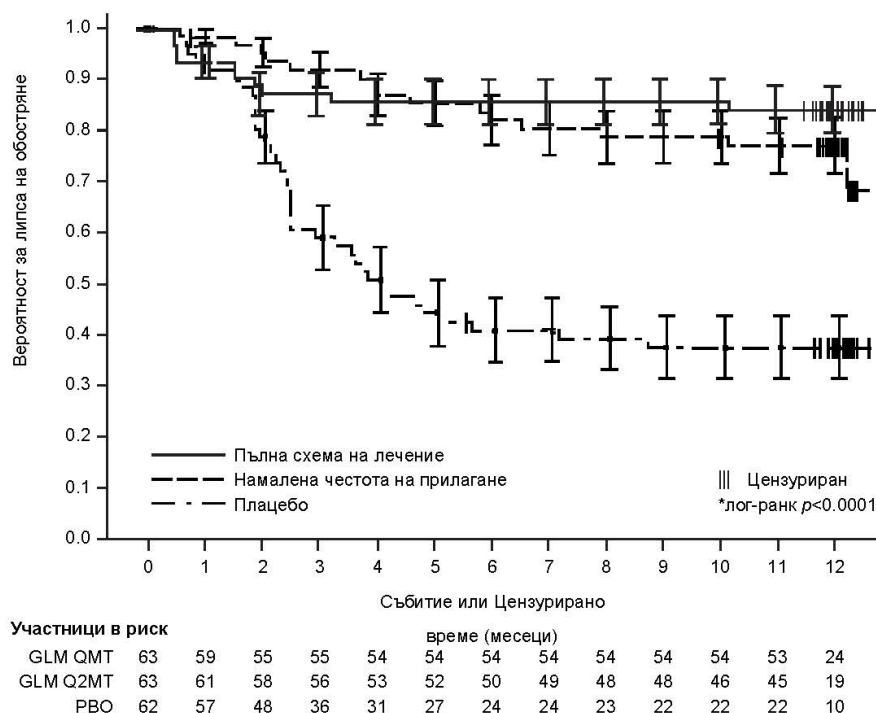
^b Процентът на грешка тип I при многократното сравняване на лечението (GLM SC QMT спрямо плацебо и GLM SC Q2MT спрямо плацебо) е контролиран чрез последващо (step-down) тестване. Получено въз основа на стратифицирания метод на Miettinen и Nurminen с ниво на CRP (> 6 mg/L или ≤ 6 mg/L) като стратифициращ фактор.

Участниците, които прекъсват лечението през период 2 преждевременно и преди „обостряне“ се считат за получили „обостряне“.

N = пълен брой участници; n = брой участници без обостряне; GLM = голимумаб; SC = подкожно, QMT = прилагане веднъж месечно; Q2MT = прилагане през месец.

Разликата във времето до първото обостряне между групата с оттегляне от лечението и всяка от групите на лечение със Simponi е показана на Фигура 1 (лог-ранк $p < 0,0001$ за всяко сравнение). В групата на плацебо обострянето започва приблизително 2 месеца след като лечението със Simponi е спряно, като по-голямата част от обострянията възникват в рамките на 4 месеца след спиране на лечението (Фигура 1).

Фигура 1: Анализ по Kaplan-Meier на времето до първото обостряне



*Крайната точка не е коригирана за множественост. Стратифициран по ниво на CRP ($> 6 \text{ mg/l}$ или $\leq 6 \text{ mg/l}$). Обострянето е определено като ASDAS при 2 последователни визита, като и двете показват или абсолютен резултат $\geq 2,1$, или повишение след оттегляне от лечението $\geq 1,1$ спрямо месец 10 (визита 23). Участниците, които нямат обостряне, са цензурирани по време на оттегляне от лечението или на месец 13 от период 2 на двойнослепото лечение. Началото на период 2 представлява Ден 1 от анализа по Kaplan-Meier за цялата анализирана група.

Клиничен отговор към повторно лечение при обостряне на заболяването

Клиничният отговор е определен като подобрение на BASDAI ≥ 2 или $\geq 50\%$ спрямо средната стойност на 2 последователни оценки по BASDAI, свързани с обостряне на заболяването. От 53 участници по схемата с намалена честота на прилагане или оттегляне от лечението, които имат потвърдено обостряне на заболяването, 51 (96,2%) постигат клиничен отговор към Simponi в рамките на първите 3 месеца от възобновяване на лечението, въпреки че по-малко пациенти (71,7%) успяват да го поддържат през всичките 3 месеца.

Улцерозен колит при възрастни

Ефикасността на Simponi е оценена в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти.

Проучването за индукционно лечение (PURSUIT-Индукция) оценява пациентите с умерен до тежък активен улцерозен колит (Мауо скор 6 до 12; ендоскопски скор ≥ 2), които имат незадоволителен отговор или имат непоносимост към конвенционалните терапии, или са зависими от кортикостероиди. В етапа на проучването за установяване на дозата, 761 пациенти са били рандомизирани да получат 400 mg Simponi s.c. на седмица 0 и 200 mg на седмица 2, 200 mg Simponi s.c. на седмица 0 и 100 mg на седмица 2 или плацебо s.c. на седмица 0 и 2. Разрешено е съпътстващо лечение с установени дози перорални аminosалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулатори. В това проучване е оценена ефикасността на Simponi до седмица 6.

Резултатите от проучване за поддържащо лечение (PURSUIT-Поддържане) се основават на оценката на 456 пациенти, които са постигнали клиничен отговор от предходно индукционно лечение със Simponi. Пациентите са рандомизирани да получат Simponi 50 mg, Simponi 100 mg

или плацебо, приложени подкожно на всеки 4 седмици. Разрешено е съпътстващо приложение на установени дози перорални аminosалицилати и/или имуномодулатори. Дозите на кортикостероидите е трябвало да се намалят постепенно при започване на проучването за поддържащо лечение. В това проучване е оценена ефикасността на Simponi до седмица 54. Пациентите, които завършват проучването за поддържащо лечение до седмица 54, продължават лечението в продължението на проучването, като ефикасността се оценява до седмица 216. Оценката на ефикасността в продължението на проучването е направена въз основа на промените в приложението на кортикостероиди, Глобалната оценка на лекаря (Physician's Global Assessment, PGA) за активността на заболяването и подобрението на качеството на живот, измерено чрез Въпросника за възпалителна болест на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ).

Таблица 8
Основни резултати за ефикасност от PURSUIT - Индукция и PURSUIT - Поддържане

PURSUIT-Индукция			
	Плацебо N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253	
Процент пациенти			
Пациенти с клиничен отговор на седмица 6 ^a	30%	51%**	
Пациенти в клинична ремисия на седмица 6 ^b	6%	18%**	
Пациенти със заздравяване на лигавицата на седмица 6 ^b	29%	42%*	
PURSUIT-Поддържане			
	Плацебо ^г N = 154	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 100 mg N = 151
Процент пациенти			
Поддържане на клиничния отговор (Пациенти в клиничен отговор на седмица 54) ^д	31%	47%*	50%**
Трайна ремисия (Пациенти в клинична ремисия на седмица 30 и седмица 54) ^е	16%	23%*	28%*

N = брой пациенти

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a Определен като понижение от изходната стойност в Mayo скор с ≥ 30% и ≥ 3 точки, придружено с намаление на скор за ректални кръвоизливи с ≥ 1 или скор за ректални кръвоизливи от 0 или 1.

^b Определен като Mayo скор ≤ 2 точки, без индивидуален скор > 1

^в Определен като 0 или 1 за ендоскопски скор от Mayo скор.

^г Само за индукционно лечение със Simponi.

^д Пациентите са оценени за активност на заболяването UC чрез частичен Mayo скор на всеки 4 седмици (загубата на отговор е потвърдена ендоскопски). Ето защо пациент, който е поддържал отговор, е в състояние на траен клиничен отговор при всяко оценяване на седмица 54.

^е Пациент, който е трябвало да бъде в ремисия на седмици 30 и 54 (без да показва загуба на отговор в някакъв момент на седмица 54), за да постигне трайна ремисия.

^ж При пациентите с тегло под 80 kg, по-голяма част от пациентите, приемали 50 mg поддържаща терапия, са показали трайна клинична ремисия, в сравнение с тези, приемали плацебо.

Повече лекувани със Simponi пациенти показват трайно заздравяване на лигавицата (пациенти със заздравяване на лигавицата на седмица 30 и седмица 54) в групата с доза 50 mg (42%, номинална p < 0,05) и групата с доза 100 mg (42%, p < 0,005), в сравнение с пациентите в групата на плацебо (27%).

Сред 54% от пациентите (247/456), които получават съпътстващо кортикостероиди при започване на PURSUIT-Поддържане, процентът на пациентите, поддържали клиничен отговор до седмица 54 и не са получавали съпътстващо кортикостероиди на седмица 54, е по-голям в групата с 50 mg (38%, 30/78), и в групата със 100 mg (30%, 25/82), в сравнение с групата на плацебо (21%, 18/87). Процентът на пациентите, които са преустановили кортикостероидите до

седмица 54, е по-голям в групата с 50 mg (41%, 32/78) и групата със 100 mg (33%, 27/82), в сравнение с групата на плацебо (22%, 19/87). Сред пациентите, които са включени в продължението на проучването, процентът на участниците, които остават на лечение без кортикостероиди като цяло се запазва до седмица 216.

При пациенти, които не постигат клиничен отговор на седмица 6 в проучванията PURSUIT-Индукция е приложен Simponi 100 mg на всеки 4 седмици в проучването PURSUIT-Поддържане. На седмица 14, 28% от тези пациенти постигат отговор, определен от частичен Мауо скор (по-нисък с ≥ 3 точки в сравнение с началото на индукционната терапия). На седмица 54, клиничните резултати, наблюдавани при тези пациенти са сходни с клиничните резултати, съобщени за пациентите, които постигат клиничен отговор на седмица 6.

На седмица 6, Simponi значимо подобрява качеството на живот, измерено чрез промяната спрямо изходно ниво в специфично за болестта измерване, IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire, въпросник за възпалителна болест на червата). При пациентите, приемали поддържащо лечение със Simponi, подобрението в качеството на живот, измерено чрез IBDQ, се запазва до седмица 54.

Приблизително 63% от пациентите, които получават Simponi в началото на продължението на проучването (седмица 56), продължават лечението до края на проучването (последно приложение на голимумаб на седмица 212).

Имуногенност

В проучванията фаза III за лечение на RA, PsA и AS до седмица 52 при 5% (105/2 062) от пациентите, лекувани с голимумаб, са открити антитела срещу голимумаб чрез ензимен имунологичен метод (enzyme immunoassay, EIA) и, където са изследвани, почти всички антитела са били неутрализиращи *in vitro*. При различни ревматологични показания са наблюдавани сходни стойности. Съпътстващият прием на MTX води до по-малък процент пациенти с антитела срещу голимумаб в сравнение с пациентите, лекувани с голимумаб без MTX (съответно приблизително 3% [41/1 235] и 8% [64/827]).

При pr-Axial SpA са открити антитела срещу голимумаб при 7% (14/193) от пациентите, лекувани с голимумаб до седмица 52 чрез EIA метод.

През седмица 54 на фаза II и фаза III проучвания при улцерозен колит, при 3% (26/946) от лекуваните пациенти с голимумаб, са открити антитела към голимумаб чрез EIA метод. Шейсет и осем процента (21/31), от антицяло-положителните пациенти, са имали неутрализиращи антитела *in vitro*. Съпътстващото лечение с имуномодулатори (азатиоприн, 6-меркаптопурин и MTX) е довело до по-нисък процент на пациентите с антитела към голимумаб в сравнение с пациентите, приемащи голимумаб без прием на имуномодулатори (съответно 1% (4/308) спрямо 3% (22/638)). При пациентите, които продължават в продължението на проучването и имат оценени проби до седмица 228 са открити антитела към голимумаб при 4% (23/604) от лекуваните пациенти с голимумаб. Осемдесет и два процента (18/22) от антицяло-положителните пациенти са имали неутрализиращи антитела *in vitro*.

Лекарство-толерантен EIA метод се използва в проучването при rJA за откриване на антитела срещу голимумаб. Поради по-високата чувствителност и подобрена лекарствена поносимост, се очаква да бъде установена по-висока честота на развитие на антитела срещу голимумаб чрез лекарство-толерантен EIA метод, в сравнение с EIA метод. Във фаза III на проучването при rJA през седмица 48 са открити антитела срещу голимумаб чрез лекарство-толерантен EIA метод при 40% (69/172) от лекуваните с голимумаб деца, от които по-голямата част са с титър по-нисък от 1:1000. Ефект върху серумните концентрации на голимумаб се наблюдава при титри $> 1:100$, докато ефект върху ефикасността не е наблюдаван при титри $> 1:1000$, въпреки че броят на децата с титри $> 1:1000$ е малък (N=8). Сред децата с положителен резултат за антитела срещу голимумаб, 39% (25/65) имат неутрализиращи антитела. По-високата честота на антитела, определена чрез лекарство-толерантен EIA метод, тъй като те са предимно

антитела с нисък титър, няма видимо влияние върху лекарствените нива, ефикасността и безопасността, и поради това не представлява нов сигнал за безопасност.

Наличието на антитела срещу голимумаб може да повиши риска от реакции на мястото на инжектиране (вж. точка 4.8). Малкият брой пациенти, положителни за антитела срещу голимумаб, ограничава възможността да се направят категорични заключения за връзката между наличието на антитела срещу голимумаб и клиничната ефикасност или мерките за безопасност.

Тъй като анализът на имуногенността е специфичен за продукта и използваните диагностични тестове, сравнението на стойностите на развитие на антитела с тези на други продукти е неуместно.

Педиатрична популация

Педиатричен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Безопасността и ефикасността на Simponi са оценени в рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване, с фаза на оттегляне от лечението (GO-KIDS) при 173 деца (на възраст от 2 до 17 години) с активен рJA, с най-малко 5 активни стави и незадоволителен отговор към MTX. Деца с полиартикуларен JA (полиартрит с положителен или отрицателен ревматоиден фактор, разширен олигоартрит, ювенилен псориаитичен артрит или системен JA, без настоящи системни симптоми) са включени в проучването. Медианата на броя активни стави на изходно ниво е 12, а медианата на CRP е 0,17 mg/dl.

Част 1 на проучването се състои от 16-седмична отворена фаза, в която 173-те включени деца получават подкожно Simponi 30 mg/m² (максимално 50 mg) на всеки 4 седмици и MTX. 154-те деца, които са постигнали отговор по ACR Ped 30 на седмица 16 са включени в Част 2 на проучването, рандомизираната фаза на оттегляне от лечението, и получават Simponi 30 mg/m² (максимално 50 mg) + MTX или плацебо + MTX на всеки 4 седмици. След обостряне на заболяването, децата получават Simponi 30 mg/m² (максимално 50 mg) + MTX. На седмица 48, децата са включени в дългосрочно продължение на проучването.

Децата, включени в това проучване, показват отговори по ACR Ped 30, 50, 70 и 90 от седмица 4.

На седмица 16, 87% от децата са с отговор по ACR Ped 30, а 79%, 66% и 36% от децата съответно са с отговор по ACR Ped 50, ACR Ped 70 и ACR Ped 90. На седмица 16, 34% от децата имат неактивна болест, определена като наличие на всички от следните: нямат стави с активен артрит; нямат температура, обрив, серозит, спленомегалия, хепатомегалия или генерализирана лимфаденопатия, дължаща се на JA; нямат активен увеит; имат нормална ESR (< 20 mm/час) или CRP (< 1,0 mg/dl); глобална оценка на лекаря за активност на заболяването (≤ 5 mm по VAS); продължителност на сутрешната скованост < 15 минути.

На седмица 16 всички компоненти на ACR Ped показват клинично значимо подобрение от изходното ниво (вж. Таблица 9).

Таблица 9
Подобрения спрямо изходно ниво на компонентите на ACR Ped на седмица 16^a

	Медиана на подобрението в проценти
	Simponi 30 mg/m ² N ^б = 173
Глобална оценка на лекаря за заболяването (VAS ^б 0-10 cm)	88%
Глобална оценка на участника/родителя за цялостното състояние (VAS 0-10 cm)	67%
Брой на активните стави	92%
Брой на ставите с ограничен обхват на движение	80%

Физическа функция по CHAQ ^г	50%
ESR (mm/h) ^д	33%

^а изходно ниво = седмица 0

^б “n” отразява включените пациенти

^в VAS: визуална аналогова скала

^г CHAQ: Въпросник за оценка на детското здраве

^д ESR (mm/h): скорост на утаяване на еритроцитите (милиметри на час)

Първичната крайна точка, процента деца, които отговарят по ACR Ped 30 на седмица 16, и при които няма обостряне на заболяването между седмица 16 и седмица 48 не е достигната. При по-голямата част от децата няма обостряне между седмица 16 и седмица 48 (съответно 59% в Simponi + MTX групата и 53% в плацебо + MTX групата; $p = 0,41$).

Предварително определените анализи по подгрупи на първичната крайна точка според изходните стойности на CRP (≥ 1 mg/dl спрямо < 1 mg/dl) показват по-голяма честота на обостряне при участници, лекувани с плацебо + MTX, спрямо Simponi + MTX, при участници с изходни стойности на CRP ≥ 1 mg/dl (87% спрямо 40% $p = 0,0068$).

На седмица 48, 53% и 55% от децата, включени съответно в групата на Simponi + MTX и групата на плацебо + MTX, имат отговор по ACR Ped 30, и съответно 40% и 28% от децата в групата на Simponi + MTX и групата на плацебо + MTX, са постигнали неактивно заболяване.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След еднократно подкожно приложение на голимумаб при здрави доброволци или пациенти с RA, средното време за достигане на максимална серумна концентрация (T_{max}) варира от 2 до 6 дни. Подкожното инжектиране на 50 mg голимумаб на здрави доброволци води до постигане на средно $\pm$ стандартно отклонение в максимална серумна концентрация (C_{max}) $3,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g/ml}$.

След еднократно подкожно инжектиране на 100 mg, абсорбцията на голимумаб е сходна в мишницата, корема и бедрото, със средна абсолютна бионаличност 51%. Тъй като след подкожно приложение голимумаб показва приблизително линейна дозозависима фармакокинетика, се очаква абсолютната бионаличност на 50 mg или 200 mg голимумаб да е сходна.

Разпределение

При еднократно i.v. приложение средният обем на разпределение е 115 ± 19 ml/kg.

Елиминиране

Системният клирънс на голимумаб е изчислен на $6,9 \pm 2,0$ ml/дневно/kg. Терминалният полуживот е изчислен на приблизително 12 ± 3 дни при здрави доброволци, като сходни стойности са наблюдавани и при пациенти с RA, PsA, AS или UC.

При подкожно приложение на 50 mg голимумаб при пациенти с RA, PsA или AS на всеки 4 седмици серумните концентрации достигат стационарно състояние на седмица 12. При съпътстваща употреба с MTX, лечението с 50 mg голимумаб подкожно на всеки 4 седмици води до средни ($\pm$ стандартно отклонение) най-ниски серумни концентрации в стационарно състояние от приблизително $0,6 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ при пациенти с активен RA независимо от лечението с MTX, приблизително $0,5 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ при пациенти с активен PsA и приблизително $0,8 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ при пациенти с AS. При пациенти с nr-Axial SpA, средните серумни концентрации на голимумаб в стационарно състояние са сходни с тези, наблюдавани при пациенти с AS след подкожно приложение на 50 mg голимумаб на всеки 4 седмици.

Пациентите с RA, PsA или AS, които не са на съпътстващо лечение с MTX, са с приблизително 30% по-ниски от най-ниските концентрации на голимумаб в стационарно състояние от тези, лекувани съпътстващо с голимумаб и MTX. При ограничен брой пациенти с RA, лекувани с

голимумаб, прилаган подкожно за период от 6 месеца, съпътстващата употреба на МТХ намалява клирънса на голимумаб с приблизително 36%. Популационният фармакокинетичен анализ обаче показва, че съпътстващата употреба на NSAID, перорални кортикостероиди или сулфасалазин не повлиява клирънса на голимумаб.

След индукционни дози от 200 mg и 100 mg голимумаб съответно на седмици 0 и 2, и след това на всеки 4 седмици поддържащи дози 50 mg или 100 mg голимумаб подкожно на пациенти с УС, серумните концентрации голимумаб достигат стационарно състояние приблизително 14 седмици след началото на терапията. Лечението с 50 mg или 100 mg голимумаб подкожно на всеки 4 седмици по време на периода на поддържане, води до средни стационарни най-ниски серумни концентрации от съответно приблизително $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ и $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$.

При пациенти с УС, лекувани с 50 mg или 100 mg голимумаб подкожно на всеки 4 седмици, съпътстващата употреба на имуномодулатори не показва съществен ефект върху стационарните най-ниски нива на голимумаб.

Пациентите, развили антитела срещу голимумаб, като цяло са с ниски стойности на най-ниските серумни концентрации на голимумаб в стационарно състояние (вж. точка 5.1).

Линейност

При еднократно интравенозно приложение при пациенти с РА, голимумаб показва приблизително линейна дозозависима фармакокинетика в дозовия интервал от 0,1 до 10,0 mg/kg. След единична подкожна доза в дозовия диапазон от 50 mg до 400 mg при здрави доброволци се наблюдава приблизително пропорционална на дозата фармакокинетика.

Влияние на телесното тегло върху фармакокинетиката

Съществува тенденция към повишаване на клирънса на голимумаб с повишаване на телесното тегло (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Фармакокинетиката на голимумаб е определена при 173 деца с рЛИА на възраст от 2 до 17 години. В проучването при рЛИА, децата получили голимумаб 30 mg/m² (максимално 50 mg) подкожно на всеки 4 седмици, имат медиана на най-ниските концентрации на голимумаб в стационарно състояние, които са сходни при различните възрастови групи, и които са близки до, или малко по-високи в сравнение с тези, наблюдавани при възрастни пациенти с РА, получавали голимумаб 50 mg на всеки 4 седмици.

Популационното фармакокинетично/фармакодинамично моделиране и симулация при деца с рЛИА потвърждава връзката между серумните експозиции на голимумаб и клиничната ефикасност, и подкрепя твърдението, че при схема на прилагане на голимумаб 50 mg на всеки 4 седмици при деца с рЛИА и тегло най-малко 40 kg се постигат експозиции подобни на тези, показани като ефикасни при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, репродуктивна токсичност и токсичност по отношение на развитието.

С голимумаб не са провеждани проучвания за мутагенност, за влияние върху фертилитета при животни и за дългосрочна карциногенност.

В проучване за влиянието върху фертилитета и общата репродуктивна функция при мишки, в което е използвано аналогично антитяло, селективно инхибиращо функционалната активност на мишия TNF α , броят на бременните мишки намалява. Не е известно дали това се дължи на ефект при мъжките и/или женските мишки. При проучване за токсичност по отношение на

развитието при мишки, след приложение на същото аналогично анти тяло, както и при проучване на голимумаб при дългоопашати макаци, няма данни за токсичност при майката, ембриотоксичност или тератогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сорбитол (Е 420)

Хистидин

Хистидинов хидрохлорид монохидрат

Полисорбат 80 (Е433)

Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Предвид липсата на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Simponi може да се съхранява при максимална температура до 25°C, еднократно за период до 30 дни, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност, напечатан върху картонената опаковка. Новият срок на годност трябва да бъде написан върху картонената опаковка (до 30 дни от датата на изваждане от хладилника).

Веднъж след като Simponi е съхраняван при стайна температура, не трябва да се връща отново за съхранение в хладилник. Simponi трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 30 дни при съхранение на стайна температура.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Simponi 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

0,5 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с фиксирана игла (неръждаема стомана) и капаче на иглата (гума, съдържа латекс) в предварително напълнена писалка. Simponi се доставя в опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена писалка и групови опаковки, съдържащи 3 (3 опаковки от 1) предварително напълнени писалки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Simponi се доставя като предварително напълнена писалка за еднократна употреба, наречена SmartJect. Във всяка опаковка има инструкции за употреба, в които подробно е описано как се използва писалката. След изваждане на предварително напълнената писалка от хладилника, преди инжектирането на Simponi трябва да се изчака 30 минути, за да може разтворът да достигне стайна температура. Писалката не трябва да се разклаща.

Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт и може да съдържа малки прозрачни или бели протеинови частици. Това не е необичайно за разтвори, съдържащи протеини. Simponi не трябва да се използва, ако разтворът е с променен цвят, мътен или съдържащ видими чужди частици.

Подробни указания за подготовянето и приложението на Simponi предварително напълнена писалка са дадени в листовката за пациента.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/546/001 1 предварително напълнена писалка
EU/1/09/546/002 3 предварително напълнени писалки

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 1 октомври 2009 г.
Дата на последно подновяване: 19 юни 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Simponi 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка от 1 ml съдържа 100 mg голимумаб* (golimumab).

* Човешко моноклонално антитяло от клас IgG1к, получено от миша хибридомна клетъчна линия по рекомбинантна ДНК-технология.

Помощни вещества с известно действие

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 41 mg сорбитол (E420) на доза от 100 mg.

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,15 mg полисорбат 80 (E433) на доза от 100 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит (RA)

Simponi, в комбинация с метотрексат (MTX), е показан за:

- лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни, когато отговорът на лечението с модифициращи болестта антиревматоидни средства (DMARD), включително и с MTX, не е достатъчен.
- лечение на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които преди това не са лекувани с MTX.

Има данни, че Simponi в комбинация с MTX намалява скоростта на прогресия на ставното увреждане, оценено рентгенографски, и подобрява физическата функция.

За информация относно показанието полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, моля вижте КХП на Simponi 50 mg.

Псориатичен артрит (PsA)

Simponi, самостоятелно или в комбинация с MTX, е показан за лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът на предшестващо лечение с модифициращи болестта DMARD, не е достатъчен. Има данни, че Simponi намалява скоростта на прогресия на периферното ставно увреждане, оценено рентгенографски, при пациенти с полиартикуларни симетрични подтипове на заболяването (вж. точка 5.1) и подобрява телесните функции.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (AS)

Simponi е показан за лечение на тежък активен анкилозиращ спондилит при възрастни, които са имали недостатъчен отговор на конвенционалното лечение.

Нерентгенографски аксиален спондилоартрит (Non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-Axial SpA)

Simponi е показан за лечение при възрастни пациенти с тежък, активен нерентгенографски аксиален спондилоартрит с обективни признаци на възпаление, проявен чрез повишен С-реактивен протеин (CRP) и/или е доказан чрез ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), които са имали недостатъчен отговор или са имали непоносимост към нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Улцерозен колит (UC)

Simponi е показан за лечение на умерен до тежък активен улцерозен колит при възрастни пациенти с неадекватен отговор към стандартна терапия, включваща кортикостероиди и 6-меркаптопурин (6-MP) или азатиоприн (AZA), или които имат непоносимост или медицински противопоказания за тези терапии.

Педиатричен улцерозен колит (paediatric ulcerative colitis, pUC)

Simponi е показан за лечение на умерен до тежък активен улцерозен колит при педиатрични пациенти на възраст 2 и повече години с телесно тегло най-малко 15 kg, които са имали недостатъчен отговор към конвенционална терапия, включваща кортикостероиди и 6-меркаптопурин (6-MP) или азатиоприн (AZA), или които имат непоносимост към или медицински противопоказания за такива терапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на ревматоиден артрит, псориаитичен артрит, анкилозиращ спондилит, нерентгенографски аксиален спондилоартрит или улцерозен колит. На пациентите, лекувани със Simponi, трябва да бъде предоставена карта на пациента.

Дозировка

Ревматоиден артрит

Simponi 50 mg, приложен веднъж месечно, на една и съща дата.

Simponi трябва да се прилага съпътстващо с MTX.

Псориаитичен артрит, анкилозиращ спондилит или нерентгенографски аксиален спондилоартрит

Simponi 50 mg, приложен веднъж месечно, на една и съща дата.

За всички изброени по-горе показания наличните данни говорят, че клиничен отговор обикновено се постига след 12 до 14-седмично лечение (след 3-4 дози). При пациенти без данни за терапевтичен ефект през този период продължаването на лечението трябва да се преоцени.

Пациенти с телесно тегло над 100 kg

За всички изброени по-горе показания при пациенти с RA, PsA, AS или nr-Axial SpA с телесно тегло над 100 kg, при които след 3 до 4 дози не се постигне задоволителен клиничен отговор, може да се обсъди повишаване на дозата на голимумаб до 100 mg веднъж месечно, като се вземе предвид повишеният риск от определени сериозни нежелани реакции при дозата от 100 mg в сравнение с дозата от 50 mg (вж. точка 4.8). При пациенти без данни за терапевтичен ефект след 3 до 4 допълнителни дози от 100 mg продължаването на лечението трябва да се преоцени.

Улцерозен колит при възрастни

Пациенти с телесно тегло под 80 kg

Simponi се прилага като начална доза от 200 mg, последвана от 100 mg през втората седмица. При пациенти със задоволителен отговор трябва да се прилагат 50 mg на седмица 6 и след това на всеки 4 седмици. Пациентите с незадоволителен отговор може да се повлияят положително от продължаване на лечението със 100 mg на седмица 6 и след това на всеки 4 седмици (вж. точка 5.1).

Пациенти с телесно тегло 80 kg и повече

Simponi се прилага като начална доза от 200 mg, последвана от 100 mg през втората седмица, а след това 100 mg на всеки 4 седмици (вж. точка 5.1).

По време на поддържащото лечение дозата на кортикостероидите може да се намали постепенно съгласно ръководствата в клиничната практика.

Според наличните данни, клиничен отговор се постига 12-14 седмици след започване на лечението (след 4 дози). При пациенти, при които през този период няма данни за терапевтична полза, трябва да се обмисли продължаване на лечението.

Педиатричен улцерозен колит (pUC)

Препоръчителната доза Simponi при пациенти на възраст от 2 до 17 години с улцерозен колит се основава на телесното тегло (Таблица 1). Simponi се прилага чрез подкожна инжекция.

Таблица 1: Доза Simponi при педиатрични пациенти с улцерозен колит

Тегло на пациента	Индукционна доза	Поддържаща доза, започваща на Седмица 6	Незадължително намаление на поддържащата доза*
≥80 kg	• 200 mg на седмица 0 и • 100 mg на седмица 2	• 100 mg на всеки четири седмици	Неприложимо
≥40 kg до <80 kg	• 200 mg на седмица 0 и • 100 mg на седмица 2	• 100 mg на всеки четири седмици	• 50 mg на всеки четири седмици
≥15 kg до <40 kg	• 100 mg нав седмица 0 и • 50 mg нав седмица 2	• 50 mg на всеки четири седмици	• 25 mg на всеки четири седмици

* Лекарят може да помисли за намаляване на поддържащата доза при пациенти в ремисия на или след седмица 54.

За дозировката и приложението на 25 mg голимумаб вижте точка 4.2 от КХП на 45 mg/0,45 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

За дозировката и приложението на 50 mg голимумаб вижте точка 4.2 от КХП на 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Наличните данни предполагат, че клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 12 до 14 седмици от лечението (след 4 дози). Продължаването на терапията трябва да се преразгледа при деца, които не показват данни за терапевтична полза в рамките на този период.

Пропуснатата доза

Ако пациентът забрави да си инжектира Simponi на планираната дата, той трябва да си инжектира пропуснатата доза веднага щом си спомни за това. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не си инжектират двойна доза, за да компенсират пропуснатата.

Следващата доза трябва да бъде приложена според дадените по-долу препоръки:

- Ако от определения момент за инжектиране на дозата са минали по-малко от 2 седмици, пациентът трябва да си инжектира пропуснатата доза и да продължи по първоначалната схема на приложение.

- Ако от определения момент за инжектиране на дозата са минали повече от 2 седмици, пациентът трябва да си инжектира пропуснатата доза и да премине към нова схема на приложение, започваща от момента на инжектиране на пропуснатата доза.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не се налага корекция на дозата при хора в старческа възраст.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Simponi не е изпитван при тези популации пациенти. Не могат да се дадат препоръки за дозирането.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Simponi при пациенти на възраст под 18 години за показания, различни от rIA и rUC, не са установени. Липсват данни. Няма съответна употреба на Simponi при деца на възраст под 2 години с rIA или rUC.

Начин на приложение

Simponi е за подкожно приложение. След съответно обучение в техниката на подкожно инжектиране, пациентите могат да се самоинжектират, ако техният лекар прецени за подходящо, с последващо медицинско наблюдение, ако е необходимо. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да инжектират назначеното количество Simponi съгласно подробните инструкции за приложение, дадени в листовката за пациента. Ако се налага да се приложат няколко инжекции, те трябва да се правят на различни места по тялото. Всяка предварително напълнена спринцовка е предназначена за еднократно приложение на един пациенти и трябва да се изхвърли веднага след употреба.

За инструкции за приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активна туберкулоза (ТВ) или друга тежка инфекция като сепсис, както и опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

Умерено тежка или тежка сърдечна недостатъчност (клас III/IV по NYHA) (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на прилагания продукт трябва да бъдат ясно записани.

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за развитие на инфекции, включително и туберкулоза – преди, по време на и след края на лечението с голимумаб. Предвид това, че елиминирането на голимумаб може да продължи до 5 месеца, проследяването трябва да продължи и през този период. При пациенти, развили тежка инфекция или сепсис, лечението с голимумаб не трябва да продължава (вж. точка 4.3).

Голимумаб не трябва да се прилага при пациенти с клинично значима активна инфекция.

Когато се обсъжда приложението на голимумаб при пациенти с хронична инфекция или анамнеза за рецидивирани инфекции, трябва да се подхожда с повишено внимание.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани за потенциалните рискови фактори за инфектиране и да ги избягват.

Пациентите, приемащи TNF блокери, са по-податливи към развитие на тежки инфекции. При пациенти, лекувани с голимумаб, се съобщава за бактериални (включително сепсис и пневмония), микобактериални (включително ТВ), инвазивни гъбични и опортюнистични инфекции, включително и с летален изход. Някои от тежките инфекции са докладвани при пациенти на съпътстващо имunosупресивно лечение, което, в допълнение към сегашното им заболяване, ги предразполага към развитие на инфекции. Пациентите, развили нова инфекция по време на лечение с голимумаб, трябва да бъдат внимателно проследявани и да бъдат подложени на цялостна диагностична оценка. При пациентите, развили нова сериозна инфекция или сепсис, приложението на голимумаб трябва да бъде прекратено и да се проведе подходящо противомикробно или противогъбично лечение, докато инфекцията не бъде овладяна.

При пациенти, живели или пътували в райони, където инвазивните гъбични инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза са ендемични, ползите и рисковете от лечението с голимумаб трябва внимателно да се обсъдят, преди да се назначи лечение с голимумаб. Ако при рискови пациенти, лекувани с голимумаб, се развие сериозно системно заболяване, трябва да се подозира инвазивна гъбична инфекция. Ако е възможно, диагнозата и приложението на емпирична противогъбична терапия при тези пациенти трябва да се направи след консултация с лекар с опит в лечението на пациенти с инвазивни гъбични инфекции.

Туберкулоза

Има съобщения за развитие на туберкулоза при пациенти, получаващи голимумаб. Трябва да се отбележи, че в повечето от тези съобщения става въпрос за извънбелодробна туберкулоза, изявяваща се както като локализирано, така и като дисеминирано заболяване.

Преди започване на лечението с голимумаб, всички пациенти трябва да бъдат оценени както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулоза. Оценката трябва да включва обстойна медицинска анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможен предшестваш контакт с туберкулоза и минало и/или настоящо имunosупресивно лечение. Трябва да се извършат съответните тестове за скрининг, т.е. кожен туберкулинов тест или кръвни изследвания и рентгенография на гръден кош, на всички пациенти (може да са в сила местни изисквания). Препоръчва се резултатите от тези изследвания да се запишат в картата на пациента. Напомня се на предписващите лекари за риск от фалшивоотрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако бъде диагностицирана активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с голимумаб (вж. точка 4.3).

При съмнение за латентна туберкулоза, трябва да се направи консултация с лекар с опит в лечението на туберкулоза. При всички описани по-долу случаи трябва внимателно да се прецени съотношението полза/риск на лечението с голимумаб.

Ако бъде диагностицирана неактивна („латентна“) туберкулоза, преди започване на лечението с голимумаб трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства в съответствие с местните изисквания.

При пациенти, които имат няколко рискови фактора за туберкулоза или значими рискови фактори и отрицателно изследване за латентна туберкулоза, трябва да се обсъди провеждане на лечение с противотуберкулозни средства преди започване на лечението с голимумаб. Назначаването на туберкулостатично лечение, преди да се започне приложение на голимумаб, трябва да се обсъди и при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не е сигурно, че е провеждано адекватно лечение с противотуберкулозни средства.

При пациенти, лекувани с голимумаб, са възникнали случаи на активна туберкулоза по време на и след лечение за латентна туберкулоза. Пациентите, приемащи голимумаб, трябва стриктно да се проследяват за признаци и симптоми на активна туберкулоза, включително пациентите,

които са имали отрицателно изследване за латентна туберкулоза, пациенти, които са на лечение за латентна туберкулоза и пациенти, които са били лекувани за туберкулозна инфекция.

Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако по време на или след лечение с голимумабсе появят признаци/симптоми, които предполагат наличие на туберкулоза (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет).

Реактивация на вируса на хепатит В

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, включително голимумаб, които са хронични носители на вируса на хепатит В (т.е. са HBsAg-положителни), е наблюдавано реактивиране на вируса. Някои от случаите са били с летален изход.

Пациентите трябва да бъдат изследвани за HBV инфекция преди започване на лечение с голимумаб. При пациенти, които са позитивни за HBV инфекция, се препоръчва консултация с лекар, който има опит в лечението на хепатит В.

По време на лечението и няколко месеца след края му носителите на HBV, при които се налага лечение с голимумаб, трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция. Няма достатъчно данни за съпътстващо лечение на носителите на HBV с TNF-антагонист и противовирусен препарат с цел предотвратяване на реактивацията на HBV. При пациенти, при които вирусът на хепатит В се реактивира, лечението с голимумаб трябва да се спре и да се започне ефикасно противовирусно лечение с подходящо поддържащо лечение.

Злокачествени и лимфопрролиферативни заболявания

Не е известна потенциалната роля на лечението с TNF блокери за развитието на злокачествени заболявания. Въз основа на наличните данни към настоящия момент не се изключва евентуален риск за развитие на лимфоми, левкемия или други злокачествени заболявания при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. Трябва да се подхожда с повишено внимание при започване на лечение с TNF блокери при пациенти с анамнеза за злокачествено заболяване или при продължаване на лечение с TNF блокери при пациенти, развили злокачествено заболяване.

Злокачествени заболявания при педиатрични пациенти

В постмаркетингови условия има съобщения за злокачествени заболявания, някои с фатален изход, при деца, юноши и млади хора (до 22-годишна възраст), лекувани с TNF-блокери (начало на лечението $\leq$ 18-годишна възраст). Приблизително половината от тези случаи са лимфоми. Другите случаи обхващат различни злокачествени заболявания, включително редки заболявания, обикновено свързвани с имunosупресия. При деца и юноши, лекувани с TNF-блокери, не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания.

Лимфом и левкемия

В контролираните етапи на клиничните изпитвания на всички TNF блокери, включително Simponi, при пациентите на лечение с TNF-антагонист са наблюдавани повече случаи на развитие на лимфом в сравнение с пациентите от контролните групи. В клиничните изпитвания на голимумаб фаза IIb и III при пациенти с RA, PsA и AS честотата на развитие на лимфом при пациентите, лекувани с голимумаб, е по-висока от средната за общата популация. Съобщени са случаи на левкемия при пациенти, лекувани с голимумаб. При пациенти с ревматоиден артрит с голяма давност и висока активност на възпалителното заболяване съществува повишен риск от поява на лимфом и левкемия, което усложнява оценката на риска.

При пациенти, лекувани с други TNF-блокери са съобщавани редки случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (HSTCL) в постмаркетинговия период (вж. точка 4.8). Този рядък тип Т-клетъчен лимфом е с много агресивен ход на заболяването и обикновено завършва летално. Повечето от случаите са възникнали при юноши и мъже в млада възраст, като почти всички са били на съпътстващо лечение с азатиоприн (AZA) или 6-меркаптопурин (6-MP) за възпалително заболяване на червата. Потенциалният риск при комбиниране на AZA или 6-MP с голимумаб трябва внимателно да се обмисли. Рискът за развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с TNF-блокери, не може да се изключи.

Злокачествени заболявания, различни от лимфом

В контролираните етапи на клиничните изпитвания на Simponi фаза IIb и III при пациенти с RA, PsA, AS и UC честотата на злокачествените заболявания, различни от лимфом (с изключение на немеланомен кожен рак), е сходна между пациентите на лечение с голимумаб и тези от контролните групи.

Дисплазия/карцином на дебелото черво

Не е известно дали лечението с голимумаб повлиява риска за развитие на дисплазия или карцином на дебелото черво. На всички пациенти с улцерозен колит, които са с повишен риск за дисплазия или карцином на дебелото черво (напр. пациенти с дългогодишен улцерозен колит или първичен склерозиращ холангит) или които имат анамнеза за дисплазия или карцином на дебелото черво, трябва редовно да се прави скрининг за дисплазия преди терапията и в хода на заболяването. Този преглед трябва да включва колоноскопия и биопсия съгласно националните ръководства. При пациенти с новодиагностицирана дисплазия, лекувани с голимумаб, рисковете и ползите за отделните пациенти трябва внимателно да се преценят и да се обмисли дали да се продължи терапията.

В експлораторно клинично изпитване за оценка на приложението на голимумаб при пациенти с тежка персистираща астма са докладвани повече съобщения за злокачествени новообразувания при пациентите, лекувани с голимумаб, в сравнение с пациентите от контролните групи (вж. точка 4.8). Значимостта на тези резултати не е известна.

В експлораторно клинично изпитване за оценка на друг TNF-антагонист – инфликсимаб, при пациенти с умерено тежка до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), са докладвани повече съобщения за злокачествени заболявания, предимно на белия дроб или главата и шията, при пациентите, лекувани с инфликсимаб, в сравнение с пациентите от контролните групи. Всички пациенти са били тежки пушачи. Следователно трябва да се подхожда с повишено внимание при приложение на който и да е TNF-антагонист при пациенти с ХОББ, както и при пациенти с повишен риск от развитие на злокачествено заболяване поради тютюнопушене.

Рак на кожата

При пациенти, лекувани с TNF-блокиращи средства, включително голимумаб, се съобщава за меланом и Merkel-клетъчен карцином (вж. точка 4.8). Препоръчват се периодични дерматологични прегледи, особено при пациенти с рискови фактори за рак на кожата.

Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН)

Съобщени са случаи на влошаване на застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) и поява на ЗСН при TNF блокери, включително и голимумаб. Някои от случаите са с летален изход. В клинично изпитване на друг TNF-антагонист са наблюдавани влошаване на съществуваща застойна сърдечна недостатъчност и повишена смъртност в резултат на ЗСН. Голимумаб не е проучван при пациенти със ЗСН. Голимумаб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с лека сърдечна недостатъчност (клас I/II по NYHA). Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани и при поява или прогресиране на симптомите на сърдечна недостатъчност приложението на голимумаб трябва да бъде прекратено (вж. точка 4.3).

Неврологични събития

Приложението на TNF-антагонист, включително и голимумаб, е свързано със случаи на поява или екзацербация на симптомите и/или рентгенологичните данни за демиелинизиращи процеси на централната нервна система, включително множествена склероза и периферни демиелинизиращи нарушения. При пациенти с предшестващо или новопоявило се демиелинизиращо нарушение трябва внимателно да се прецени съотношението риск/полза от лечението с TNF-антагонист, преди да се започне лечение с голимумаб. Трябва да се обсъди прекратяване на лечението с голимумаб, ако възникнат тези нарушения (вж. точка 4.8).

Операции

Опитът по отношение на безопасността на голимумаб скоро след хирургични интервенции, включително и артропластика, е ограничен. Ако се планира хирургична интервенция, трябва да се вземе предвид дългият полуживот на лекарствения продукт. Пациент, при когото се налага хирургична интервенция по време на лечението с голимумаб, трябва да бъде внимателно проследяван за развитие на инфекции, като при нужда трябва да се вземат съответните мерки.

Имуносупресия

Тъй като TNF е медиатор на възпалението и повлиява клетъчния имунен отговор, съществува вероятност TNF-антагонистите, включително и голимумаб, да засягат защитата срещу инфекции и развитие на злокачествени новообразувания.

Автоимунни процеси

Относителният дефицит на TNF α , причинен от лечението с TNF-антагонист, може да доведе до отключването на автоимунни процеси. Ако след приложение на голимумаб се развият симптоми, характерни за лупус-подобен синдром, и антителата срещу двойноверижната ДНК се позитивират, лечението с голимумаб трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

Има съобщения за случаи на панцитопения, левкопения, неутропения, агранулоцитоза, апластична анемия и тромбоцитопения при пациенти, получаващи TNF блокери, включително голимумаб. Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако развият признаци и симптоми, които предполагат наличие на кръвна дискразия (напр. персистиращ фебрилитет, кръвонасядания, кръвене, бледност). При пациенти с установени хематологични аномалии трябва да се обсъди прекратяване на лечението с голимумаб.

Съпътстващо приложение на TNF-антагонисти и анакинра

При клинични проучвания са наблюдавани сериозни инфекции и неутропения при съпътстващо приложение на анакинра и друг TNF блокер, етанерцепт, без допълнителна клинична полза. Поради характера на нежеланите реакции, наблюдавани при тази комбинирана терапия, сходни прояви на токсичност може да се проявят и в резултат на комбинацията от анакинра и друг TNF блокер. Комбинирането на голимумаб и анакинра не се препоръчва.

Съпътстващо приложение на TNF-антагонисти и абатацепт

В клинични проучвания съпътстващото приложение на TNF-антагонисти и абатацепт е било свързано с повишен риск от развитие на инфекции в сравнение с лечението само с TNF-антагонист, включително и сериозни инфекции, без съвместното им приложение да носи клинична полза. Комбинирането на голимумаб и абатацепт не се препоръчва.

Съпътстващо приложение с други биологични лекарствени продукти

Няма достатъчно информация по отношение на съпътстващата употреба на голимумаб с други биологични лекарствени продукти, използвани за лечение на същите заболявания, за които се използва голимумаб. Съпътстващата употреба на голимумаб с тези биологични продукти не се препоръчва поради възможността за повишаване на риска от инфекция и други потенциални фармакологични взаимодействия.

Преминаване от един вид биологичен DMARD към друг

Необходимо е повишено внимание и пациентите трябва да продължат да бъдат проследявани при преминаване от един биологичен лекарствен продукт към друг, тъй като припокриването на биологична активност може допълнително да повиши риска от нежелани реакции, включително инфекция.

Ваксинации/терапевтични инфекциозни агенти

На пациентите, лекувани с голимумаб, могат да се правят ваксини, с изключение на живи ваксини (вж. точки 4.5 и 4.6). Данните за отговора при ваксиниране с живи ваксини или за вторично предаване на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, които са на лечение с анти-

TNF продукти, са ограничени. Употребата на живи ваксини може да доведе до клинични инфекции, включително дисеминирани инфекции.

Друга употреба на терапевтични инфекциозни агенти като живи атенюирани бактерии (напр. вливане на BCG в пикочния мехур при лечение на рак) може да доведе до клинични инфекции, включително дисеминирани инфекции. Препоръчва се да не се прилагат терапевтични инфекциозни агенти съпътстващо с голимумаб.

Алергични реакции

При постмаркетинговия опит са съобщени сериозни системни реакции на свръхчувствителност (включително анафилактична реакция) след приложение на голимумаб. Някои от тези реакции са настъпили след първото приложение на голимумаб. Ако се развие анафилактична или друга сериозна алергична реакция, приложението на голимумаб трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.

Свръхчувствителност към латекс

Капачето на иглата в предварително напълнената писалка или предварително напълнената спринцовка е направено от естествен сух каучук, съдържащ латекс, и е възможно да предизвика алергични реакции при пациенти, свръхчувствителни към латекс.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

В клинични проучвания фаза III за лечение на RA, PsA, AS и UC като цяло не са забелязани разлики по отношение на нежеланите лекарствени реакции (НЛР), сериозните нежелани лекарствени реакции (СНЛР) и сериозните инфекции при пациенти на 65 или повече години, лекувани с голимумаб, и по-млади пациенти. Все пак, при лечение на хора в старческа възраст трябва да се подхожда с повишено внимание, особено по отношение на появата на инфекции. В проучването за nr-Axial SpA не са включени пациенти на възраст 45 или повече години.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не са провеждани специални проучвания на голимумаб при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. При пациенти с нарушена чернодробна функция голимумаб трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Ваксинации

Ако е възможно, се препоръчва преди започването на терапията с голимумаб педиатричните пациенти да бъдат имунизирани съгласно актуалните указания за имунизация (вж. „Ваксинации/терапевтични инфекциозни средства“ по-горе).

Помощни вещества с известно действие

Сорбитол

Simponi съдържа сорбитол (E420). При пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, трябва да се вземе предвид допълнителният ефект от съпътстващото приложение на продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза) и хранителния прием на сорбитол (или фруктоза) (вж. точка 2).

Полисорбат 80

Simponi съдържа 0,15 mg полисорбат 80 (E433) във всяка предварително напълнена спринцовка. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции (вж. точка 2).

Риск за лекарствени грешки

Simponi е разрешен за употреба за подкожно приложение в количества на активното вещество в дозова единица 50 mg и 100 mg. Важно е да се използва правилното количество активно вещество в дозова единица, за да бъде приложена правилната доза, както е посочено в „Дозировка“ (вж. точка 4.2). Необходимо е повишено внимание, за да се достави правилното

количество активно вещество, и да се гарантира, че няма субдозирание или свръхдозирание при пациентите.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Съпътстващо приложение с други биологични лекарствени продукти

Комбинирането на голимумаб с други биологични лекарствени продукти, използвани за лечение на същите заболявания, за които се използва и голимумаб, включително анакинра и абатацепт не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Живи ваксини/терапевтични инфекциозни агенти

По време на лечението с голимумаб не трябва да се прилагат живи ваксини (вж. точки 4.4 и 4.6).

Терапевтични инфекциозни агенти не трябва да се прилагат съпътстващо с голимумаб (вж. точка 4.4).

Метотрексат

Независимо от това, че съпътстващото приложение с MTX води до по-високи концентрации на голимумаб в стационарно състояние при пациенти с RA, PsA или AS, данните не говорят за необходимост от корекция на дозата нито на голимумаб, нито на MTX (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция за предпазване от бременност и да продължат да я използват поне 6 месеца след последното приложение на голимумаб.

Бременност

Има проспективно събрани данни за умерен брой (приблизително 400) бременности с експозиция на голимумаб, които са довели до живи раждания с известни резултати, включително 220 бременности с експозиция през първия триместър. В популационно проучване от Северна Европа, включващо 131 бременности (и 134 кърмачета) са наблюдавани 6/134 (4,5%) събития на сериозни вродени аномалии след експозиция *in utero* на Simponi спрямо 599/10 823 (5,5%) събития след системна небиологична терапия, в сравнение с 4,6% в общата популация на проучването. Съотношенията на шансовете, коригирани за смущаващи фактори, са съответно OR 0,79 (95% CI 0,35-1,81) за Simponi спрямо системна небиологична терапия и OR 0,95 (95% CI 0,42-2,16) за Simponi спрямо общата популация.

Тъй като голимумаб инхибира TNF, приложението му по време на бременността може да засегне нормалния имунен отговор на новороденото. Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие и раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Наличният клиничен опит е ограничен. Голимумаб трябва да се използва по време на бременност само ако лечението е наистина наложително.

Голимумаб преминава през плацентата. След лечение с TNF-блокиращо моноклонално анти тяло по време на бременността, анти тялото се установява до 6 месеца в серума на кърмачета, родени от лекуваните жени. В резултат на това тези кърмачета може да са с повишен риск от развитие на инфекция. Не се препоръчва приложение на живи ваксини при кърмачета с експозиция на голимумаб *in utero*, 6 месеца след последната инжекция с голимумаб на майката по време на бременността (вж. точки 4.4 и 4.5).

Кърмене

Не е известно дали голимумаб се екскретира в кърмата или се резорбира системно след поглъщане. При маймуни е доказано, че голимумаб преминава в кърмата и понеже човешките имуноглобулини се екскретират в кърмата, жените не трябва да кърмят по време на лечението с голимумаб и поне 6 месеца след края му.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания с голимумаб върху фертилитета при животни. Проучване на фертилитета при мишки, с използване на аналогично анти тяло, което избирателно инхибира функционалната активност на мишия TNF α , не показва значими ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Simponi повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това след приложение на Simponi може да се появи замаяване (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

През контролирания период на основните изпитвания за RA, PsA, AS, nr-Axial SpA и UC инфекция на горните дихателни пътища е била най-честата нежелана реакция (НР), която се съобщава при 12,6% от пациентите, лекувани с голимумаб в сравнение с 11,0% при контролните пациенти. Най-сериозните НР, съобщени за голимумаб, включват сериозни инфекции (включително сепсис, пневмония, ТВ, инвазивни гъбични и опортюнистични инфекции), демиелинизиращи нарушения, реактивация на HBV, ЗСН, автоимунни процеси (лупус-подобен синдром), хематологични реакции, сериозна системна свръхчувствителност (включително анафилактична реакция), васкулит, лимфом и левкемия (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

НР, наблюдавани в клинични изпитвания и съобщени при постмаркетинговата употреба на голимумаб в света, са описани в Таблица 2. В рамките на системо-органните класове НР са изброени по честота според следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2
Табличен списък на НР

Инфекции и инфестации	
Много чести:	Инфекция на горните дихателни пътища (назофарингит, фарингит, ларингит и ринит)
Чести:	Бактериални инфекции (като целулит), инфекция на долните дихателни пътища (като пневмония), вирусни инфекции (като грип и херпес), бронхит, синусит, повърхностни гъбични инфекции, абсцес
Нечести:	Сепсис, включително септичен шок, пиелонефрит
Редки:	Туберкулоза, опортюнистични инфекции (като например инвазивни гъбични инфекции [хистоплазмоза, кокцидиомикоза, пневмоцистоза], бактериална, атипична микобактериална и протозойна инфекция), реактивация на вируса на хепатит В, бактериален артрит, инфекциозен бурсит

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени	Нечести: Неоплазми (като рак на кожата, сквамозноклетъчен карцином и меланоцитен невус) Редки: Лимфом, левкемия, меланом, Merkel-клетъчен карцином С неизвестна честота: Хепатолиенален Т-клетъчен лимфом*, сарком на Kaposi
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести: Левкопения (включително неутропения), анемия Нечести: Тромбоцитопения, панцитопения Редки: Апластична анемия, агранулоцитоза
Нарушения на имунната система	Чести: Алергични реакции (bronхоспазъм, свръхчувствителност, уртикария), позитивиране на автоантитела Редки: Сериозни системни реакции на свръхчувствителност (включително анафилактична реакция), васкулит (системен), саркоидоза
Нарушения на ендокринната система	Нечести: Тироидни нарушения (като хипотиреозидизъм, хипертиреозидизъм и струма)
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести: Повишаване на нивата на кръвната захар, повишаване на нивата на липидите
Психични нарушения	Чести: Депресия, безсъние
Нарушения на нервната система	Чести: Замайване, главоболие, парестезия Нечести: Нарушено равновесие Редки: Демиелинизиращи нарушения (централни или периферни), дисгеузия
Нарушения на очите	Нечести: Нарушения на зрението (като замъглено зрение и намалена зрителна острота), конюнктивит, алергия на очите (като сърбеж в очите и дразнене)
Сърдечни нарушения	Нечести: Аритмия, исхемични коронарни нарушения Редки: Застойна сърдечна недостатъчност (новопоявила се или влошаване на вече съществуваща)
Съдови нарушения	Чести: Артериална хипертония Нечести: Тромбоза (като дълбока венозна тромбоза или тромбоза на аортата), зачервяване на лицето Редки: Феномен на Raynaud
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести: Астма и свързани с астмата симптоми (като хриптене и бронхиална хиперактивност) Нечести: Интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	Чести: Диспепсия, гастроинтестинална и абдоминална болка, гадене, стомашно-чревни възпалителни нарушения (като гастрит и колит), стоматит Нечести: Констипация, гастроезофагеална рефлуксна болест

Хепатобилиарни нарушения	Чести: Повишаване на аланин аминотрансферазата, повишаване на аспартат аминотрансферазата Нечести: Холелитиаза, чернодробни нарушения
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: Пруритус, обрив, алопеция, дерматит Нечести: Булозни кожни реакции, псориазис (новопоявил се или влошаване на вече съществуващ псориазис, палмарен/плантарен и пустулозен), уртикария Редки: Лихеноидни реакции, ексофолиация на кожата, васкулит (кожен) С неизвестна честота: Влошаване на симптомите на дерматомиозит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Редки: Лупус-подобен синдром
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Редки: Нарушения на пикочния мехур, бъбречни нарушения
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести: Нарушения на гърдите, менструални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести: Пирексия, астения, реакция на мястото на инжектиране (като еритем на мястото на инжектиране, уртикария, индурация, болка, кръвонасядане, пруритус, дразнене, и парестезия), дискомфорт в областта на гръдния кош Редки: Забавено зарастване на рани
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести: Фрактури на костите

* Наблюдавани при други TNF блокери.

В тази точка, медианата на периода на проследяване (приблизително 4 години) като цяло е представена за всяко приложение на голимумаб. Когато приложението на голимумаб е описано спрямо дозата, медианата на периода на проследяване се променя (приблизително 2 години при доза от 50 mg, приблизително 3 години при доза от 100 mg), като пациентите може да са преминали от една доза към друга.

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

През контролирания период на основните изпитвания, се наблюдава инфекция на горните дихателни пътища като най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция при 12,6% от лекуваните с голимумаб пациенти (честота на 100 човекогодини: 60,8; 95% CI: 55,0, 67,1), в сравнение с 11,0% при контролните пациенти (честота на 100 човекогодини: 54,5; 95% CI: 46,1, 64,0). В контролирани и неконтролирани етапи на проучванията, с медиана на проследяване приблизително 4 години, честотата на инфекции на горните дихателни пътища на 100 човекогодини е била 34,9 случая; 95% CI: 33,8; 36,0 за лекуваните с голимумаб пациенти.

През контролирания период на основните изпитвания са наблюдавани инфекции при 23,0% от лекуваните с голимумаб пациенти (честота на 100 човекогодини: 132,0; 95% CI: 123,3, 141,1), в сравнение с 20,2% при контролните пациенти (честота на 100 човекогодини: 122,3; 95%

CI: 109,5, 136,2). В контролирани и неконтролирани етапи на изпитванията, с медиана на проследяване приблизително 4 години, честотата на инфекции на 100 човекогодини е била 81,1 събития; 95% CI: 79,5; 82,8 за лекуваните с голимумаб пациенти.

През контролирания период на изпитванията за RA, PsA, AS и nr-Axial SpA са наблюдавани сериозни инфекции при 1,2% от лекуваните с голимумаб пациенти и 1,2% от пациентите в контролната група. Честотата на сериозните инфекции на 100 човекогодини при проследяване в контролирания период на изпитванията за RA, PsA, AS и nr-Axial SpA е била 7,3; 95% CI: 4,6, 11,1 за групата на голимумаб от 100 mg, 2,9; 95% CI 1,2, 6,0 за групата на голимумаб от 50 mg и 3,6; 95%CI: 1,5, 7,0 за плацебо групата. През контролирания период на изпитвания на индукционно лечение с голимумаб при UC, сериозни инфекции са наблюдавани при 0,8% от пациентите, лекувани с голимумаб, в сравнение с 1,5% от пациентите в контролната група. Сериозните инфекции, наблюдавани при пациентите, лекувани с голимумаб, включват туберкулоза, бактериални инфекции, включително сепсис и пневмония, инвазивни гъбични инфекции и други опортюнистични инфекции. Някои от тези инфекции са били с летален изход. В контролираните и неконтролираните етапи на основните изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, е наблюдавана по-висока честота на сериозни инфекции, включително опортюнистични инфекции и ТВ при пациенти, получавали 100 mg голимумаб, в сравнение с пациенти, получавали 50 mg голимумаб. Честотата на всички сериозни инфекции на 100 човекогодини е била 4,1; 95% CI: 3,6; 4,5, при пациентите, получавали 100 mg голимумаб и 2,5; 95% CI: 2,0; 3,1 при пациентите, получавали 50 mg голимумаб.

Злокачествени заболявания

Лимфом

По време на основните изпитвания честотата на развитие на лимфом при лекуваните с голимумаб пациенти е по-висока от очакваната в общата популация. В контролираните и неконтролираните етапи на тези изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, е наблюдавана по-висока честота на лимфом при пациентите, получавали 100 mg голимумаб, в сравнение с пациентите, получавали 50 mg голимумаб. Лимфом е диагностициран при 11 участници (1 в терапевтичните групи на 50 mg голимумаб и 10 в терапевтичните групи на 100 mg голимумаб), с честота (95% CI) на 100 човекогодини за периода на проследяване при 0,03 (0,00; 0,15) и 0,13 (0,06; 0,24) случая, съответно при голимумаб 50 mg и 100 mg, и 0,00 (0,00, 0,57) случая при плацебо. По-голяма част от случаите на развитие на лимфом са възникнали при проучването GO-AFTER, което включва пациенти с предходна експозиция на TNF-антагонисти, които са имали по-голяма продължителност и рефрактерност на заболяването (вж. точка 4.4).

Злокачествени заболявания, различни от лимфом

В контролираните периоди на основните изпитвания, както и по време на приблизително 4-годишното проследяване, честотата на различните от лимфом злокачествени заболявания (с изключение на немеланомния кожен рак) е сходна в групите на лечение с голимумаб и контролните групи. По време на приблизително 4-годишното проследяване честотата на различните от лимфом злокачествени заболявания (с изключение на немеланомния кожен рак) е сходна с тази в общата популация.

По време на контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, немеланомен рак на кожата е диагностициран при 5 от участниците, приемали плацебо, 10 от приемалите голимумаб 50 mg и 31 от приемалите голимумаб 100 mg при честота (95% CI) на 100 човекогодини за периода на проследяване 0,36 (0,26; 0,49) общо при голимумаб и 0,87 (0,28; 2,04) при плацебо.

По време на контролирания и неконтролирания период на основните изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, злокачествени заболявания с изключение на меланом, немеланомен кожен рак и лимфом са диагностицирани при 5-ма участници, приемали плацебо, 21 от приемалите голимумаб 50 mg и 34 от приемалите голимумаб 100 mg при честота (95% CI) на 100 човекогодини за периода на проследяване 0,48 (0,36; 0,62) общо за голимумаб и 0,87 (0,28; 2,04) за плацебо (вж. точка 4.4).

Съобщения от клинични изпитвания за лечение на астма

В експлораторно клинично проучване пациенти с тежка персистираща астма са получили натоварваща доза голимумаб (150% от определената терапевтична доза) подкожно на седмица 0, след което са лекувани с голимумаб 200 mg, голимумаб 100 mg или голимумаб 50 mg подкожно на всеки 4 седмици до седмица 52. При пациентите на лечение с голимумаб ($n = 230$) са съобщени осем злокачествени заболявания и нито едно при пациентите на плацебо ($n = 79$). Съобщение за лимфом има при 1 пациент, за немеланомен рак на кожата при 2-ма пациенти и за други злокачествени заболявания при 5 пациенти. Няма превалиране на определен вид злокачествено заболяване.

По време на плацебо-контролираната част на проучването честотата на поява (95% CI) на всички злокачествени заболявания на 100 човекогодини проследяване на пациентите, лекувани с голимумаб, е била 3,19 (1,38; 6,28). В това проучване честотата на поява (95% CI) на 100 човекогодини проследяване при пациентите, лекувани с голимумаб, е била 0,40 (0,01, 2,20) за лимфом, 0,79 (0,10, 2,86) за немеланомен кожен рак и 1,99 (0,64, 4,63) за други злокачествени заболявания. При участниците на плацебо честотата на поява (95% CI) на тези злокачествени заболявания на 100 човекогодини е била 0,00 (0,00, 2,94). Значимостта на тези резултати не е известна.

Неврологични събития

В контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, е наблюдавана по-висока честота на демиелинизация при пациентите, получавали голимумаб 100 mg, в сравнение с пациентите, получавали голимумаб 50 mg (вж. точка 4.4).

Повишаване на чернодробните ензими

В контролирания период на основните изпитвания за RA и PsA се появяват леки повишения на АЛАТ (> 1 и < 3 x горната граница на нормата (ULN)), със сходни честоти в групите на голимумаб и контролните групи в изпитванията за лечение на RA и PsA (22,1% до 27,4% от пациентите); като в изпитванията за лечение на AS и nr-Axial SpA при повече пациенти, лекувани с голимумаб, се е появило леко повишаване на АЛАТ (26,9%), отколкото при контролните пациенти (10,6%). По време на контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания за лечение на RA и PsA, с медиана на проследяване приблизително 5 години, честотата на леките повишавания на АЛАТ в изпитванията за лечение на RA и PsA е сходна при лекуваните с голимумаб пациенти и контролните пациенти. В контролирания период на основните изпитвания на индукционно лечение с голимумаб при UC са възникнали леки повишения на АЛАТ (> 1 и < 3 x ULN) в сходни съотношения при лекуваните с голимумаб и контролните пациенти (съответно 8,0% до 6,9%). В контролираните и неконтролираните периоди на основни изпитвания за UC с медиана на проследяване приблизително 2 години процентът на пациентите с леки повишения на АЛАТ е 24,7% при пациенти, приемащи голимумаб по време на етапа на поддържаща терапия от проучването при UC.

В контролирания период на основни изпитвания за лечение на RA и AS повишаванията на АЛАТ ≥ 5 x ULN не са чести, като те са наблюдавани по-често при пациентите, лекувани с голимумаб (0,4% до 0,9%), отколкото при контролните пациенти (0,0%). Такава тенденция не се наблюдава при пациентите с псориатичен артрит. По време на контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания, с медиана на проследяване 5 години, честотата на повишаване на АЛАТ ≥ 5 x ULN е сходна при лекуваните с голимумаб пациенти и при контролните пациенти. Като цяло тези повишавания са асимптомни и стойностите се понижават или се нормализират и при отпаднали от изпитването пациенти, и при такива, които продължават да участват, както и при корекция на приема на други лекарствени продукти. Няма съобщени случаи по време на контролирания и неконтролирания период на проучването за nr-Axial SpA (до 1 година). В контролирания период на основни изпитвания на индукционно лечение с голимумаб при UC са възникнали повишения на АЛАТ ≥ 5 x ULN в сходни съотношения при лекуваните с голимумаб и пациентите, приемали плацебо (съответно 0,3% до

1,0%). В контролираните и неконтролираните периоди на основни изпитвания за UC с медиана на проследяване приблизително 2 години процентът на пациентите с повишения на АЛАТ $\geq 5 \times \text{ULN}$ е 0,8% при пациенти, приемащи голимумаб по време на етапа на поддържаща терапия от проучването при UC.

В основни изпитвания за лечение на RA, PsA, AS и nr-Axial SpA, един пациент, включен в RA изпитване с предшестващи чернодробни отклонения и прием на други лекарствени продукти, който е лекуван с голимумаб, е развил неинфекциозен хепатит с иктер, с летален изход. Не се изключва ролята на голимумаб като допринасящ или утежняващ фактор.

Реакции на мястото на инжектиране

В контролираните периоди на основни изпитвания 5,4% от пациентите, лекувани с голимумаб, са получили реакции на мястото на инжектиране в сравнение с 2,0% от контролните пациенти. Наличието на антитела срещу голимумаб може да повиши риска от реакции на мястото на инжектиране. Повечето реакции на мястото на инжектиране са леки до умерено тежки, като най-честата е еритем на мястото на инжектиране. Като цяло появата на реакции на мястото на инжектиране не налага прекратяване на приложението на лекарствения продукт.

В контролираните изпитвания фаза IIb и/или III за лечение на RA, PsA, AS, nr-Axial SpA, тежка персистираща астма и в изпитвания фаза II/III за лечение на UC, нито един от лекуваните с голимумаб пациенти не е развил анафилактична реакция.

Автоантитела

По време на контролирани и неконтролирани периоди на основни изпитвания с едногодишен период на проследяване, при 3,5% от пациентите, лекувани с голимумаб, и 2,3% от контролните пациенти за първи път са установени ANA (в титър 1:160 или по-висок). В края на едногодишното проследяване наличието на анти-dsDNA антитела при изходно анти-dsDNA отрицателни пациенти е 1,1%.

Педиатрична популация

Улцерозен колит

Безопасността на голимумаб е проучена в проучване фаза III при 69 пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерен до тежък активен улцерозен колит. В това проучване наблюдаваните нежелани реакции са в съответствие с установения профил на безопасност на голимумаб при възрастни пациенти с UC.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В клинично проучване единични дози до 10 mg/kg са инжектирани интравенозно без прояви на токсичност, ограничаваща дозата. В случай на предозиране се препоръчва пациентът да остане под наблюдение за признаци и симптоми на нежелани реакции, като незабавно се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF α), АТС код: L04AB06

Механизъм на действие

Голимумаб е човешко моноклонално антитяло, което образува стабилен комплекс с висок афинитет както към разтворимата, така и към трансмембранната форма на човешкия TNF α , което предотвратява свързването на TNF α към рецепторите му.

Фармакодинамични ефекти

Доказано е, че свързването на човешкия TNF с голимумаб неутрализира индуцираната от TNF α експресия на повърхността на човешките ендотелни клетки на адхезионните молекули Е-селектин, съдова адхезионна молекула 1 (vascular cell adhesion molecule, VCAM-1) и междуклетъчна адхезионна молекула 1 (intercellular adhesion molecule, ICAM-1). *In vitro* голимумаб инхибира и индуцираната от TNF секреция на интерлевкин 6 (IL-6), IL-8 и гранулоцит-макрофаг колоностимулиращ фактор (GM-CSF).

В сравнение с групите на плацебо е наблюдавано и подобрене по отношение на стойностите на С-реактивния протеин (CRP), като лечението със Simponi е довело до значимо понижаване спрямо изходните стойности на серумните нива на IL-6, ICAM-1, матриксната металопротеиназа 3 (MMP-3) и съдовоендотелния растежен фактор (vascular endothelial growth factor, VEGF) в сравнение с контролното лечение. В допълнение, нивата на TNF α са се понижали при пациентите с RA и AS, а при пациентите с PsA са се понижали нивата на IL-8. Тези промени са наблюдавани при първата оценка (седмица 4) след започване на приложението на Simponi и като цяло са се задържали до седмица 24.

Клинична ефикасност

Ревматоиден артрит при възрастни

Ефикасността на Simponi е доказана в три многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания, включващи над 1 500 пациенти на възраст ≥ 18 години с RA с умерено до силно изразена активност, диагностициран според критериите на Американския колеж по ревматология (ACR), поне 3 месеца преди скрининга. Пациентите са имали поне 4 оточни и 4 болезнени стави. Simponi или плацебо са били инжектирани подкожно веднъж на всеки 4 седмици.

В GO-FORWARD са оценени 444 пациенти с активен RA въпреки стабилната доза от поне 15 mg/седмично MTX и които не са лекувани преди това с TNF-антагонист. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX или Simponi 100 mg + плацебо. Пациентите, които са получавали плацебо + MTX, са преминали на Simponi 50 mg + MTX след седмица 24. На седмица 52 пациентите са включени в открито дългосрочно продължение на проучването.

В GO-AFTER са оценени 445 пациенти, лекувани преди това с един или повече от TNF-антагонистите адалимумаб, етанерцепт или инфликсимаб. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо, Simponi 50 mg или Simponi 100 mg. По време на проучването на пациентите е разрешено да продължат съпътстващото DMARD лечение с MTX, сулфасалазин (SSZ) и/или хидроксихлороквин (HCQ). Обявените причини за прекратяване на предшествашкото анти-TNF лечение са липса на ефикасност (58%), непоносимост (13%), и/или различни от безопасността и ефикасността причини (29%, предимно по финансови съображения).

В GO-BEFORE са оценени 637 пациенти с активен RA, които не са получавали MTX и не са лекувани преди това с TNF-антагонисти. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо +

MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX или Simponi 100 mg + плацебо. На седмица 52 пациентите са включени в открито дългосрочно продължение на проучването, в което пациентите, получаващи плацебо + MTX, които са имали поне една болезнена или подута става, са преминали на лечение със Simponi 50 mg + MTX.

В GO-FORWARD (съвместните) първични крайни са процентът пациенти, при които е достигнат ACR 20 отговор на седмица 14 и подобрението на седмица 24 по Въпросника за оценка на здравословното състояние (Health Assessment Questionnaire, HAQ). В GO-AFTER първичната крайна точка е процентът пациенти, при които е достигнат ACR 20 отговор на седмица 14. В GO-BEFORE съставните първични крайни точки са процентът пациенти, при които е достигнат ACR 50 отговор на седмица 24 и промяната в модифицирания резултат по van der Heijde-Sharp (vdH-S) на седмица 52. Освен първичните крайни точки е направена и допълнителна оценка на влиянието на Simponi върху признаците и симптомите на артрит, рентгенографски отговор, телесни функции и свързаните със здравето показатели за качество на живот.

Като цяло не са установени клинично значими различия в показателите за ефикасност между пациентите, получаващи Simponi 50 mg и 100 mg, със съпътстващ прием на MTX на седмица 104 в GO-FORWARD и GO-BEFORE и на седмица 24 в GO-AFTER. Във всяко от RA проучванията според дизайна на проучването, пациентите в дългосрочното продължение на проучването може да са сменяли дозите Simponi от 50 mg на 100 mg и обратно по преценка на лекаря в проучването.

Признаци и симптоми

Основните ACR резултати за доза Simponi 50 mg на седмици 14, 24 и 52 за GO-FORWARD, GO-AFTER и GO-BEFORE са представени в Таблица 3 и описани по-долу. Наблюдаван е отговор при първа оценка (седмица 4) след първоначалното приложение на Simponi.

В GO-FORWARD от 89 участници, рандомизирани да получават Simponi 50 mg + MTX, 48 са останали на това лечение до седмица 104. От тях 40, 33 и 24 пациенти са имали ACR отговор на седмица 104 съответно 20/50/70. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, са наблюдавани подобни честоти на ACR 20/50/70 отговор от седмица 104 до седмица 256.

В GO-AFTER процентът от пациентите, постигащи ACR 20 отговор, е по-висок при пациентите, получаващи Simponi, в сравнение с пациентите на плацебо, независимо от причината за прекратяване на предшестващото лечение с TNF-антагонисти.

Таблица 3
Основни резултати за ефикасност в контролираните етапи на GO-FORWARD, GO-AFTER и GO-BEFORE

	GO-FORWARD Активен RA въпреки лечението с MTX		GO-AFTER Активен RA, лекуван преди това с един или повече TNF-антагонисти		GO-BEFORE Активен RA, нелекуван преди това с MTX	
	Плацебо + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Плацебо	Simponi 50 mg	Плацебо + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Отговорили пациенти, %						
ACR 20						
Седмица 14	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
Седмица 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Седмица 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%

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

^a n отразява рандомизираните пациенти; действителният брой пациенти, подходящи за оценка по всеки проследяван параметър, може да варира в зависимост от периода на оценка.

* p ≤ 0,001

NA: Неприложимо

В GO-BEFORE основният анализ при пациентите с умерен до тежък ревматоиден артрит (комбинирани групи Simponi 50 и 100 mg + MTX спрямо MTX самостоятелно за ACR 50) не е статистически значим на седмица 24 (p = 0,053). На седмица 52 в общата популация процентът пациенти в групата на Simponi 50 mg + MTX, постигнали ACR отговор, като цяло е бил по-висок, но не сигнификантно различен в сравнение с MTX самостоятелно (вж. Таблица 3). Допълнителни анализи са направени за подгрупите, представителни за показаната за лечение популация пациенти с тежък, активен и прогресиращ RA. Демонстриран е общо по-голям ефект на Simponi 50 mg + MTX спрямо MTX самостоятелно при показаната популация в сравнение с общата популация.

В GO-FORWARD и GO-AFTER са наблюдавани клинично и статистически значими отговори по резултата за активност на заболяването (DAS28) за всеки предварително определен период на оценка на седмица 14 и седмица 24 (p ≤ 0,001). Сред пациентите, останали на лечение със Simponi, за което са били рандомизирани в началото на проучването, отговорите по DAS28 са се задържали до седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, отговорите по DAS28 са били подобни от седмица 104 до седмица 256.

В GO-BEFORE е измерен значимият клиничен отговор, дефиниран като поддържане на ACR 70 отговор за продължителен период от 6 месеца. На седмица 52, 15% от пациентите в групата на Simponi 50 mg + MTX са постигнали значим клиничен отговор в сравнение със 7% от пациентите в групата на плацебо + MTX (p = 0,018). Между 159-те участници, рандомизирани на Simponi 50 mg + MTX, 96 са останали на това лечение на седмица 104. Сред тях 85, 66 и 53 пациенти са имали отговор ACR 20/50/70 съответно на седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, са наблюдавани подобни честоти на ACR 20/50/70 отговор от седмица 104 до седмица 256.

Рентгенографски отговор

В GO-BEFORE, за да се оцени степента на структурно увреждане, е използвана промяната от изходните стойности в резултата по vdH-S, комбиниран резултат за структурно увреждане, който измерва рентгенографски броя и размера на ставните ерозии и степента на стесняване на ставното пространство на ръцете/китките и стъпалата. Основните резултати при доза Simponi 50 mg на седмица 52 са представени в Таблица 4.

Броят пациенти без поява на нови ерозии или с промяна спрямо изходните стойности на общия резултат по vdH-S ≤ 0 е значимо по-висок в групата на лечение със Simponi в сравнение с контролната група (p = 0,003). Рентгенографските ефекти, наблюдавани на седмица 52, са се запазили до седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, рентгенографските ефекти са били подобни от седмица 104 до седмица 256.

Таблица 4
Средни рентгенографски промени спрямо изходните стойности в общия резултат по
vdH-S на седмица 52 в общата популация в GO-BEFORE

	Плацебо + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Общ резултат		
Изходни стойности	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Промяна от изходните стойности	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Резултат за ерозия		
Изходни стойности	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Промяна от изходните стойности	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Резултат за ССП		
Изходни стойности	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Промяна от изходните стойности	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n отразява рандомизирани пациенти

* p = 0,015

** p = 0,044

Телесни функции и качество на живот, свързано със здравословното състояние

В GO-FORWARD и GO-AFTER са оценени телесните функции и инвалидност като отделни крайни точки чрез индекса за инвалидност на HAQ DI. В тези проучвания на седмица 24, Simponi показва клинично и статистически значимо подобрене на показателите на HAQ DI от изходните в сравнение с контролните пациенти. Сред пациентите, останали на лечение със Simponi, за което са били рандомизирани в началото на проучването, подобрието в HAQ DI се е задържало до седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, подобрието в HAQ DI е било подобно от седмица 104 до седмица 256.

В GO-FORWARD при пациентите, лекувани със Simponi, е постигнато клинично и статистически значимо подобрене по отношение на качеството на живот, свързано със здравословното състояние, определено въз основа на показателите за телесни функции на SF-36, в сравнение с пациентите на плацебо на седмица 24. Сред пациентите, останали на лечение със Simponi, за което са били рандомизирани в началото на проучването, подобрието в телесните функции на SF-36 се е задържало до седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, подобрието в телесните функции на SF-36 е било подобно от седмица 104 до седмица 256. В GO-FORWARD и GO-AFTER е постигнато статистически значимо подобрене по отношение на умората, измерена чрез функционална оценка по скалата за лечение на хронични заболявания - умора (FACIT-F).

Псориатичен артрит при възрастни

Безопасността и ефикасността на Simponi са оценени в многоцентрово, рандомизирано, плацебо контролирано проучване (GO-REVEAL), включващо 405 възрастни пациенти с активен PsA (≥ 3 оточни стави и ≥ 3 болезнени стави) въпреки лечението с нестероидни противовъзпалителни медикаменти (NSAID) или DMARD. Пациентите в това изпитване са с диагностициран PsA поне преди 6 месеца и с поне лек псориазис. Включени са пациенти с всички подтипове псориатичен артрит, включително полиартикуларен артрит без ревматични възли (43%), асиметричен периферен артрит (30%), артрит на дисталните интерфалангеални стави (15%), спондилит с периферен артрит (11%) и инвалидизиращ артрит (1%). Не се допуска предшестващо лечение с TNF-антагонист. Simponi или плацебо се прилагат подкожно през 4 седмици. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо, Simponi 50 mg или Simponi 100 mg. Пациентите, които са получавали плацебо, са преминали на Simponi 50 mg след седмица 24. Пациентите са включени в открито дългосрочно продължение на проучването на седмица 52. Приблизително 48% от пациентите са продължили лечението с постоянни дози метотрексат (≤ 25 mg/седмично). Съвместните първични крайни точки са процентът пациенти,

достигащи ACR 20 отговор на седмица 14 и промяна на изходните стойности на общия PsA, модифициран по vdH-S резултат, на седмица 24.

Като цяло не са наблюдавани клинично значими различия в показателите за ефикасност между схемите на прилагане на Simponi 50 mg и 100 mg на седмица 104. Според дизайна на проучването пациентите в дългосрочното продължение на проучването може да са сменяли дозите Simponi от 50 mg на 100 mg и обратно по преценка на лекаря в проучването.

Признаци и симптоми

Основните резултати за дозата от 50 mg на седмици 14 и 24 са представени в Таблица 5 и описани по-долу.

Таблица 5
Основни резултати за ефикасността от GO-REVEAL

	Плацебо	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Отговорили пациенти, %		
ACR 20		
Седмица 14	9%	51%
Седмица 24	12%	52%
ACR 50		
Седмица 14	2%	30%
Седмица 24	4%	32%
ACR 70		
Седмица 14	1%	12%
Седмица 24	1%	19%
PASI^b 75^c		
Седмица 14	3%	40%
Седмица 24	1%	56%

* p < 0,05 за всички сравнения;

^a n отразява рандомизираните пациенти; действителният брой пациенти, подходящи за оценка по всеки проследяван параметър, може да варира в зависимост от периода на оценка

^b Площ на псориазиса и индекс на тежест

^c Въз основа на подгрупата пациенти с изходно засягане на $\geq 3\%$ от телесната площ, 79 пациенти (69,9%) в групата на плацебо и 109 (74,3%) в групата на лечение със Simponi 50 mg.

Отговори са наблюдавани при първата оценка (седмица 4) след първоначалното приложение на Simponi. Сходни ACR 20 отговори на седмица 14 са наблюдавани при пациентите с полиартикуларен артрит без ревматоидни възли и при подтиповете асиметричен периферен PsA. Броят на пациентите с други подтипове PsA е твърде малък, за да позволи адекватна оценка. Наблюдаваните отговори в групите на лечение със Simponi са сходни при пациентите, които са приемали съпътстващо MTX и тези, които не са приемали. От 146 пациенти рандомизирани на Simponi 50 mg, 70 са били все още на това лечение на седмица 104. От тези 70 пациенти, 64, 46 и 31 пациенти са имали съответно ACR отговор 20/50/70. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, са наблюдавани подобни честоти на ACR 20/50/70 отговор от седмица 104 до седмица 256.

Статистически значими отговори по DAS28 са наблюдавани на седмици 14 и 24 (p < 0,05).

На седмица 24, при пациентите, лекувани със Simponi, е наблюдавано подобрене в показателите за периферна активност на псориазиса (напр. брой оточни стави, брой болезнени/чувствителни стави, дактилит и ентезит). Лечението със Simponi е довело до значимо подобрене на телесните функции, оценена въз основа на HAQ DI, както и до значимо подобрене в качеството на живот, свързано със здравословното състояние, оценено въз основа на показателите за телесни функции и психическо състояние на SF-36. При пациентите, останали на лечение със Simponi, за което са били рандомизирани в началото на проучването,

DAS28 и HAQ DI отговорите се запазват през седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, DAS28 и HAQ DI отговорите са били подобни от седмица 104 до седмица 256.

Рентгенографски отговор

Структурното увреждане на ръцете и ходилата е оценено рентгенографски чрез промяна на изходните стойности на vdH-S резултата, модифициран за PsA, чрез прибавяне на дисталните интерфалангеални стави на ръката.

Лечението със Simponi 50 mg намалява скоростта на прогресия на периферно увреждане на ставите, в сравнение с лечението с плацебо на седмица 24, измерена чрез промяна в изходните стойности в общия модифициран vdH-S резултат (средно $\pm$ SD резултата е $0,27 \pm 1,3$ в плацебо групата, в сравнение с $-0,16 \pm 1,3$ в Simponi групата $p = 0,011$). Освен тези 146 пациенти, които са били рандомизирани на Simponi 50 mg, са налични рентгенографски данни на седмица 52 за 126 пациенти, от които 77% не са показали прогресия в сравнение с изходните стойности. Налични са рентгенографски данни на седмица 104 за 114 пациенти, от които 77% не са показали прогресия от изходните стойности. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, подобен брой пациенти не са показали прогресия от изходните стойности от седмица 104 до седмица 256.

Аксиален спондилоартрит при възрастни

Анкилозиращ спондилит при възрастни

Ефикасността и безопасността на Simponi са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване (GO-RAISE), включващо 356 възрастни пациенти с активен AS (с Индекс на активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат [BASDAI] ≥ 4 и резултат по визуална аналогова скала (VAS) ≥ 4 за обща болка в гърба от 0 до 10 cm). В проучването са включени пациенти с активно заболяване независимо от настоящо или предишно лечение с NSAID или DMARD, но нелекувани с TNF-антагонисти. Simponi или плацебо са прилагани подкожно на всеки 4 седмици. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо, Simponi 50 mg или Simponi 100 mg, като се допуска продължаване на лечението с DMARD (MTX, SSZ и/или HCQ). Първичната крайна точка е процентът пациенти, постигащи ASAS 20 отговор на седмица 14 (Група за оценка на анкилозиращия спондилит [ASAS]). Данните за плацебо контролираната ефикасност са събирани и анализирани до седмица 24.

Основните резултати за дозата от 50 mg са представени в Таблица 6 и описани по-долу. Като цяло не са наблюдавани клинично значими различия в показателите за ефикасност между Simponi 50 mg и 100 mg на седмица 24. Според дизайна на проучването пациентите в дългосрочното продължение на проучването може да са сменяли дозите Simponi от 50 mg на 100 mg и обратно по преценка на лекаря в проучването.

Таблица 6
Основни резултати за ефикасността от GO-RAISE

	Плацебо	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
Отговорили пациенти, %		
ASAS 20		
Седмица 14	22%	59%
Седмица 24	23%	56%
ASAS 40		
Седмица 14	15%	45%
Седмица 24	15%	44%
ASAS 5/6		
Седмица 14	8%	50%
Седмица 24	13%	49%

* $p \leq 0,001$ за всички сравнения

^a n отразява рандомизираните пациенти; действителният брой пациенти, подходящи за оценка по всеки проследяван параметър, може да варира в зависимост от периода на оценка

Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, броят пациенти с ASAS 20 и ASAS 40 отговор е подобен от седмица 24 до седмица 256.

На седмица 14-а и 24-а са наблюдавани и случаи на статистически значими отговори по BASDAI 50, 70 и 90 ($p \leq 0,017$). Подобрене на основните показатели за активност на заболяването е наблюдавано при първата оценка (седмица 4) след първоначалното приложение на Simponi, което е продължило до седмица 24. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, са наблюдавани подобни степени на промяна от изходните стойности по BASDAI от седмица 24 до седмица 256. Трайни резултати са наблюдавани при пациенти с ASAS 20 отговор на седмица 14 независимо от употребата на DMARD (MTX, сулфасалазин и/или хидроксихлороквин), резултата за HLA-B27 антигена или изходните стойности на CRP.

Лечението със Simponi води до значително подобрене в телесните функции, оценени по промените в BASFI на седмица 14 и 24, в сравнение с изходните стойности. Качеството на живот, свързано със здравословното състояние, оценено въз основа на показателите за телесните функции на SF-36, също показва значимо подобрене на седмица 14 и 24. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, подобренето в телесните функции и качеството на живот, свързано със здравословното състояние, са били подобни от седмица 24 до седмица 256.

Нерентгенографски аксиален спондилоартрит при възрастни

GO-AHEAD

Безопасността и ефикасността на Simponi са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (GO-AHEAD) при 197 възрастни пациенти с тежък активен nrAxial SpA (определени като пациенти, които отговарят на критериите за класифициране на аксиален спондилоартрит на ASAS, но не отговарят на модифицираните New York критерии за AS). Пациентите, включени в това проучване, са имали активно заболяване (определено като BASDAI ≥ 4 и по визуална аналогова скала (VAS) за обща болка в гръба ≥ 4 , всеки по скала 0-10 cm), въпреки настоящо или предишно лечение с НСПВС и не са лекувани с биологични продукти, включително с TNF-антагонисти. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо или Simponi 50 mg, приложен подкожно, на всеки 4 седмици. На седмица 16 пациентите влизат в отворена фаза, в която всички са получили Simponi 50 mg, приложен подкожно, на всеки 4 седмици до седмица 48, като е направена оценка на ефикасността до седмица 52 и проследяване на безопасността до седмица 60. Приблизително 93% от пациентите, които получават Simponi в началото на отвореното продължение (седмица 16) остават на лечение до края на проучването (седмица 52). Анализите са извършени както за всички лекувани (All Treated, AT, N = 197), така и за обективни признаци на възпаление (Objective Signs of Inflammation, OSI, N = 158, определени от повишен CRP и/или настоящи доказателства за сакролит от ЯМР) популации. Данните за ефикасност от плацебо-контролирано проучване са събрани и анализирани до седмица 16. Първичната крайна точка е делът пациенти постигнали ASAS 20 отговор на седмица 16. Основните резултати са представени в Таблица 7 и са описани по-долу.

Таблица 7
Основни резултати за ефикасност от GO-ANEAD на седмица 16

Подобрения на признаци и симптоми				
	Всички лекувани популации (AT)		Популация с обективни признаци на възпаление (OSI)	
	плацебо	Simponi 50 mg	плацебо	Simponi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Отговорили, % пациенти				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS Частична ремисия	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Инхибиране на възпалението в сакроилиачните стави (SI), измерено чрез ЯМР				
	Плацебо	Simponi 50 mg	Плацебо	Simponi 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Средна промяна на SPARCC ^d ЯМР скор на сакроилиачната става	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n отразява рандомизирани и лекувани пациенти

^b Скор на С-реактивния протеин, оценяващ активността на заболяването анкилозиращ спондилит (AT-Плацебо, N = 90; AT-Simponi 50 mg, N = 88; OSI-Плацебо, N = 71; OSI-Simponi 50 mg, N = 71)

^c n отразява броя пациенти с изходно ниво и ЯМР данни на седмица 16

^d SPARCC (Консорциум на Канада за изследване на спондилоартрита)

** p < 0,0001 сравнение на Simponi спрямо плацебо

* p < 0,05 сравнение на Simponi спрямо плацебо

Статистически значими подобрения на признаци и симптоми са демонстрирани при пациенти с тежък активен nr-Axial SpA, лекувани със Simponi 50 mg в сравнение с плацебо през седмица 16 (Таблица 6). При първата оценка (седмица 4), след първоначалното приложение на Simponi, са наблюдавани подобрения. SPARCC резултатът, измерен чрез ЯМР, показва статистически значимо намаляване на SI ставното възпаление на седмица 16 при пациенти, лекувани със Simponi 50 mg, в сравнение с плацебо (Таблица 6). Болката, оценена от Обща болка в гърба и нощна болка в гърба VAS, и активността на заболяването, измерена чрез ASDAS C, също показват статистически значимо подобрение от изходното ниво до седмица 16 при пациенти, лекувани със Simponi 50 mg в сравнение с плацебо (p < 0,0001).

Статистически значими подобрения в гръбначната мобилност, оценени чрез BASMI (метрологичен индекс за анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)) и на физическата функция, оценена чрез BASFI, са наблюдавани при пациенти лекувани със Simponi 50 mg, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (p < 0,0001). Пациентите, лекувани със Simponi, имат значително по-голямо подобрение на качеството на живот, свързано със здравето, оценено чрез ASQoL, EQ-5D, и SF-36 физически и психически компоненти, и имат значително по-голямо подобрение на работоспособността, оценено като по-голямо намаление на общата работоспособност и понижаване на активността, оценено чрез въпросника WPAI, спрямо пациентите, приемащи плацебо.

Статистически значими резултати също са демонстрирани в популацията OSI през седмица 16 за всички крайни точки, описани по-горе.

При двете AT и OSI популации, подобренията по отношение на признаците и симптомите, гръбначната подвижност, физическите функции, качеството на живот и производителността наблюдавани през седмица 16 при пациенти, лекувани със Simponi 50 mg продължава при тези, останали в проучването през седмица 52.

GO-BACK

Ефикасността и безопасността на продължително лечение с голимумаб (пълна схема на лечение или с намалена честота на прилагане) в сравнение с оттегляне от лечението е оценена при възрастни пациенти (на възраст 18-45 години) с активен nr-axSpA, които показват продължителна ремисия в рамките на 10 месеца открито лечение със Simponi при прилагане веднъж месечно (GO-BACK). Подходящите пациенти (които постигат клиничен отговор до месец 4 и статус неактивно заболяване (ASDAS < 1,3) на месец 7 и на месец 10), които се включват в двойнослепата фаза на оттегляне от лечението, са рандомизирани на продължително ежемесечно лечение със Simponi (пълна схема на лечение, N = 63), лечение на всеки 2 месеца със Simponi (с намалена честота на прилагане, N = 63) или ежемесечно лечение с плацебо (оттегляне от лечението, N = 62) приблизително до 12 месеца.

Първичната крайна точка за ефикасност е процентът на пациентите без обостряне на заболяването. При пациентите, които получават обостряне, т.е. имат ASDAS, събран при 2 последователни оценки, като и двете показват или абсолютен резултат $\geq 2,1$, или повишаване след оттегляне $\geq 1,1$ спрямо месец 10 (краят на отворения период на лечението), е възобновена ежемесечната терапия със Simponi в отворена фаза на повторно лечение, за да се характеризира клиничният отговор.

Клиничен отговор след двойнослепо спиране на лечението

Сред 188 пациенти с неактивно заболяване, които получават поне една доза от двойнослепото лечение, значително ($p < 0,001$) по-голям процент пациенти не получават обостряне на заболяването, когато продължават Simponi или с пълната схема на лечение (84,1%), или с намалена честота на прилагане (68,3%), в сравнение с оттегляне от лечението (33,9%) (Таблица 8).

Таблица 8
Анализ на процента участници без обостряне^a
Цялата анализирана група (Период 2 – двойнослеп)

Лечение	n/N	%	Разлика в % спрямо плацебо	
			Оценка (95% CI) ^b	p-стойност ^b
GLM SC QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM SC Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Плацебо	21/62	33,9		

Цялата анализирана група включва всички рандомизирани участници, които постигат неактивно заболяване през период 1 и получават поне една доза от заслепеното лечение в проучването.

^a Определен като ASDAS при 2 последователни визити, като и двете показват или абсолютна стойност $\geq 2,1$ или увеличение след прекъсване на лечението $\geq 1,1$ спрямо месец 10 (визита 23).

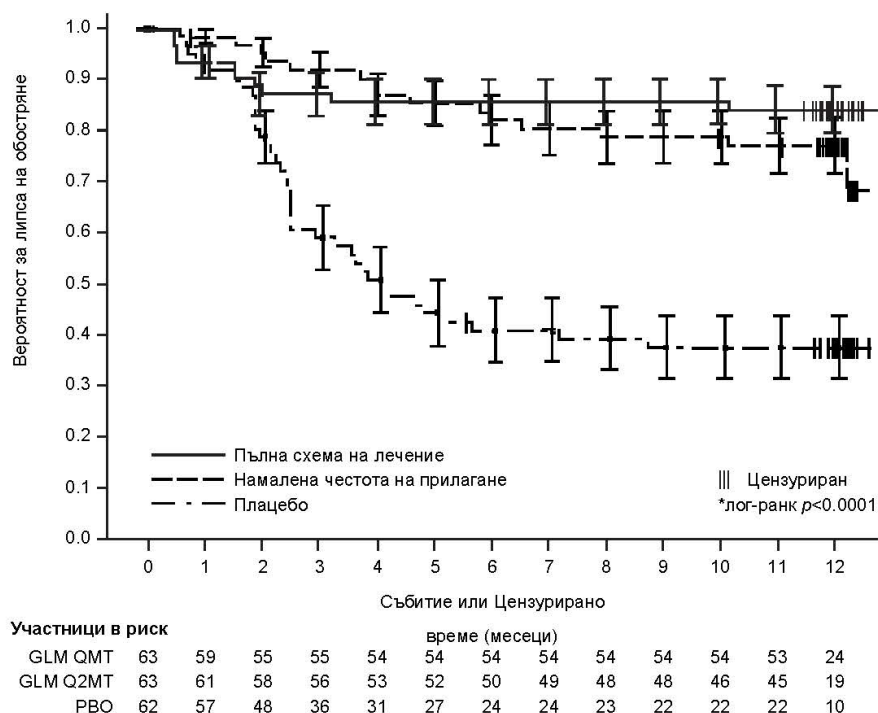
^b Процентът на грешка тип I при многократното сравняване на лечението (GLM SC QMT спрямо плацебо и GLM SC Q2MT спрямо плацебо) е контролиран чрез последващо (step-down) тестване. Получено въз основа на стратифицирания метод на Miettinen и Nurminen с ниво на CRP (> 6 mg/L или ≤ 6 mg/L) като стратифициращ фактор.

Участниците, които прекъсват лечението през период 2 преждевременно и преди „обостряне“ се считат за получили „обостряне“.

N = пълен брой участници; n = брой участници без обостряне; GLM = голимумаб; SC = подкожно, QMT = прилагане веднъж месечно; Q2MT = прилагане през месец.

Разликата във времето до първото обостряне между групата с оттегляне от лечението и всяка от групите на лечение със Simponi е показана на Фигура 1 (лог-ранк $p < 0,0001$ за всяко сравнение). В групата на плацебо обострянето започва приблизително 2 месеца след като лечението със Simponi е спряно, като по-голямата част от обострянанията възникват в рамките на 4 месеца след спиране на лечението (Фигура 1).

Фигура 1: Анализ по Kaplan-Meier на времето до първото обостряне



*Крайната точка не е коригирана за множественост. Стратифициран по ниво на CRP ($> 6 \text{ mg/l}$ или $\leq 6 \text{ mg/l}$). Обострянето е определено като ASDAS при 2 последователни визита, като и двете показват или абсолютен резултат $\geq 2,1$, или повишение след оттегляне от лечението $\geq 1,1$ спрямо месец 10 (визита 23). Участниците, които нямат обостряне, са цензурирани по време на оттегляне от лечението или на месец 13 от период 2 на двойнослепото лечение. Началото на период 2 представлява Ден 1 от анализа по Kaplan-Meier за цялата анализирана група.

Клиничен отговор към повторно лечение при обостряне на заболяването

Клиничният отговор е определен като подобрение на BASDAI ≥ 2 или $\geq 50\%$ спрямо средната стойност на 2 последователни оценки по BASDAI, свързани с обостряне на заболяването. От 53 участници по схемата с намалена честота на прилагане или оттегляне от лечението, които имат потвърдено обостряне на заболяването, 51 (96,2%) постигат клиничен отговор към Simponi в рамките на първите 3 месеца от възобновяване на лечението, въпреки че по-малко пациенти (71,7%) успяват да го поддържат през всичките 3 месеца.

Улцерозен колит при възрастни

Ефикасността на Simponi е оценена в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти.

Проучването за индукционно лечение (PURSUIT-Индукция) оценява пациентите с умерен до тежък активен улцерозен колит (Мауо скор 6 до 12; ендоскопски скор ≥ 2), които имат незадоволителен отговор или имат непоносимост към конвенционалните терапии, или са зависими от кортикостероиди. В етапа на проучването за установяване на дозата, 761 пациенти са били рандомизирани да получат 400 mg Simponi s.c. на седмица 0 и 200 mg на седмица 2, 200 mg Simponi s.c. на седмица 0 и 100 mg на седмица 2, или плацебо s.c. на седмица 0 и 2. Разрешено е съпътстващо лечение с утановени дози перорални аminosалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулатори. В това проучване е оценена ефикасността на Simponi до седмица 6.

Резултатите от проучване за поддържащо лечение (PURSUIT-Поддържане) се основават на оценката на 456 пациенти, които са постигнали клиничен отговор от предходно индукционно

лечение със Simponi. Пациентите са рандомизирани да получат Simponi 50 mg, Simponi 100 mg или плацебо, приложени подкожно на всеки 4 седмици. Разрешено е съпътстващо приложение на установени дози перорални аminosалицилати и/или имуномодулатори. Дозите на кортикостероидите е трябвало да се намалят постепенно при започване на проучването за поддържащо лечение. В това проучване е оценена ефикасността на Simponi до седмица 54. Пациентите, които завършват проучването за поддържащо лечение до седмица 54 продължават лечението в продължението на проучването, като ефикасността се оценява до седмица 216. Оценката на ефикасността в продължението на проучването е направена въз основа на промените в приложението на кортикостероиди, Глобалната оценка на лекаря (Physician's Global Assessment, PGA) за активността на заболяването и подобреното на качеството на живот, измерено чрез Въпросника за възпалителна болест на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ).

Таблица 9

Основни резултати за ефикасност от PURSUIT - Индукция и PURSUIT - Поддържане

PURSUIT-Индукция			
	Плацебо N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253	
Процент пациенти			
Пациенти с клиничен отговор на седмица 6 ^a	30%	51%**	
Пациенти в клинична ремисия на седмица 6 ^b	6%	18%**	
Пациенти със заздравяване на лигавицата на седмица 6 ^c	29%	42%*	
PURSUIT-Поддържане			
	Плацебо ^d N = 154	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 100 mg N = 151
Процент пациенти			
Поддържане на клиничния отговор (Пациенти в клиничен отговор на седмица 54) ^e	31%	47%*	50%**
Трайна ремисия (Пациенти в клинична ремисия на седмица 30 и седмица 54) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = брой пациенти

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a Определен като понижение от изходната стойност в Мауо скор с ≥ 30% и ≥ 3 точки, придружено с намаление на скор за ректални кръвоизливи с ≥ 1 или скор за ректални кръвоизливи от 0 или 1.

^b Определен като Мауо скор ≤ 2 точки, без индивидуален скор > 1

^c Определен като 0 или 1 за ендоскопски скор от Мауо скор.

^d Само за индукционно лечение със Simponi.

^e Пациентите са оценени за активност на заболяването UC чрез частичен Мауо скор на всеки 4 седмици (загубата на отговор е потвърдена ендоскопски). Ето защо пациент, който е поддържал отговор, е в състояние на траен клиничен отговор при всяко оценяване на седмица 54.

^f Пациент, който е трябвало да бъде в ремисия на седмици 30 и 54 (без да показва загуба на отговор в някакъв момент на седмица 54), за да постигне трайна ремисия.

^g При пациентите с тегло под 80 kg, по-голяма част от пациентите, приемали 50 mg поддържаща терапия, са показали трайна клинична ремисия, в сравнение с тези, приемали плацебо.

Повече лекувани със Simponi пациенти показват трайно заздравяване на лигавицата (пациенти със заздравяване на лигавицата на седмица 30 и седмица 54) в групата с доза 50 mg (42%, номинална p < 0,05) и групата с доза 100 mg (42%, p < 0,005), в сравнение с пациентите в групата на плацебо (27%).

Сред 54% от пациентите (247/456), които получават съпътстващо кортикостероиди при започване на PURSUIT-Поддържане, процентът на пациентите, поддържали клиничен отговор до седмица 54 и не са получавали съпътстващо кортикостероиди на седмица 54, е по-голям в групата с 50 mg (38%, 30/78), и в групата със 100 mg (30%, 25/82), в сравнение с групата на

плацебо (21%, 18/87). Процентът на пациентите, които са преустановили кортикостероидите до седмица 54, е по-голям в групата с 50 mg (41%, 32/78) и групата със 100 mg (33%, 27/82), в сравнение с групата на плацебо (22%, 19/87). Сред пациентите, които са включени в продължението на проучването, процентът на участниците, които остават на лечение без кортикостероиди като цяло се запазва до седмица 216.

При пациенти, които не постигат клиничен отговор на седмица 6 в проучванията PURSUIT-Индукция е приложен Simponi 100 mg на всеки 4 седмици в проучването PURSUIT-Поддържане. На седмица 14, 28% от тези пациенти постигат отговор, определен от частичен Мауо скор (по-нисък с ≥ 3 точки в сравнение с началото на индукционната терапия). На седмица 54, клиничните резултати, наблюдавани при тези пациенти са сходни с клиничните резултати, съобщени за пациентите, които постигат клиничен отговор на седмица 6.

На седмица 6, Simponi значимо подобрява качеството на живот, измерено чрез промяната спрямо изходно ниво в специфично за болестта измерване, IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire, въпросник за възпалителна болест на червата). При пациентите, приемали поддържащо лечение със Simponi, подобрението в качеството на живот, измерено чрез IBDQ, се запазва до седмица 54.

Приблизително 63% от пациентите, които получават Simponi в началото на продължението на проучването (седмица 56), продължават лечението до края на проучването (последно приложение на голимумаб на седмица 212).

Педиатрична популация

Педиатричен улцерозен колит

Безопасността и ефикасността на Simponi са оценени в многоцентрово, открито проучване фаза III (PURSUIT 2), планирано да включва деца на възраст от 2 до 17 години с умерен до тежък активен улцерозен колит, дефиниран като пълен Мауо скор от 6 до 12, включително с ендоскопски подскор ≥ 2 . Деца, които са с предходна експозиция на анти-TNF α средства, не са подходящи за участие. По-голямата част от 69-те участници (97,1%) са получавали лекарства, свързани с лечението на улцерозен колит (кортикостероиди, имуномодулатори и/или 5-ASA); 52,2% от участниците са получавали кортикостероиди, а 88,4% са получавали перорален 5-ASA. Средната възраст на участниците е 13,4 години (диапазон от 4 до 17). 53,6% (37) от участниците са от женски пол. Средното тегло е 52,4 kg (диапазон от 16 до 107). Изходните характеристики на заболяването за цялата популация, лекувана с голимумаб, са представителни за педиатрични пациенти с умерен до тежък активен UC.

В индукционната фаза (от седмица 0 до седмица 6) децата получават голимумаб подкожно в зависимост от телесното тегло на седмици 0 и 2. Децата с телесно тегло ≥ 45 kg получават фиксирани индукционни дози 200 mg подкожно на седмица 0 и 100 mg на седмица 2. Децата с телесно тегло < 45 kg получават индукционни дози, коригирани според телесната повърхност, 120 mg/m² s.c. (до максимум 200 mg) на седмица 0 и 60 mg/m² s.c. (до максимум 100 mg) на седмица 2. На седмица 6 децата се оценяват по отношение на ефикасност и безопасност.

Във фазата на поддържащо лечение (от седмица 6 до седмица 54) децата, които са показали клиничен отговор към голимумаб (намаление спрямо изходното ниво на пълен Мауо скор с $\geq 30\%$ и ≥ 3 точки, с намаление спрямо изходното ниво в подскора за ректално кървене ≥ 1 или с подскор за ректално кървене 0 или 1, като се използват местните стойности за ендоскопски подскор), продължават да получават голимумаб 100 mg s.c. (деца с тегло ≥ 45 kg) или 60 mg/m² (деца с тегло < 45 kg) на всеки 4 седмици до седмица 50. При деца без клиничен отговор на седмица 6 е можело да се дадат допълнителни дози на седмица 6 и седмица 10, последвани от оценка на отговора на седмица 14, за да се определи дали децата да продължат с голимумаб на всеки 4 седмици до седмица 50. От 41 деца, които влизат във фазата на поддържащо лечение, 39 деца остават в проучването в седмица 54 (имали са пълен Мауо скор за определяне на ефикасността).

Първичната крайна точка за клинична ремисия, измерена чрез Мауо скор, е дефинирана като Мауо скор ≤ 2 точки, без индивидуален подскор > 1 (въз основа на Мауо ендоскопски подскор, определен от местния специалист по ендоскопия). Като цяло, 22 (31,9%) от децата показват клинична ремисия на седмица 6. 31,7% от клинично повлиялите се на седмица 6 са в клинична ремисия на седмица 54.

Таблица 10

Основни резултати за ефикасност от PURSUIT 2 – Индукция и PURSUIT 2 – Поддържане

PURSUIT 2 - Индукция	
Първична крайна точка	Simponi N=69
Участници в клинична ремисия, оценена чрез Мауо скор на седмица 6 ^a	22 (31,9%)
Основни вторични крайни точки	
Участници с клиничен отговор на седмица 6 ^b	39 (56,5%)
Участници с ендоскопско заздравяване на седмица 6 ^b	28 (40,6%)
PURSUIT 2 – Поддържане	
Основни вторични крайни точки	Simponi N=41
Участници в клинична ремисия на седмица 54, оценена чрез Мауо скор ^{a,д}	13 (31,7%)
Участници с ендоскопско заздравяване на седмица 54 ^b	15 (36,6%)
Участници в клинична ремисия на седмица 54, оценена чрез Мауо скор, при участници, които са в клинична ремисия на Седмица 6 ^{a,г,д}	12 (54,5%)

N = брой пациенти

^a Клинична ремисия се определя като Мауо скор ≤ 2 точки, без индивидуален подскор > 1 .

^b Клиничен отговор се определя като намаляване спрямо изходното ниво на Мауо скор с $\geq 30\%$ и ≥ 3 точки или с намаляване от изходното ниво на подскора за ректално кървене с ≥ 1 , или с подскор за ректално кървене 0 или 1.

^b Ендоскопско заздравяване се определя като ендоскопски подскор 0 или 1 въз основа на локална ендоскопия.

^г Като знаменател са участниците, които са в клинична ремисия на Седмица 6.

^д Участници с липсващ ендоскопски скор на Седмица 54 се считат, че не са в клинична ремисия.

Имуногенност

В проучванията фаза III за лечение на RA, PsA и AS до седмица 52 при 5% (105/2 062) от пациентите, лекувани с голимумаб, са открити антитела срещу голимумаб и, където са изследвани, почти всички антитела са били неутрализиращи *in vitro*. При различни ревматологични показатели са наблюдавани сходни стойности. Съпътстващият прием на MTX води до по-малък процент пациенти с антитела срещу голимумаб в сравнение с пациентите, лекувани с голимумаб без MTX (съответно приблизително 3% [41/1 235] и 8% [64/827]).

При nr-Axial SpA са открити антитела срещу голимумаб при 7% (14/193) от пациентите, лекувани с голимумаб до седмица 52.

През 54-а седмица на фаза II и фаза III проучвания при улцерозен колит при 3% (26/946) от лекуваните пациенти с голимумаб, са открити антитела към голимумаб. Шейсет и осем процента (21/31), от антицяло-положителните пациенти, са имали неутрализиращи антитела *in vitro*. Съпътстващото лечение с имуномодулатори (азатиоприн, 6-меркаптопурин и MTX) е довело до по-нисък процент на пациентите с антитела към голимумаб в сравнение с пациентите, приемащи голимумаб без прием на имуномодулатори (съответно 1% (4/308) спрямо 3% (22/638)). При пациентите, които продължават в продължението на проучването и имат оценени проби до седмица 228 са открити антитела към голимумаб при 4% (23/604) от

лекуваните пациенти с голимумаб. Осемдесет и два процента (18/22) от анти тяло-положителните пациенти са имали неутрализиращи антитела *in vitro*.

Наличието на антитела срещу голимумаб може да повиши риска от реакции на мястото на инжектиране (вж. точка 4.8). Малкият брой пациенти, положителни за антитела срещу голимумаб, ограничава възможността да се направят категорични заключения за връзката между наличието на антитела срещу голимумаб и клиничната ефикасност или мерките за безопасност.

Тъй като анализът на имуногенността е специфичен за продукта и използваните диагностични тестове, сравнението на стойностите на развитие на антитела с тези на други продукти е неуместно.

В проучване фаза III за педиатричен улцерозен колит 22% (15/69) от пациентите, лекувани със Simponi, са положителни за антитела срещу голимумаб при последната визита, свързана с безопасността, като е използван EIA метод за толерантност към лекарството. Повечето пациенти с антитела имат ниски титри. Честотата на образуване на антитела срещу голимумаб е сравнима между педиатрични и възрастни пациенти с улцерозен колит. Пациентите с улцерозен колит, които развиват антитела срещу голимумаб, обикновено имат по-ниски най-ниски серумни концентрации на голимумаб в стационарно състояние.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След еднократно подкожно приложение на голимумаб при здрави доброволци или пациенти с RA, средното време за достигане на максимална серумна концентрация (T_{max}) варира от 2 до 6 дни. Подкожното инжектиране на 50 mg голимумаб на здрави доброволци води до постигане на средно $\pm$ стандартно отклонение в максимална серумна концентрация (C_{max}) $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$.

След еднократно подкожно инжектиране на 100 mg, абсорбцията на голимумаб е сходна в мишицата, корема и бедрото, със средна абсолютна бионаличност 51%. Тъй като след подкожно приложение голимумаб показва приблизително линейна дозозависима фармакокинетика, се очаква абсолютната бионаличност на 50 mg или 200 mg голимумаб да е сходна.

Разпределение

При еднократно i.v. приложение средният обем на разпределение е $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Елиминиране

Системният клирънс на голимумаб е изчислен на $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/дневно/kg}$. Терминалният полуживот е изчислен на приблизително 12 ± 3 дни при здрави доброволци, като сходни стойности са наблюдавани и при пациенти с RA, PsA, AS или UC.

При подкожно приложение на 50 mg голимумаб при пациенти с RA, PsA или AS на всеки 4 седмици серумните концентрации достигат стационарно състояние на седмица 12. При съпътстваща употреба с MTX, лечението с 50 mg голимумаб подкожно на всеки 4 седмици води до средни ($\pm$ стандартно отклонение) най-ниски серумни концентрации в стационарно състояние от приблизително $0,6 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ при пациенти с активен RA независимо от лечението с MTX, приблизително $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ при пациенти с активен PsA и приблизително $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ при пациенти с AS. При пациенти с nr-Axial SpA, средните серумни концентрации на голимумаб в стационарно състояние са сходни с тези, наблюдавани при пациенти с AS след подкожно приложение на 50 mg голимумаб на всеки 4 седмици.

Пациентите с RA, PsA или AS, които не са на съпътстващо лечение с MTX, са с приблизително 30% по-ниски от най-ниските концентрации на голимумаб в стационарно състояние от тези, лекувани съпътстващо с голимумаб и MTX. При ограничен брой пациенти с RA, лекувани с голимумаб, прилаган подкожно за период от 6 месеца, съпътстващата употреба на MTX

намалява клирънса на голимумаб с приблизително 36%. Популационният фармакокинетичен анализ обаче показва, че съпътстващата употреба на NSAID, перорални кортикостероиди или сулфасалазин не повлиява клирънса на голимумаб.

След индукционни дози от 200 mg и 100 mg голимумаб съответно на седмици 0 и 2, и след това на всеки 4 седмици поддържащи дози 50 mg или 100 mg голимумаб подкожно на пациенти с УС, серумните концентрации голимумаб достигат стационарно състояние приблизително 14 седмици след началото на терапията. Лечението с 50 mg или 100 mg голимумаб подкожно на всеки 4 седмици по време на периода на поддържане, води до средни стационарни най-ниски серумни концентрации от съответно приблизително $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ и $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$.

При пациенти с УС, лекувани с 50 mg или 100 mg голимумаб подкожно на всеки 4 седмици, съпътстващата употреба на имуномодулатори не показва съществен ефект върху стационарните най-ниски нива на голимумаб.

Пациентите, развили антитела срещу голимумаб, като цяло са с ниски стойности на най-ниските серумни концентрации на голимумаб в стационарно състояние (вж. точка 5.1).

Педиатричен улцерозен колит

Фармакокинетиката на голимумаб е сходна при педиатрични и възрастни пациенти с улцерозен колит. Популационната фармакокинетика потвърждава, че препоръчителната схема на прилагане на Simponi води до сходна или леко по-висока експозиция на голимумаб в серума при педиатрични участници в сравнение с възрастните пациенти в целия диапазон на телесното тегло.

Линейност

При еднократно интравенозно приложение при пациенти с РА, голимумаб показва приблизително линейна дозозависима фармакокинетика в дозовия интервал от 0,1 до 10,0 mg/kg. След единична подкожна доза в дозовия диапазон от 50 mg до 400 mg при здрави доброволци се наблюдава приблизително пропорционална на дозата фармакокинетика.

Влияние на телесното тегло върху фармакокинетиката

Съществува тенденция към повишаване на клирънса на голимумаб с повишаване на телесното тегло (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, репродуктивна токсичност и токсичност по отношение на развитието.

С голимумаб не са провеждани проучвания за мутагенност, за влияние върху фертилитета при животни и за дългосрочна карциногенност.

В проучване за влиянието върху фертилитета и общата репродуктивна функция при мишки, в което е използвано аналогично анти тяло, селективно инхибиращо функционалната активност на мишия TNF α , броят на бременните мишки намалява. Не е известно дали това се дължи на ефект при мъжките и/или женските мишки. При проучване за токсичност по отношение на развитието при мишки, след приложение на същото аналогично анти тяло, както и при проучване на голимумаб при дългопашати макаци, няма данни за токсичност при майката, ембриотоксичност или тератогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сорбитол (Е 420)
Хистидин
Хистидинов хидрохлорид монохидрат
Полисорбат 80 (Е433)
Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Предвид липсата на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Simponi може да се съхранява при максимална температура до 25°C, еднократно за период до 30 дни, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност, напечатан върху картонената опаковка. Новият срок на годност трябва да бъде написан върху картонената опаковка (до 30 дни от датата на изваждане от хладилника).

Веднъж след като Simponi е съхраняван при стайна температура, не трябва да се връща отново за съхранение в хладилник. Simponi трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 30 дни при съхранение на стайна температура.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Simponi 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с фиксирана игла (неръждаема стомана) и капаче на иглата (гума, съдържа латекс). Simponi се доставя в опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена спринцовка и групови опаковки, съдържащи 3 (3 опаковки от 1) предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Simponi се доставя като предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба. Във всяка опаковка има инструкции за употреба, в които подробно е описано как се използва спринцовката. След изваждане на предварително напълнената спринцовка от хладилника, преди инжектирането на Simponi трябва да се изчака 30 минути, за да може разтворът да достигне стайна температура. Спринцовката не трябва да се разклаща.

Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт и може да съдържа малки прозрачни или бели протеинови частици. Това не е необичайно за разтвори, съдържащи протеини. Simponi не трябва да се използва, ако разтворът е с променен цвят, мътен или съдържащ видими чужди частици.

Подробни указания за подготовянето и приложението на Simponi предварително напълнена спринцовка са дадени в листовката за пациента.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/546/007 1 предварително напълнена спринцовка
EU/1/09/546/008 3 предварително напълнени спринцовки

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 1 октомври 2009 г.
Дата на последно подновяване: 19 юни 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Simponi 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки 1 ml предварително напълнена писалка съдържа 100 mg голимумаб* (golimumab).

* Човешко моноклонално антитяло от клас IgG1к, получено от миша хибридомна клетъчна линия по рекомбинантна ДНК-технология.

Помощни вещества с известно действие

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 41 mg сорбитол (E420) на доза от 100 mg.

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 0,15 mg полисорбат 80 (E433) на доза от 100 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка (SmartJect)

Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит (RA)

Simponi, в комбинация с метотрексат (MTX), е показан за:

- лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни, когато отговорът на лечението с модифициращи болестта антиревматоидни средства (DMARD), включително и с MTX, не е достатъчен.
- лечение на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които преди това не са лекувани с MTX.

Има данни, че Simponi в комбинация с MTX намалява скоростта на прогресия на ставното увреждане, оценено рентгенографски, и подобрява физическата функция.

За информация относно показанието полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, моля вижте КХП на Simponi 50 mg.

Псориатичен артрит (PsA)

Simponi, самостоятелно или в комбинация с MTX, е показан за лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът на предшестващо лечение с DMARD не е достатъчен. Има данни, че Simponi намалява скоростта на прогресия на периферното ставно увреждане, оценено рентгенографски, при пациенти с полиартикуларни симетрични подтипове на заболяването (вж. точка 5.1) и подобрява телесните функции.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (AS)

Simponi е показан за лечение на тежък активен анкилозиращ спондилит при възрастни, които са имали недостатъчен отговор на конвенционалното лечение.

Нерентгенографски аксиален спондилоартрит (Non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-Axial SpA)

Simponi е показан за лечение при възрастни пациенти с тежък, активен нерентгенографски аксиален спондилоартрит с обективни признаци на възпаление, проявен чрез повишен С-реактивен протеин (CRP) и/или е доказан чрез ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), които са имали недостатъчен отговор или са имали непоносимост към нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Улцерозен колит (UC)

Simponi е показан за лечение на умерен до тежък активен улцерозен колит при възрастни пациенти с неадекватен отговор към стандартна терапия, включваща кортикостероиди и 6-меркаптопурин (6-MP) или азатиоприн (AZA), или които имат непоносимост или медицински противопоказания за тези терапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на ревматоиден артрит, псориаатичен артрит, анкилозиращ спондилит, нерентгенографски аксиален спондилоартрит или улцерозен колит. На пациентите, лекувани със Simponi, трябва да бъде предоставена карта на пациента.

Дозировка

Ревматоиден артрит

Simponi 50 mg, приложен веднъж месечно, на една и съща дата.

Simponi трябва да се прилага съпътстващо с MTX.

Псориаатичен артрит, анкилозиращ спондилит или нерентгенографски аксиален спондилоартрит

Simponi 50 mg, приложен веднъж месечно, на една и съща дата.

За всички изброени по-горе показания наличните данни говорят, че клиничен отговор обикновено се постига след 12- до 14-седмично лечение (след 3-4 дози). При пациенти без данни за терапевтичен ефект през този период продължаването на лечението трябва да се преоцени.

Пациенти с телесно тегло над 100 kg

За всички изброени по-горе показания при пациенти с RA, PsA, AS или nr-Axial SpA с телесно тегло над 100 kg, при които след 3 до 4 дози не се постигне задоволителен клиничен отговор, може да се обсъди повишаване на дозата на голимумаб до 100 mg веднъж месечно, като се вземе предвид повишеният риск от определени сериозни нежелани реакции при дозата от 100 mg в сравнение с дозата от 50 mg (вж. точка 4.8). При пациенти без данни за терапевтичен ефект след 3 до 4 допълнителни дози от 100 mg продължаването на лечението трябва да се преоцени.

Улцерозен колит

Пациенти с телесно тегло под 80 kg

Simponi се прилага като начална доза от 200 mg, последвана от 100 mg през втората седмица. При пациенти със задоволителен отговор трябва да се прилагат 50 mg на седмица 6 и след това на всеки 4 седмици. Пациентите с незадоволителен отговор може да се повлияят положително от продължаване на лечението със 100 mg на седмица 6 и след това на всеки 4 седмици (вж. точка 5.1).

Пациенти с телесно тегло 80 kg и повече

Simponi се прилага като начална доза от 200 mg, последвана от 100 mg през втората седмица, а след това 100 mg на всеки 4 седмици (вж. точка 5.1).

По време на поддържащото лечение дозата на кортикостероидите може да се намали постепенно съгласно ръководствата в клиничната практика.

Според наличните данни, клиничен отговор се постига 12-14 седмици след започване на лечението (след 4 дози). При пациенти, при които през този период няма данни за терапевтична полза, трябва да се обмисли продължаване на лечението.

Пропуснатата доза

Ако пациентът забрави да си инжектира Simponi на планираната дата, той трябва да си инжектира пропуснатата доза веднага щом си спомни за това. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не си инжектират двойна доза, за да компенсират пропуснатата.

Следващата доза трябва да бъде приложена според дадените по-долу препоръки:

- Ако от определения момент за инжектиране на дозата са минали по-малко от 2 седмици, пациентът трябва да си инжектира пропуснатата доза и да продължи по първоначалната схема на приложение.
- Ако от определения момент за инжектиране на дозата са минали повече от 2 седмици, пациентът трябва да си инжектира пропуснатата доза и да премине към нова схема на приложение, започваща от момента на инжектиране на пропуснатата доза.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не се налага корекция на дозата при хора в старческа възраст.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Simponi не е изпитван при тези популации пациенти. Не могат да се дадат препоръки за дозировката.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Simponi при пациенти под 18-годишна възраст за показания, различни от rJA и rUC, не са установени. Липсват данни. Няма съответна употреба на Simponi при деца на възраст под 2 години с rJA или rUC. Simponi 100 mg предварително напълнена писалка не е проучвана при педиатрична популация и не се препоръчва за употреба при тази популация. Вижте точка 4.2 в КХП на 50 mg или 100 mg предварително напълнената спринцовка, или на 45 mg/0,45 ml предварително напълнената писалка за дозировката и начин на приложение при пациенти с rUC (от 2-годишна възраст и над 15 kg). Вижте точка 4.2 в КХП на 50 mg предварително напълнената спринцовка, или на 50 mg или 45 mg/0,45 ml предварително напълнената писалка за дозировката и начин на приложение при пациенти с rJA.

Начин на приложение

Simponi е за подкожно приложение. След съответно обучение в техниката на подкожно инжектиране, пациентите могат да се самоинжектират, ако техният лекар прецени за подходящо, с последващо медицинско наблюдение, ако е необходимо. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да инжектират назначеното количество Simponi съгласно подробните инструкции за приложение, дадени в листовката за пациента. Ако се налага да се приложат няколко инжекции, те трябва да се правят на различни места по тялото. Всяка предварително напълнена писалка е предназначена за еднократна употреба при един пациент и трябва да се изхвърли веднага след употреба.

За инструкции за приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активна туберкулоза (ТВ) или друга тежка инфекция като сепсис, както и опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

Умерено тежка или тежка сърдечна недостатъчност (клас III/IV по NYHA) (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на прилагания продукт трябва да бъдат ясно записани.

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за развитие на инфекции, включително и туберкулоза – преди, по време на и след края на лечението с голимумаб. Предвид това, че елиминирането на голимумаб може да продължи до 5 месеца, проследяването трябва да продължи и през този период. При пациенти, развили тежка инфекция или сепсис, лечението с голимумаб не трябва да продължава (вж. точка 4.3).

Голимумаб не трябва да се прилага при пациенти с клинично значима активна инфекция. Когато се обсъжда приложението на голимумаб при пациенти с хронична инфекция или анамнеза за рецидивиращи инфекции, трябва да се подхожда с повишено внимание. Пациентите трябва да бъдат посъветвани за потенциалните рискови фактори за инфектиране и да ги избягват.

Пациентите, приемащи TNF блокери, са по-податливи към развитие на тежки инфекции. При пациенти, лекувани с голимумаб, се съобщава за бактериални (включително сепсис и пневмония), микобактериални (включително ТВ), инвазивни гъбични и опортюнистични инфекции, включително и с летален изход. Някои от тежките инфекции са докладвани при пациенти на съпътстващо имуносупресивно лечение, което, в допълнение към сегашното им заболяване, ги предразполага към развитие на инфекции. Пациентите, развили нова инфекция по време на лечение с голимумаб, трябва да бъдат внимателно проследявани и да бъдат подложени на цялостна диагностична оценка. При пациентите, развили нова сериозна инфекция или сепсис, приложението на голимумаб трябва да бъде прекратено и да се проведе подходящо противомикробно или противогъбично лечение, докато инфекцията не бъде овладяна.

При пациенти, живели или пътували в райони, където инвазивните гъбични инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза са ендемични, ползите и рисковете от лечението с голимумаб трябва внимателно да се обсъдят, преди да се назначи лечение с голимумаб. Ако при рискови пациенти, лекувани с голимумаб, се развие сериозно системно заболяване, трябва да се подозира инвазивна гъбична инфекция. Ако е възможно, диагнозата и приложението на емпирична противогъбична терапия при тези пациенти трябва да се направи след консултация с лекар с опит в лечението на пациенти с инвазивни гъбични инфекции.

Туберкулоза

Има съобщения за развитие на туберкулоза при пациенти, получаващи голимумаб. Трябва да се отбележи, че в повечето от тези съобщения става въпрос за извънбелодробна туберкулоза, изявяваща се както като локализирано, така и като дисеминирано заболяване.

Преди започване на лечението с голимумаб, всички пациенти трябва да бъдат оценени както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулоза. Оценката трябва да включва обстойна медицинска анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможен предшестващ контакт с туберкулоза и минало и/или настоящо имуносупресивно лечение. Трябва да се извършат съответните тестове за скрининг, т.е. кожен туберкулинов тест или кръвни изследвания и рентгенография на гръден кош, на всички пациенти (може да са в сила местни изисквания). Препоръчва се резултатите от тези изследвания да се запишат в картата на пациента. Напомня

се на предписващите лекари за риск от фалшиво отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако бъде диагностицирана активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с голимумаб (вж. точка 4.3).

При съмнение за латентна туберкулоза, трябва да се направи консултация с лекар с опит в лечението на туберкулоза. При всички описани по-долу случаи трябва внимателно да се прецени съотношението полза/риск на лечението с голимумаб.

Ако бъде диагностицирана неактивна („латентна“) туберкулоза, преди започване на лечението с голимумаб трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства в съответствие с местните изисквания.

При пациенти, които имат няколко рискови фактора за туберкулоза или значими рискови фактори и отрицателно изследване за латентна туберкулоза, трябва да се обсъди провеждане на лечение с противотуберкулозни средства преди започване на лечението с голимумаб. Назначаването на туберкулостатично лечение, преди да се започне приложение на голимумаб, трябва да се обсъди и при пациенти с минала анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не е сигурно, че е провеждано адекватно лечение с противотуберкулозни средства.

При пациенти, лекувани с голимумаб, са възникнали случаи на активна туберкулоза по време на и след лечение за латентна туберкулоза. Пациентите, приемащи голимумаб, трябва стриктно да се проследяват за признаци и симптоми на активна туберкулоза, включително пациентите, които са имали отрицателно изследване за латентна туберкулоза, пациенти, които са на лечение за латентна туберкулоза и пациенти, които са били лекувани за туберкулозна инфекция.

Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако по време на или след лечение с голимумаб се появят признаци/симптоми, които предполагат наличие на туберкулоза (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет).

Реактивация на вируса на хепатит В

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, включително голимумаб, които са хронични носители на вируса на хепатит В (т.е. са HBsAg-положителни), е наблюдавано реактивиране на вируса. Някои от случаите са били с летален изход.

Пациентите трябва да бъдат изследвани за HBV инфекция преди започване на лечение с голимумаб. При пациенти, които са позитивни за HBV инфекция, се препоръчва консултация с лекар, който има опит в лечението на хепатит В.

По време на лечението и няколко месеца след края му носителите на HBV, при които се налага лечение с голимумаб, трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция. Няма достатъчно данни за съпътстващо лечение на носителите на HBV с TNF-антагонист и противовирусен препарат с цел предотвратяване на реактивацията на HBV. При пациенти, при които вирусът на хепатит В се реактивира, лечението с голимумаб трябва да се спре и да се започне ефикасно противовирусно лечение с подходящо поддържащо лечение.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Не е известна потенциалната роля на лечението с TNF блокер за развитието на злокачествени заболявания. Въз основа на наличните данни към настоящия момент не се изключва евентуален риск за развитие на лимфоми, левкемия или други злокачествени заболявания при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. Трябва да се подхожда с повишено внимание при започване на лечение с TNF блокер при пациенти с анамнеза за злокачествено заболяване или при продължаване на лечение с TNF блокер при пациенти, развили злокачествено заболяване.

Злокачествени заболявания при педиатрични пациенти

В постмаркетингови условия има съобщения за злокачествени заболявания, някои с летален изход, при деца, юноши и млади хора (до 22-годишна възраст), лекувани с TNF-блокери (начало на лечението $\leq$ 18-годишна възраст). Приблизително половината от тези случаи са лимфоми. Другите случаи обхващат различни злокачествени заболявания, включително редки заболявания, обикновено свързвани с имunosупресия. При деца и юноши, лекувани с TNF-блокери, не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания.

Лимфом и левкемия

В контролираните етапи на клиничните изпитвания на всички TNF блокери, включително голимумаб, при пациентите на лечение с TNF-антагонист са наблюдавани повече случаи на развитие на лимфом в сравнение с пациентите от контролните групи. В клиничните изпитвания на Simponi фаза IIb и III при пациенти с RA, PsA и AS честотата на развитие на лимфом при пациентите, лекувани с голимумаб, е по-висока от средната за общата популация. Съобщени са случаи на левкемия при пациенти, лекувани с голимумаб. При пациенти с ревматоиден артрит с голяма давност и висока активност на възпалителното заболяване съществува повишен риск от поява на лимфом и левкемия, което усложнява оценката на риска.

При пациенти, лекувани с други TNF-блокери са съобщавани редки случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (HSTCL) в постмаркетинговия период (вж. точка 4.8). Този рядък тип Т-клетъчен лимфом е с много агресивен ход на заболяването и обикновено завършва летално. Повечето от случаите са възникнали при юноши и мъже в млада възраст, като почти всички са били на съпътстващо лечение с азатиоприн (AZA) или 6-меркаптопурин (6-MP) за възпалително заболяване на червата. Потенциалният риск при комбиниране на AZA или 6-MP с голимумаб трябва внимателно да се обмисли. Рискът за развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с TNF-блокери, не може да се изключи.

Злокачествени заболявания, различни от лимфом

В контролираните етапи на клиничните изпитвания на Simponi фаза IIb и III при пациенти с RA, PsA, AS и UC честотата на злокачествените заболявания, различни от лимфом (с изключение на немеланомен кожен рак), е сходна между пациентите на лечение с голимумаб и тези от контролните групи.

Дисплазия/карцином на дебелото черво

Не е известно дали лечението с голимумаб повлиява риска за развитие на дисплазия или карцином на дебелото черво. На всички пациенти с улцерозен колит, които са с повишен риск за дисплазия или карцином на дебелото черво (напр. пациенти с дългогодишен улцерозен колит или първичен склерозиращ холангит) или които имат анамнеза за дисплазия или карцином на дебелото черво, трябва редовно да се прави скрининг за дисплазия преди терапията и в хода на заболяването. Този преглед трябва да включва колоноскопия и биопсия съгласно националните ръководства. При пациенти с новодиагностицирана дисплазия, лекувани с голимумаб, рисковете и ползите за отделните пациенти трябва внимателно да се преценят и да се обмисли дали да се продължи терапията.

В експлораторно клинично изпитване за оценка на приложението на голимумаб при пациенти с тежка персистираща астма са докладвани повече съобщения за злокачествени новообразувания при пациентите, лекувани с голимумаб, в сравнение с пациентите от контролните групи (вж. точка 4.8). Значимостта на тези резултати не е известна.

В експлораторно клинично изпитване за оценка на друг TNF-антагонист – инфликсимаб, при пациенти с умерено тежка до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), са докладвани повече съобщения за злокачествени заболявания, предимно на белия дроб или главата и шията, при пациентите, лекувани с инфликсимаб, в сравнение с пациентите от контролните групи. Всички пациенти са били тежки пушачи. Следователно трябва да се подхожда с повишено внимание при приложение на който и да е TNF-антагонист при пациенти с ХОББ, както и при пациенти с повишен риск от развитие на злокачествено заболяване поради тютюнопушене.

Рак на кожата

При пациенти, лекувани с TNF-блокиращи средства, включително голимумаб, се съобщава за меланом и Merkel-клетъчен карцином (вж. точка 4.8). Препоръчват се периодични дерматологични прегледи, особено при пациенти с рискови фактори за рак на кожата.

Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН)

Съобщени са случаи на влошаване на застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) и поява на ЗСН при TNF блокери, включително и голимумаб. Някои от случаите са с летален изход. В клинично изпитване на друг TNF-антагонист са наблюдавани влошаване на съществуваща застойна сърдечна недостатъчност и повишена смъртност в резултат на ЗСН. Голимумаб не е проучван при пациенти със ЗСН. Голимумаб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с лека сърдечна недостатъчност (клас I/II по NYHA). Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани и при поява или прогресиране на симптомите на сърдечна недостатъчност приложението на голимумаб трябва да бъде прекратено (вж. точка 4.3).

Неврологични събития

Приложението на TNF-антагонист, включително и голимумаб, е свързано със случаи на поява или екзацербация на симптомите и/или рентгенологичните данни за демиелинизиращи процеси на централната нервна система, включително множествена склероза и периферни демиелинизиращи нарушения. При пациенти с предшестващо или новопоявило се демиелинизиращо нарушение трябва внимателно да се прецени съотношението риск/полза от лечението с TNF-антагонист, преди да се започне лечение с голимумаб. Трябва да се обсъди прекратяване на лечението с голимумаб, ако възникнат тези нарушения (вж. точка 4.8).

Операции

Опитът по отношение на безопасността на голимумаб скоро след хирургични интервенции, включително и артропластика, е ограничен. Ако се планира хирургична интервенция, трябва да се вземе предвид дългият полуживот на лекарствения продукт. Пациент, при когото се налага хирургична интервенция по време на лечението с голимумаб, трябва да бъде внимателно проследяван за развитие на инфекции, като при нужда трябва да се вземат съответните мерки.

Имуносупресия

Тъй като TNF е медиатор на възпалението и повлиява клетъчния имунен отговор, съществува вероятност TNF-антагонистите, включително и голимумаб, да засягат защитата срещу инфекции и развитие на злокачествени новообразувания.

Автоимунни процеси

Относителният дефицит на TNF α , причинен от лечението с TNF-антагонист, може да доведе до отключването на автоимунни процеси. Ако след приложение на голимумаб се развият симптоми, характерни за лупус-подобен синдром, и антителата срещу двойноверижната ДНК се позитивират, лечението с голимумаб трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

Има съобщения за случаи на панцитопения, левкопения, неутропения, агранулоцитоза, апластична анемия и тромбоцитопения при пациенти, получаващи TNF блокери, включително голимумаб. Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако развият признаци и симптоми, които предполагат наличие на кръвна дискразия (напр. персистиращ фебрилитет, кръвонасядания, кръвене, бледност). При пациенти с установени хематологични аномалии трябва да се обсъди прекратяване на лечението с голимумаб.

Съпътстващо приложение на TNF-антагонисти и анакинра

При клинични проучвания са наблюдавани сериозни инфекции и неутропения при съпътстващото приложение на анакинра и друг TNF блокер, етанерцепт, без допълнителна клинична полза. Поради характера на нежеланите реакции, наблюдавани при тази комбинирана

терапия, сходни прояви на токсичност може да се проявят и в резултат на комбинацията от анакинра и друг TNF блокер. Комбинирането на голимумаб и анакинра не се препоръчва.

Съпътстващо приложение на TNF-антагонисти и абатацепт

В клинични проучвания съпътстващото приложение на TNF-антагонисти и абатацепт е било свързано с повишен риск от развитие на инфекции в сравнение с лечението само с TNF-антагонист, включително и сериозни инфекции, без съвместното им приложение да носи клинична полза. Комбинирането на голимумаб и абатацепт не се препоръчва.

Съпътстващо приложение с други биологични лекарствени продукти

Няма достатъчно информация по отношение на съпътстващата употреба на голимумаб с други биологични лекарствени продукти, използвани за лечение на същите заболявания, за които се използва голимумаб. Съпътстващата употреба на голимумаб с тези биологични продукти не се препоръчва поради възможността за повишаване на риска от инфекция и други потенциални фармакологични взаимодействия.

Преминаване от един вид биологичен DMARD към друг

Необходимо е повишено внимание и пациентите трябва да продължат да бъдат проследявани при преминаване от един биологичен лекарствен продукт към друг, тъй като припокриването на биологична активност може допълнително да повиши риска от нежелани събития, включително инфекция.

Ваксинации/терапевтични инфекциозни агенти

На пациентите, лекувани с голимумаб, могат да се правят ваксини, с изключение на живи ваксини (вж. точки 4.5 и 4.6). Данните за отговора при ваксиниране с живи ваксини или за вторично предаване на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, които са на лечение с анти-TNF продукти, са ограничени. Употребата на живи ваксини може да доведе до клинични инфекции, включително дисеминирани инфекции.

Друга употреба на терапевтични инфекциозни агенти като живи атенюирани бактерии (напр. вливане на BCG в пикочния мехур при лечение на рак) може да доведе до клинични инфекции, включително дисеминирани инфекции. Препоръчва се да не се прилагат терапевтични инфекциозни агенти съпътстващо с голимумаб.

Алергични реакции

При постмаркетинговия опит са съобщени сериозни системни реакции на свръхчувствителност (включително анафилактична реакция) след приложение на голимумаб. Някои от тези реакции са настъпили след първото приложение на голимумаб. Ако се развие анафилактична или друга сериозна алергична реакция, приложението на голимумаб трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.

Свръхчувствителност към латекс

Капачето на иглата в предварително напълнената писалка или предварително напълнената спринцовка е направено от естествен сух каучук, съдържащ латекс, и е възможно да предизвика алергични реакции при пациенти, свръхчувствителни към латекс.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

В клинични проучвания фаза III за лечение на RA, PsA, AS и UC като цяло не са забелязани разлики по отношение на нежеланите лекарствени реакции (НЛР), сериозните нежелани лекарствени реакции (СНЛР) и сериозните инфекции при пациенти на 65 или повече години, лекувани с голимумаб, и по-млади пациенти. Все пак, при лечение на хора в старческа възраст трябва да се подхожда с повишено внимание, особено по отношение на появата на инфекции. В проучването за nr-Axial SpA не са включени пациенти на възраст 45 или повече години.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не са провеждани специални проучвания на голимумаб при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. При пациенти с нарушена чернодробна функция голимумаб трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Помощни вещества с известно действие

Сорбитол

Simponi съдържа сорбитол (E420). При пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, трябва да се вземе предвид допълнителният ефект от съпътстващото приложение на продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза) и хранителния прием на сорбитол (или фруктоза) (вж. точка 2).

Полисорбат 80

Simponi съдържа 0,15 mg полисорбат 80 (E433) във всяка предварително напълнена писалка. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции (вж. точка 2).

Риск за лекарствени грешки

Simponi е разрешен за употреба за подкожно приложение в количества на активното вещество в дозова единица 50 mg и 100 mg. Важно е да се използва правилното количество активно вещество в дозова единица, за да бъде приложена правилната доза, както е посочено в „Дозировка“ (вж. точка 4.2). Необходимо е повишено внимание, за да се достави правилното количество активно вещество, и да се гарантира, че няма субдозирание или свръхдозирание при пациентите.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Съпътстващо приложение с други биологични лекарствени продукти

Комбинирането на голимумаб с други биологични лекарствени продукти, използвани за лечение на същите заболявания, за които се използва и голимумаб, включително анакинра и абатацепт не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Живи ваксини/терапевтични инфекциозни агенти

По време на лечението с голимумаб не трябва да се прилагат живи ваксини (вж. точки 4.4 и 4.6).

Терапевтични инфекциозни агенти не трябва да се прилагат съпътстващо с голимумаб (вж. точка 4.4).

Метотрексат

Независимо от това, че съпътстващото приложение с MTX води до по-високи концентрации на голимумаб в стационарно състояние при пациенти с RA, PsA или AS, данните не говорят за необходимост от корекция на дозата нито на голимумаб, нито на MTX (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция за предпазване от бременност и да продължат да я използват поне 6 месеца след последното приложение на голимумаб.

Бременност

Има проспективно събрани данни за умерен брой (приблизително 400) бременности с експозиция на голимумаб, които са довели до живи раждания с известни резултати, включително 220 бременности с експозиция през първия триместър. В популационно проучване от Северна Европа, включващо 131 бременности (и 134 кърмачета) са наблюдавани

6/134 (4,5%) събития на сериозни вродени аномалии след експозиция *in utero* на Simponi спрямо 599/10 823 (5,5%) събития след системна небиологична терапия, в сравнение с 4,6% в общата популация на проучването. Съотношенията на шансовете, коригирани за смущаващи фактори, са съответно OR 0,79 (95% CI 0,35-1,81) за Simponi спрямо системна небиологична терапия и OR 0,95 (95% CI 0,42-2,16) за Simponi спрямо общата популация.

Тъй като голимумаб инхибира TNF, приложението му по време на бременността може да засегне нормалния имунен отговор на новороденото. Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие и раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Наличният клиничен опит е ограничен. Голимумаб трябва да се използва по време на бременност само ако лечението е наистина наложително.

Голимумаб преминава през плацентата. След лечение с TNF-блокиращо моноклонално анти тяло по време на бременността, анти тялото се установява до 6 месеца в серума на кърмачета, родени от лекуваните жени. В резултат на това тези кърмачета може да са с повишен риск от развитие на инфекция. Не се препоръчва приложение на живи ваксини при кърмачета с експозиция на голимумаб *in utero*, 6 месеца след последната инжекция с голимумаб на майката по време на бременността (вж. точки 4.4 и 4.5).

Кърмене

Не е известно дали голимумаб се екскретира в кърмата или се резорбира системно след поглъщане. При маймуни е доказано, че голимумаб преминава в кърмата и понеже човешките имуноглобулини се екскретират в кърмата, жените не трябва да кърмят по време на лечението с голимумаб и поне 6 месеца след края му.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания с голимумаб върху фертилитета при животни. Проучване на фертилитета при мишки, с използване на аналогично анти тяло, което избирателно инхибира функционалната активност на мишия TNF α , не показва значими ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Simponi повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това след приложение на Simponi може да се появи замайване (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

През контролирания период на основните изпитвания за RA, PsA, AS, nr-Axial SpA и UC инфекция на горните дихателни пътища е била най-честата нежелана реакция (НР), която се съобщава при 12,6% от пациентите, лекувани с голимумаб в сравнение с 11,0% при контролните пациенти. Най-сериозните НР, съобщени за голимумаб, включват сериозни инфекции (включително сепсис, пневмония, ТВ, инвазивни гъбични и опортюнистични инфекции), демиелинизиращи нарушения, реактивация на HBV, ЗСН, автоимунни процеси (лупус-подобен синдром), хематологични реакции, сериозна системна свръхчувствителност (включително анафилактична реакция), васкулит, лимфом и левкемия (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

НР, наблюдавани в клинични изпитвания и съобщени при постмаркетинговата употреба на голимумаб в света, са описани в Таблица 1. В рамките на системо-органните класове НР са изброени по честота според следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1
Табличен списък на НР

Инфекции и инфестации	
Много чести:	Инфекция на горните дихателни пътища (назофарингит, фарингит, ларингит и ринит)
Чести:	Бактериални инфекции (като целулит), инфекция на долните дихателни пътища (като пневмония), вирусни инфекции (като грип и херпес), бронхит, синусит, повърхностни гъбични инфекции, абсцес
Нечести:	Сепсис, включително септичен шок, пиелонефрит
Редки:	Туберкулоза, опортюнистични инфекции (като например инвазивни гъбични инфекции [хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза, пневмоцистоза], бактериална, атипична микобактериална и протозойна инфекция), реактивация на вируса на хепатит В, бактериален артрит, инфекциозен бурсит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени	
Нечести:	Неоплазми (като рак на кожата, сквамозноклетъчен карцином и меланоцитен невус)
Редки:	Лимфом, левкемия, меланом, Merkel-клетъчен карцином
С неизвестна честота:	Хепатолиенален Т-клетъчен лимфом*, сарком на Kaposi
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести:	Левкопения (включително неутропения), анемия
Нечести:	Тромбоцитопения, панцитопения
Редки:	Апластична анемия, агранулоцитоза
Нарушения на имунната система	
Чести:	Алергични реакции (бронхоспазъм, свръхчувствителност, уртикария), позитивиране на автоантитела
Редки:	Сериозни системни реакции на свръхчувствителност (включително анафилактична реакция), васкулит (системен), саркоидоза
Нарушения на ендокринната система	
Нечести:	Тироидни нарушения (като хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм и струма)
Нарушения на метаболизма и храненето	
Нечести:	Повишаване на нивата на кръвната захар, повишаване на нивата на липидите
Психични нарушения	
Чести:	Депресия, безсъние
Нарушения на нервната система	
Чести:	Замайване, главоболие, парестезия
Нечести:	Нарушено равновесие
Редки:	Демиелинизиращи нарушения (централни или периферни), дисгеузия
Нарушения на очите	
Нечести:	Нарушения на зрението (като замъглено зрение и намалена зрителна острота), конюнктивит, алергия на очите (като сърбеж в очите и дразнене)
Сърдечни нарушения	
Нечести:	Аритмия, исхемични коронарни нарушения

	Редки: Застойна сърдечна недостатъчност (новопоявила се или влошаване на вече съществуваща)
Съдови нарушения	Чести: Артериална хипертония Нечести: Тромбоза (като дълбока венозна тромбоза или тромбоза на аортата), зачервяване на лицето Редки: Феномен на Raynaud
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести: Астма и свързани с астмата симптоми (като хриптене и бронхиална хиперактивност) Нечести: Интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	Чести: Диспепсия, гастроинтестинална и абдоминална болка, гадене, стомашно-чревни възпалителни нарушения (като гастрит и колит), стоматит Нечести: Констипация, гастроезофагеална рефлуксна болест
Хепатобилиарни нарушения	Чести: Повишаване на аланин аминотрансферазата, повишаване на аспартат аминотрансферазата Нечести: Холелитиаза, чернодробни нарушения
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: Пруритус, обрив, алопеция, дерматит Нечести: Булозни кожни реакции, псориазис (новопоявил се или влошаване на вече съществуващ псориазис, палмарен/плантарен и пустулозен), уртикария Редки: Лихеноидни реакции, ексофолиация на кожата, васкулит (кожен) С неизвестна честота: Влошаване на симптомите на дерматомиозит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Редки: Лупус-подобен синдром
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Редки: Нарушения на пикочния мехур, бъбречни нарушения
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести: Нарушения на гърдите, менструални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести: Пирексия, астения, реакция на мястото на инжектиране (като еритем на мястото на инжектиране, уртикария, индурация, болка, кръвонасядане, пруритус, дразнене, и парестезия), дискомфорт в областта на гръдния кош Редки: Забавено зарастване на рани
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести: Фрактури на костите

* Наблюдавани при други TNF блокери.

В тази точка, медианата на периода на проследяване (приблизително 4 години) като цяло е представена за всяко приложение на голимумаб. Когато приложението на голимумаб е описано спрямо дозата, медианата на периода на проследяване се променя (приблизително 2 години при

доза от 50 mg, приблизително 3 години при доза от 100 mg), като пациентите може да са преминали от една доза към друга.

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

През контролирания период на основните изпитвания, се наблюдава инфекция на горните дихателни пътища като най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция при 12,6% от лекуваните с голимумаб пациенти (честота на 100 човекогодини: 60,8; 95% CI: 55,0, 67,1), в сравнение с 11,0% при контролните пациенти (честота на 100 човекогодини: 54,5; 95% CI: 46,1, 64,0). В контролирани и неконтролирани етапи на проучванията, с медиана на проследяване приблизително 4 години, честотата на инфекции на горните дихателни пътища на 100 човекогодини е била 34,9 случая; 95% CI: 33,8; 36,0 за лекуваните с голимумаб пациенти.

През контролирания период на основните изпитвания са наблюдавани инфекции при 23,0% от лекуваните с голимумаб пациенти (честота на 100 човекогодини: 132,0; 95% CI: 123,3, 141,1), в сравнение с 20,2% при контролните пациенти (честота на 100 човекогодини: 122,3; 95% CI: 109,5; 136,2). В контролирани и неконтролирани етапи на изпитванията, с медиана на проследяване приблизително 4 години, честотата на инфекции на 100 човекогодини е била 81,1 събития; 95% CI: 79,5; 82,8 за лекуваните с голимумаб пациенти.

През контролирания период на изпитванията за RA, PsA, AS и nr-Axial SpA са наблюдавани сериозни инфекции при 1,2% от лекуваните с голимумаб пациенти и 1,2% от пациентите в контролната група. Честотата на сериозните инфекции на 100 човекогодини при проследяване в контролирания период на изпитванията за RA, PsA, AS и nr-Axial SpA е била 7,3; 95% CI: 4,6, 11,1 за групата на голимумаб от 100 mg, 2,9; 95% CI 1,2, 6,0 за групата на голимумаб от 50 mg и 3,6; 95%CI: 1,5, 7,0 за плацебо групата. През контролирания период на изпитвания на индукционно лечение с голимумаб при UC, сериозни инфекции са наблюдавани при 0,8% от пациентите, лекувани с голимумаб, в сравнение с 1,5% от пациентите в контролната група. Сериозните инфекции, наблюдавани при пациентите, лекувани с голимумаб, включват туберкулоза, бактериални инфекции, включително сепсис и пневмония, инвазивни гъбични инфекции и други опортюнистични инфекции. Някои от тези инфекции са били с летален изход. В контролираните и неконтролираните етапи на основните изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, е наблюдавана по-висока честота на сериозни инфекции, включително опортюнистични инфекции и ТВ при пациенти, получавали 100 mg голимумаб, в сравнение с пациенти, получавали 50 mg голимумаб. Честотата на всички сериозни инфекции на 100 човекогодини е била 4,1; 95% CI: 3,6; 4,5, при пациентите, получавали 100 mg голимумаб и 2,5; 95% CI: 2,0; 3,1 при пациентите, получавали 50 mg голимумаб.

Злокачествени заболявания

Лимфом

По време на основните изпитвания честотата на развитие на лимфом при лекуваните с голимумаб пациенти е по-висока от очакваната в общата популация. В контролираните и неконтролираните етапи на тези изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, е наблюдавана по-висока честота на лимфом при пациентите, получавали 100 mg голимумаб, в сравнение с пациентите, получавали 50 mg голимумаб. Лимфом е диагностициран при 11 участници (1 в терапевтичните групи на 50 mg голимумаб и 10 в терапевтичните групи на 100 mg голимумаб), с честота (95% CI) на 100 човекогодини за периода на проследяване при 0,03 (0,00; 0,15) и 0,13 (0,06; 0,24) случая, съответно при голимумаб 50 mg и 100 mg, и 0,00 (0,00, 0,57) случая при плацебо. По-голяма част от случаите на развитие на лимфом са възникнали при проучването GO-AFTER, което включва пациенти с предходна експозиция на TNF-антагонисти, които са имали по-голяма продължителност и рефрактерност на заболяването (вж. точка 4.4).

Злокачествени заболявания, различни от лимфом

В контролираните периоди на основните изпитвания, както и по време на приблизително 4-годишното проследяване, честотата на различните от лимфом злокачествени заболявания (с

изключение на немеланомния кожен рак) е сходна в групите на лечение с голимумаб и контролните групи. По време на приблизително 4-годишното проследяване честотата на различните от лимфом злокачествени заболявания (с изключение на немеланомния кожен рак) е сходна с тази в общата популация.

По време на контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, немеланомен рак на кожата е диагностициран при 5 от участниците, приемали плацебо, 10 от приемалите голимумаб 50 mg и 31 от приемалите голимумаб 100 mg при честота (95% CI) на 100 човекогодини за периода на проследяване 0,36 (0,26; 0,49) общо при голимумаб и 0,87 (0,28; 2,04) при плацебо.

По време на контролирания и неконтролирания период на основните изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, злокачествени заболявания с изключение на меланом, немеланомен кожен рак и лимфом са диагностицирани при 5-ма участници, приемали плацебо, 21 от приемалите голимумаб 50 mg и 34 от приемалите голимумаб 100 mg при честота (95% CI) на 100 човекогодини за периода на проследяване 0,48 (0,36; 0,62) общо за голимумаб и 0,87 (0,28; 2,04) за плацебо (вж. точка 4.4).

Съобщения от клинични изпитвания за лечение на астма

В експлораторно клинично проучване пациенти с тежка персистираща астма са получили натоварваща доза голимумаб (150% от определената терапевтична доза) подкожно на седмица 0, след което са лекувани с голимумаб 200 mg, голимумаб 100 mg или голимумаб 50 mg подкожно на всеки 4 седмици до седмица 52. При пациентите на лечение с голимумаб (n = 230) са съобщени осем злокачествени заболявания и нито едно при пациентите на плацебо (n = 79). Съобщение за лимфом има при 1 пациент, за немеланомен рак на кожата при 2-ма пациенти и за други злокачествени заболявания при 5 пациенти. Няма превалиране на определен вид злокачествено заболяване.

По време на плацебо-контролираната част на проучването честотата на поява (95% CI) на всички злокачествени заболявания на 100 човекогодини проследяване на пациентите, лекувани с голимумаб, е била 3,19 (1,38; 6,28). В това проучване честотата на поява (95% CI) на 100 човекогодини проследяване при пациентите, лекувани с голимумаб, е била 0,40 (0,01, 2,20) за лимфом, 0,79 (0,10, 2,86) за немеланомен кожен рак и 1,99 (0,64, 4,63) за други злокачествени заболявания. При участниците на плацебо честотата на поява (95% CI) на тези злокачествени заболявания на 100 човекогодини е била 0,00 (0,00, 2,94). Значимостта на тези резултати не е известна.

Неврологични събития

В контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, е наблюдавана по-висока честота на демиелинизация при пациентите, получавали голимумаб 100 mg, в сравнение с пациентите, получавали голимумаб 50 mg (вж. точка 4.4).

Повишаване на чернодробните ензими

В контролирания период на основните изпитвания за RA и PsA се появяват леки повишения на АЛАТ (> 1 и < 3 x горната граница на нормата (ULN), със сходни честоти в групите на голимумаб и контролните групи в изпитванията за лечение на RA и PsA (22,1% до 27,4% от пациентите); като в изпитванията за лечение на AS и nr-Axial SpA при повече пациенти, лекувани с голимумаб, се е появило леко повишаване на АЛАТ (26,9%), отколкото при контролните пациенти (10,6%). По време на контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания за лечение на RA и PsA, с медиана на проследяване приблизително 5 години, честотата на леките повишавания на АЛАТ в изпитванията за лечение на RA и PsA е сходна при лекуваните с голимумаб пациенти и контролните пациенти. В контролирания период на основните изпитвания на индукционно лечение с голимумаб при UC са възникнали леки повишения на АЛАТ (> 1 и < 3 x ULN) в сходни съотношения при лекуваните с голимумаб и контролните пациенти (съответно 8,0% до 6,9%). В контролираните и неконтролираните периоди на основни изпитвания за UC с медиана на проследяване

приблизително 2 години процентът на пациентите с леки повишения на АЛАТ е 24,7% при пациенти, приемащи голимумаб по време на етапа на поддържаща терапия от проучването при UC.

В контролирания период на основни изпитвания за лечение на RA и AS повишаванията на АЛАТ $\geq 5 \times \text{ULN}$ не са чести, като те са наблюдавани по-често при пациентите, лекувани с голимумаб (0,4% до 0,9%), отколкото при контролните пациенти (0,0%). Такава тенденция не се наблюдава при пациентите с псориатичен артрит. По време на контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания, с медиана на проследяване 5 години, честотата на повишаване на АЛАТ $\geq 5 \times \text{ULN}$ е сходна при лекуваните с голимумаб пациенти и при контролните пациенти. Като цяло тези повишавания са асимптомни и стойностите се понижават или се нормализират и при отпаднали от изпитването пациенти, и при такива, които продължават да участват, както и при корекция на приема на други лекарствени продукти. Няма съобщени случаи по време на контролирания и неконтролирания период на проучването за nr-Axial SpA (до 1 година). В контролирания период на основни изпитвания на индукционно лечение с голимумаб при UC са възникнали повишения на АЛАТ $\geq 5 \times \text{ULN}$ в сходни съотношения при лекуваните с голимумаб и пациентите, приемали плацебо (съответно 0,3% до 1,0%). В контролираните и неконтролираните периоди на основни изпитвания за UC с медиана на проследяване приблизително 2 години процентът на пациентите с повишения на АЛАТ $\geq 5 \times \text{ULN}$ е 0,8% при пациенти, приемащи голимумаб по време на етапа на поддържаща терапия от проучването при UC.

В основни изпитвания за лечение на RA, PsA, AS и nr-Axial SpA, един пациент, включен в RA изпитване с предшествващи чернодробни отклонения и прием на други лекарствени продукти, който е лекуван с голимумаб, е развил неинфекциозен хепатит с иктер, с летален изход. Не се изключва ролята на голимумаб като допринасящ или утежняващ фактор.

Реакции на мястото на инжектиране

В контролираните периоди на основни изпитвания 5,4% от пациентите, лекувани с голимумаб, са получили реакции на мястото на инжектиране в сравнение с 2,0% от контролните пациенти. Наличието на антитела срещу голимумаб може да повиши риска от реакции на мястото на инжектиране. Повечето реакции на мястото на инжектиране са леки до умерено тежки, като най-честата е еритем на мястото на инжектиране. Като цяло появата на реакции на мястото на инжектиране не налага прекратяване на приложението на лекарствения продукт.

В контролираните изпитвания фаза IIb и/или III за лечение на RA, PsA, AS, nr-Axial SpA, тежка персистираща астма и в изпитвания фаза II/III за лечение на UC, нито един от лекуваните с голимумаб пациенти не е развил анафилактична реакция.

Автоантитела

По време на контролирани и неконтролирани периоди на основни изпитвания с едногодишен период на проследяване, при 3,5% от пациентите, лекувани с голимумаб, и 2,3% от контролните пациенти за първи път са установени ANA (в титър 1:160 или по-висок). В края на едногодишното проследяване наличието на анти-dsDNA антитела при изходно анти-dsDNA отрицателни пациенти е 1,1%.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В клинично проучване единични дози до 10 mg/kg са инжектирани интравенозно без прояви на токсичност, ограничаваща дозата. В случай на предозиране се препоръчва пациентът да остане под наблюдение за признаци и симптоми на нежелани реакции, като незабавно се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF α), АТС код: L04AB06

Механизъм на действие

Голимумаб е човешко моноклонално антитяло, което образува стабилен комплекс с висок афинитет както към разтворимата, така и към трансмембранната форма на човешкия TNF α , което предотвратява свързването на TNF α към рецепторите му.

Фармакодинамични ефекти

Доказано е, че свързването на човешкия TNF с голимумаб неутрализира индуцираната от TNF α експресия на повърхността на човешките ендотелни клетки на адхезионните молекули Е-селектин, съдова адхезионна молекула 1 (vascular cell adhesion molecule, VCAM-1) и междуклетъчна адхезионна молекула 1 (intercellular adhesion molecule, ICAM-1). *In vitro* голимумаб инхибира и индуцираната от TNF секреция на интерлевкин 6 (IL-6), IL-8 и гранулоцит-макрофаг колоностимулиращ фактор (GM-CSF).

В сравнение с групите на плацебо е наблюдавано и подобрение по отношение на стойностите на С-реактивния протеин (CRP), като лечението със Simponi е довело до значимо понижаване спрямо изходните стойности на серумните нива на IL-6, ICAM-1, матриксната металопротеиназа 3 (MMP-3) и съдовоендотелния растежен фактор (vascular endothelial growth factor, VEGF) в сравнение с контролното лечение. В допълнение, нивата на TNF α са се понижали при пациентите с RA и AS, а при пациентите с PsA са се понижали нивата на IL-8. Тези промени са наблюдавани при първата оценка (седмица 4) след започване на приложението на Simponi и като цяло са се задържали до седмица 24.

Клинична ефикасност

Ревматоиден артрит

Ефикасността на Simponi е доказана в три многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания, включващи над 1 500 пациенти на възраст ≥ 18 години с RA с умерено до силно изразена активност, диагностициран според критериите на Американския колеж по ревматология (ACR), поне 3 месеца преди скрининга. Пациентите са имали поне 4 оточни и 4 болезнени стави. Simponi или плацебо са били инжектирани подкожно веднъж на всеки 4 седмици.

В GO-FORWARD са оценени 444 пациенти с активен RA въпреки стабилната доза от поне 15 mg/седмично MTX и които не са лекувани преди това с TNF-антагонист. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX или Simponi 100 mg + плацебо. Пациентите, които са получавали плацебо + MTX, са преминали на Simponi 50 mg + MTX след седмица 24. На седмица 52 пациентите са включени в открито дългосрочно продължение на проучването.

В GO-AFTER са оценени 445 пациенти, лекувани преди това с един или повече от TNF-антагонистите адалимумаб, етанерцепт или инфликсимаб. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо, Simponi 50 mg или Simponi 100 mg. По време на проучването на

пациентите е разрешено да продължат съпътстващото DMARD лечение с MTX, сулфасалазин (SSZ) и/или хидроксихлороквин (HCQ). Обявените причини за прекратяване на предшестващото анти-TNF лечение са липса на ефикасност (58%), непоносимост (13%), и/или различни от безопасността и ефикасността причини (29%, предимно по финансови съображения).

В GO-BEFORE са оценени 637 пациенти с активен RA, които не са получавали MTX и не са лекувани преди това с TNF-антагонисти. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX или Simponi 100 mg + плацебо. На седмица 52 пациентите са включени в открито дългосрочно продължение на проучването, в което пациентите, получаващи плацебо + MTX, които са имали поне една болезнена или подута става, са преминали на лечение със Simponi 50 mg + MTX.

В GO-FORWARD (съвместните) първични крайни са процентът пациенти, при които е достигнат ACR 20 отговор на седмица 14 и подобрението на седмица 24 по Въпросника за оценка на здравословното състояние (Health Assessment Questionnaire, HAQ). В GO-AFTER първичната крайна точка е процентът пациенти, при които е достигнат ACR 20 отговор на седмица 14. В GO-BEFORE съставните първични крайни точки са процентът пациенти, при които е достигнат ACR 50 отговор на седмица 24 и промяната в модифицирания резултат по van der Heijde-Sharp (vdH-S) на седмица 52. Освен първичните крайни точки е направена и допълнителна оценка на влиянието на Simponi върху признаците и симптомите на артрит, рентгенографски отговор, телесни функции и свързаните със здравето показатели за качество на живот.

Като цяло не са установени клинично значими различия в показателите за ефикасност между пациентите, получаващи Simponi 50 mg и 100 mg, със съпътстващ прием на MTX на седмица 104 в GO-FORWARD и GO-BEFORE и на седмица 24 в GO-AFTER. Във всяко от RA проучванията според дизайна на проучването, пациентите в дългосрочното продължение на проучването може да са сменяли дозите Simponi от 50 mg на 100 mg и обратно по преценка на лекаря в проучването.

Признаци и симптоми

Основните ACR резултати за доза Simponi 50 mg на седмици 14, 24 и 52 за GO-FORWARD, GO-AFTER и GO-BEFORE са представени в Таблица 2 и описани по-долу. Наблюдаван е отговор при първа оценка (седмица 4) след първоначалното приложение на Simponi.

В GO-FORWARD от 89 участници, рандомизирани да получават Simponi 50 mg + MTX, 48 са останали на това лечение до седмица 104. От тях 40, 33 и 24 пациенти са имали ACR отговор на седмица 104 съответно 20/50/70. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, са наблюдавани подобни честоти на ACR 20/50/70 отговор от седмица 104 до седмица 256.

В GO-AFTER процентът от пациентите, постигащи ACR 20 отговор, е по-висок при пациентите, получаващи Simponi, в сравнение с пациентите на плацебо, независимо от причината за прекратяване на предшестващото лечение с TNF-антагонисти.

Таблица 2
Основни резултати за ефикасност в контролираните етапи на GO-FORWARD, GO-AFTER и GO-BEFORE.

	GO-FORWARD Активен RA въпреки лечението с MTX		GO-AFTER Активен RA, лекуван преди това с един или повече TNF-антагонисти		GO-BEFORE Активен RA, нелекуван преди това с MTX	
	Плацебо + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Плацебо	Simponi 50 mg	Плацебо + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Отговорили пациенти, %						
ACR 20						
Седмица 14	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
Седмица 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Седмица 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Седмица 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Седмица 24	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
Седмица 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Седмица 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Седмица 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Седмица 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n отразява рандомизираните пациенти; действителният брой пациенти, подходящи за оценка по всеки проследяван параметър, може да варира в зависимост от периода на оценка.

* p ≤ 0,001

NA: Неприложимо

В GO-BEFORE основният анализ при пациентите с умерен до тежък ревматоиден артрит (комбинирани групи Simponi 50 и 100 mg + MTX спрямо MTX самостоятелно за ACR 50) не е статистически значим на седмица 24 (p = 0,053). На седмица 52 в общата популация процентът пациенти в групата на Simponi 50 mg + MTX, постигнали ACR отговор, като цяло е бил по-висок, но не сигнификантно различен в сравнение с MTX самостоятелно (вж. Таблица 2). Допълнителни анализи са направени за подгрупите, представителни за показаната за лечение популация пациенти с тежък, активен и прогресиращ RA. Демонстриран е общо по-голям ефект на Simponi 50 mg + MTX спрямо MTX самостоятелно при показаната популация в сравнение с общата популация.

В GO-FORWARD и GO-AFTER са наблюдавани клинично и статистически значими отговори по резултата за активност на заболяването (DAS28) за всеки предварително определен период на оценка на седмица 14 и седмица 24 (p ≤ 0,001). Сред пациентите, останали на лечение със Simponi, за което са били рандомизирани в началото на проучването, отговорите по DAS28 са се задържали до седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, отговорите по DAS28 са били подобни от седмица 104 до седмица 256.

В GO-BEFORE е измерен значимият клиничен отговор, дефиниран като поддържане на ACR 70 отговор за продължителен период от 6 месеца. На седмица 52, 15% от пациентите в групата на Simponi 50 mg + MTX са постигнали значим клиничен отговор в сравнение със 7% от пациентите в групата на плацебо + MTX (p = 0,018). Между 159-те участници, рандомизирани на Simponi 50 mg + MTX, 96 са останали на това лечение на седмица 104. Сред тях 85, 66 и 53 пациенти са имали отговор ACR 20/50/70 съответно на седмица 104. Сред пациентите, които

са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, са наблюдавани подобни честоти на ACR 20/50/70 отговор от седмица 104 до седмица 256.

Рентгенографски отговор

В GO-BEFORE, за да се оцени степента на структурно увреждане, е използвана промяната от изходните стойности в резултата по vdH-S, комбиниран резултат за структурно увреждане, който измерва рентгенографски броя и размера на ставните ерозии и степента на стесняване на ставното пространство на ръцете/кичките и стъпалата. Основните резултати при доза Simponi 50 mg на седмица 52 са представени в Таблица 3.

Броят пациенти без поява на нови ерозии или с промяна спрямо изходните стойности на общия резултат по vdH-S ≤ 0 е значимо по-висок в групата на лечение със Simponi в сравнение с контролната група ($p = 0,003$). Рентгенографските ефекти, наблюдавани на седмица 52, са се запазили до седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, рентгенографските ефекти са били подобни от седмица 104 до седмица 256.

Таблица 3
Средни рентгенографски промени спрямо изходните стойности в общия резултат по vdH-S на седмица 52 в общата популация в GO-BEFORE

	Плацебо + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Общ резултат		
Изходни стойности	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Промяна от изходните стойности	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Резултат за ерозия		
Изходни стойности	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Промяна от изходните стойности	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Резултат за ССП		
Изходни стойности	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Промяна от изходните стойности	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n отразява рандомизирани пациенти

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Телесни функции и качество на живот, свързано със здравословното състояние

В GO-FORWARD и GO-AFTER са оценени телесните функции и инвалидност като отделни крайни точки чрез индекса за инвалидност на HAQ DI. В тези проучвания на седмица 24, Simponi показва клинично и статистически значимо подобрение на показателите на HAQ DI от изходните в сравнение с контролните пациенти. Сред пациентите, останали на лечение със Simponi, за което са били рандомизирани в началото на проучването, подобрението в HAQ DI се е задържало до седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, подобрението в HAQ DI е било подобно от седмица 104 до седмица 256.

В GO-FORWARD при пациентите, лекувани със Simponi, е постигнато клинично и статистически значимо подобрение по отношение на качеството на живот, свързано със здравословното състояние, определено въз основа на показателите за телесни функции на SF-36, в сравнение с пациентите на плацебо на седмица 24. Сред пациентите, останали на лечение със Simponi, за което са били рандомизирани в началото на проучването, подобрението в телесните функции на SF-36 се е задържало до седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, подобрението в телесните функции на SF-36 е било подобно от седмица 104 до седмица 256. В GO-FORWARD и GO-AFTER е постигнато статистически значимо подобрение по отношение на умората, измерена чрез функционална оценка по скалата за лечение на хронични заболявания - умора (FACIT-F).

Псориатичен артрит

Безопасността и ефикасността на Simponi са оценени в многоцентрово, рандомизирано, плацебо контролирано проучване (GO-REVEAL), включващо 405 възрастни пациенти с активен PsA (≥ 3 оточни стави и ≥ 3 болезнени стави) въпреки лечението с нестероидни противовъзпалителни медикаменти (НСПВС) или DMARD. Пациентите в това изпитване са с диагностициран PsA поне преди 6 месеца и с поне лек псориазис. Включени са пациенти с всички подтипове псориатичен артрит, включително полиартикуларен артрит без ревматични възли (43%), асиметричен периферен артрит (30%), артрит на дисталните интерфалангеални стави (15%), спондилит с периферен артрит (11%) и инвалидизиращ артрит (1%). Не се допуска предшестващо лечение с TNF-антагонист. Simponi или плацебо се прилагат подкожно през 4 седмици. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо, Simponi 50 mg или Simponi 100 mg. Пациентите, които са получавали плацебо, са преминали на Simponi 50 mg след седмица 24. Пациентите са включени в открито дългосрочно продължение на проучването на седмица 52. Приблизително 48% от пациентите са продължили лечението с постоянни дози метотрексат (≤ 25 mg/седмично). Съвместните първични крайни точки са процентът пациенти, достигащи ACR 20 отговор на седмица 14 и промяна на изходните стойности на общия PsA, модифициран по vdH-S резултат, на седмица 24.

Като цяло не са наблюдавани клинично значими различия в показателите за ефикасност между схемите на прилагане на Simponi 50 mg и 100 mg на седмица 104. Според дизайна на проучването пациентите в дългосрочното продължение на проучването може да са сменяли дозите Simponi от 50 mg на 100 mg и обратно по преценка на лекаря в проучването.

Признаци и симптоми

Основните резултати за дозата от 50 mg на седмици 14 и 24 са представени в Таблица 4 и описани по-долу.

Таблица 4
Основни резултати за ефикасността от GO-REVEAL

	Плацебо	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Отговорили пациенти, %		
ACR 20		
Седмица 14	9%	51%
Седмица 24	12%	52%
ACR 50		
Седмица 14	2%	30%
Седмица 24	4%	32%
ACR 70		
Седмица 14	1%	12%
Седмица 24	1%	19%
PASI^b 75^b		
Седмица 14	3%	40%
Седмица 24	1%	56%

* $p < 0,05$ за всички сравнения;

^a n отразява рандомизираните пациенти; действителният брой пациенти, подходящи за оценка по всеки проследяван параметър, може да варира в зависимост от периода на оценка

^b Площ на псориазиса и индекс на тежест

^b Въз основа на подгрупата пациенти с изходно засягане на $\geq 3\%$ от телесната площ, 79 пациенти (69,9%) в групата на плацебо и 109 (74,3%) в групата на лечение със Simponi 50 mg.

Отговори са наблюдавани при първата оценка (седмица 4) след първоначалното приложение на Simponi. Сходни ACR 20 отговори на седмица 14 са наблюдавани при пациентите с полиартикуларен артрит без ревматоидни възли и при подтиповете асиметричен периферен PsA. Броят на пациентите с други подтипове PsA е твърде малък, за да позволи адекватна

оценка. Наблюдаваните отговори в групите на лечение със Simponi са сходни при пациентите, които са приемали съпътстващо MTX и тези, които не са приемали. От 146 пациенти рандомизирани на Simponi 50 mg, 70 са били все още на това лечение на седмица 104. От тези 70 пациенти, 64, 46 и 31 пациенти са имали съответно ACR отговор 20/50/70. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, са наблюдавани подобни честоти на ACR 20/50/70 отговор от седмица 104 до седмица 256.

Статистически значими отговори по DAS28 са наблюдавани на седмици 14 и 24 ($p < 0,05$).

На седмица 24, при пациентите, лекувани със Simponi, е наблюдавано подобрение в показателите за периферна активност на псориазичния артрит (напр. брой оточни стави, брой болезнени/чувствителни стави, дактилит и ентезит). Лечението със Simponi е довело до значимо подобрение на телесните функции, оценена въз основа на HAQ DI, както и до значимо подобрение в качеството на живот, свързано със здравословното състояние, оценено въз основа на показателите за телесни функции и психическо състояние на SF-36. При пациентите, останали на лечение със Simponi, за което са били рандомизирани в началото на проучването, DAS28 и HAQ DI отговорите се запазват през седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, DAS28 и HAQ DI отговорите са били подобни от седмица 104 до седмица 256.

Рентгенографски отговор

Структурното увреждане на ръцете и ходилата е оценено рентгенографски чрез промяна на изходните стойности на vdH-S резултата, модифициран за PsA, чрез прибавяне на дисталните интерфалангеални стави на ръката.

Лечението със Simponi 50 mg намалява скоростта на прогресия на периферно увреждане на ставите, в сравнение с лечението с плацебо на седмица 24, измерена чрез промяна в изходните стойности в общия модифициран vdH-S резултат (средно $\pm$ SD резултата е $0,27 \pm 1,3$ в плацебо групата, в сравнение с $-0,16 \pm 1,3$ в Simponi групата $p = 0,011$). Освен тези 146 пациенти, които са били рандомизирани на Simponi 50 mg, са налични рентгенографски данни на седмица 52 за 126 пациенти, от които 77% не са показали прогресия в сравнение с изходните стойности. Налични са рентгенографски данни на седмица 104 за 114 пациенти, от които 77% не са показали прогресия от изходните стойности. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, подобен брой пациенти не са показали прогресия от изходните стойности от седмица 104 до седмица 256.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит

Ефикасността и безопасността на Simponi са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване (GO-RAISE), включващо 356 възрастни пациенти с активен AS (с Индекс на активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат [BASDAI] ≥ 4 и резултат по визуална аналогова скала (VAS) ≥ 4 за обща болка в гърба от 0 до 10 cm). В проучването са включени пациенти с активно заболяване независимо от настоящо или предишно лечение с NSAID или DMARD, но нелекувани с TNF-антагонисти. Simponi или плацебо са прилагани подкожно на всеки 4 седмици. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо, Simponi 50 mg или Simponi 100 mg, като се допуска продължаване на лечението с DMARD (MTX, SSZ и/или HCQ). Първичната крайна точка е процентът пациенти, постигащи ASAS 20 отговор на седмица 14 (Група за оценка на анкилозиращия спондилит [ASAS]). Данните за плацебо контролираната ефикасност са събирани и анализирани до седмица 24.

Основните резултати за дозата от 50 mg са представени в Таблица 5 и описани по-долу. Като цяло не са наблюдавани клинично значими различия в показателите за ефикасност между Simponi 50 mg и 100 mg на седмица 24. Според дизайна на проучването пациентите в дългосрочното продължение на проучването може да са сменяли дозите Simponi от 50 mg на 100 mg и обратно по преценка на лекаря в проучването.

Таблица 5
Основни резултати за ефикасността от GO-RAISE

	Плацебо	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
Отговорили пациенти, %		
ASAS 20		
Седмица 14	22%	59%
Седмица 24	23%	56%
ASAS 40		
Седмица 14	15%	45%
Седмица 24	15%	44%
ASAS 5/6		
Седмица 14	8%	50%
Седмица 24	13%	49%

* p ≤ 0,001 за всички сравнения

^a n отразява рандомизираните пациенти; действителният брой пациенти, подходящи за оценка по всеки проследяван параметър, може да варира в зависимост от периода на оценка

Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, броят пациенти с ASAS 20 и ASAS 40 отговор е подобен от седмица 24 до седмица 256.

На седмица 14 и 24 са наблюдавани и случаи на статистически значими отговори по BASDAI 50, 70 и 90 ($p \leq 0,017$). Подобрене на основните показатели за активност на заболяването е наблюдавано при първата оценка (седмица 4) след първоначалното приложение на Simponi, което е продължило до седмица 24. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, са наблюдавани подобни степени на промяна от изходните стойности по BASDAI от седмица 24 до седмица 256. Трайни резултати са наблюдавани при пациенти с ASAS 20 отговор на седмица 14 независимо от употребата на DMARD (MTX, сулфасалазин и/или хидроксихлороквин), резултата за HLA-B27 антигена или изходните стойности на CRP.

Лечението със Simponi води до значително подобрене в телесните функции, оценени по промените в BASFI на седмица 14 и 24, в сравнение с изходните стойности. Качеството на живот, свързано със здравословното състояние, оценено въз основа на показателите за телесните функции на SF-36, също показва значимо подобрене на седмица 14 и 24. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със Simponi, подобренето в телесните функции и качеството на живот, свързано със здравословното състояние, са били подобни от седмица 24 до седмица 256.

Нерентгенографски аксиален спондилоартрит при възрастни

GO-AHEAD

Безопасността и ефикасността на Simponi са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (GO-AHEAD) при 197 възрастни пациенти с тежък активен prAxial SpA (определени като пациенти, които отговарят на критериите за класифициране на аксиален спондилоартрит на ASAS, но не отговарят на модифицираните New York критерии за AS). Пациентите, включени в това проучване, са имали активно заболяване (определено като BASDAI ≥ 4 и по визуална аналогова скала (VAS) за обща болка в гръба ≥ 4 , всеки по скала 0-10 cm), въпреки настоящо или предишно лечение с НСПВС и не са лекувани с биологични продукти, включително с TNF-антагонисти. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо или Simponi 50 mg, приложен подкожно, на всеки 4 седмици. На седмица 16 пациентите влизат в отворена фаза, в която всички са получили Simponi 50 mg, приложен подкожно, на всеки 4 седмици до седмица 48, като е направена оценка на ефикасността до седмица 52 и проследяване на безопасността до седмица 60. Приблизително 93% от пациентите, които получават Simponi в началото на отвореното продължение (седмица 16)

остават на лечение до края на проучването (седмица 52). Анализите са извършени както за всички лекувани (All Treated, AT, N = 197), така и за обективни признаци на възпаление (Objective Signs of Inflammation, OSI, N = 158, определени от повишен CRP и/или настоящи доказателства за сакролит от ЯМР) популации. Данните за ефикасност от плацебо-контролирано проучване са събрани и анализирани до седмица 16. Първичната крайна точка е делът пациенти постигнали ASAS 20 отговор на седмица 16. Основните резултати са представени в Таблица 6 и са описани по-долу.

Таблица 6
Основни резултати за ефикасност от GO-AHEAD на седмица 16

Подобрения на признаци и симптоми				
	Всички лекувани популации (AT)		Популация с обективни признаци на възпаление (OSI)	
	плацебо	Simponi 50 mg	плацебо	Simponi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Отговорили, % пациенти				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS Частична ремисия	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^б < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Инхибиране на възпалението в сакроилиачните стави (SI), измерено чрез ЯМР				
	Плацебо	Simponi 50 mg	Плацебо	Simponi 50 mg
n ^в	87	74	69	61
Средна промяна на SPARCC ^г ЯМР скор на сакроилиачната става	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n отразява рандомизирани и лекувани пациенти

^б Скор на С-реактивния протеин, оценяващ активността на заболяването анкилозиращ спондилит (AT-Плацебо, N = 90; AT-Simponi 50 mg, N = 88; OSI-Плацебо, N = 71; OSI-Simponi 50 mg, N = 71)

^в n отразява броя пациенти с изходно ниво и ЯМР данни на седмица 16

^г SPARCC (Консорциум на Канада за изследване на спондилоартрита)

** p < 0,0001 сравнение на Simponi спрямо плацебо

* p < 0,05 сравнение на Simponi спрямо плацебо

Статистически значими подобрения на признаци и симптоми са демонстрирани при пациенти с тежък активен nr-Axial SpA, лекувани със Simponi 50 mg в сравнение с плацебо през седмица 16 (Таблица 6). При първата оценка (седмица 4), след първоначалното приложение на Simponi, са наблюдавани подобрения. SPARCC резултатът, измерен чрез ЯМР, показва статистически значимо намаляване на SI ставното възпаление на седмица 16 при пациенти, лекувани със Simponi 50 mg, в сравнение с плацебо (Таблица 6). Болката, оценена от Обща болка в гърба и нощна болка в гърба VAS, и активността на заболяването, измерена чрез ASDAS C, също показват статистически значимо подобрение от изходното ниво до седмица 16 при пациенти, лекувани със Simponi 50 mg в сравнение с плацебо (p < 0,0001).

Статистически значими подобрения в гръбначната мобилност, оценени чрез BASMI (метрологичен индекс за анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)) и на физическата функция, оценена чрез BASFI, са наблюдавани при пациенти лекувани със Simponi 50 mg, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (p < 0,0001). Пациентите, лекувани със Simponi, имат значително по-голямо подобрение на качеството на живот, свързано със здравето, оценено чрез ASQoL, EQ-5D, и SF-36 физически и психически компоненти, и имат значително по-голямо подобрение на работоспособността, оценено като по-голямо намаление на общата работоспособност и понижаване на активността, оценено чрез въпросника WPAI, спрямо пациентите, приемащи плацебо.

Статистически значими резултати също са демонстрирани в популацията OSI през седмица 16 за всички крайни точки, описани по-горе.

При двете АТ и OSI популации, подобренията по отношение на признаците и симптомите, гръбначната подвижност, физическите функции, качеството на живот и производителността наблюдавани през седмица 16 при пациенти, лекувани със Simponi 50 mg продължава при тези, останали в проучването през седмица 52.

GO-BACK

Ефикасността и безопасността на продължително лечение с голимумаб (пълна схема на лечение или с намалена честота на прилагане) в сравнение с оттегляне от лечението е оценена при възрастни пациенти (на възраст 18-45 години) с активен pr-axSpA, които показват продължителна ремисия в рамките на 10 месеца открито лечение със Simponi при прилагане веднъж месечно (GO-BACK). Подходящите пациенти (които постигат клиничен отговор до месец 4 и статус неактивно заболяване (ASDAS < 1,3) на месец 7 и на месец 10), които се включват в двойнослепата фаза на оттегляне от лечението, са рандомизирани на продължително ежемесечно лечение със Simponi (пълна схема на лечение, N = 63), лечение на всеки 2 месеца със Simponi (с намалена честота на прилагане, N = 63) или ежемесечно лечение с плацебо (оттегляне от лечението, N = 62) приблизително до 12 месеца.

Първичната крайна точка за ефикасност е процентът на пациентите без обостряне на заболяването. При пациентите, които получават обостряне, т.е. имат ASDAS, събран при 2 последователни оценки, като и двете показват или абсолютен резултат $\geq 2,1$, или повишаване след оттегляне $\geq 1,1$ спрямо месец 10 (краят на отворения период на лечението), е възобновена ежемесечната терапия със Simponi в отворена фаза на повторно лечение, за да се характеризира клиничният отговор.

Клиничен отговор след двойнослепо спиране на лечението

Сред 188 пациенти с неактивно заболяване, които получават поне една доза от двойнослепото лечение, значително ($p < 0,001$) по-голям процент пациенти не получават обостряне на заболяването, когато продължават Simponi или с пълната схема на лечение (84,1%), или с намалена честота на прилагане (68,3%), в сравнение с оттегляне от лечението (33,9%) (Таблица 7).

Таблица 7
Анализ на процента участници без обостряне^a
Цялата анализирана група (Период 2 – двойнослеп)

Лечение	n/N	%	Разлика в % спрямо плацебо	
			Оценка (95% CI) ^b	p-стойност ^b
GLM SC QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM SC Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Плацебо	21/62	33,9		

Цялата анализирана група включва всички рандомизирани участници, които постигат неактивно заболяване през период 1 и получават поне една доза от заслепеното лечение в проучването.

^a Определен като ASDAS при 2 последователни визити, като и двете показват или абсолютна стойност $\geq 2,1$ или увеличение след прекъсване на лечението $\geq 1,1$ спрямо месец 10 (визита 23).

^b Процентът на грешка тип I при многократното сравняване на лечението (GLM SC QMT спрямо плацебо и GLM SC Q2MT спрямо плацебо) е контролиран чрез последващо (step-down) тестване. Получено въз основа на стратифицирания метод на Miettinen и Nurminen с ниво на CRP (> 6 mg/L или ≤ 6 mg/L) като стратифициращ фактор.

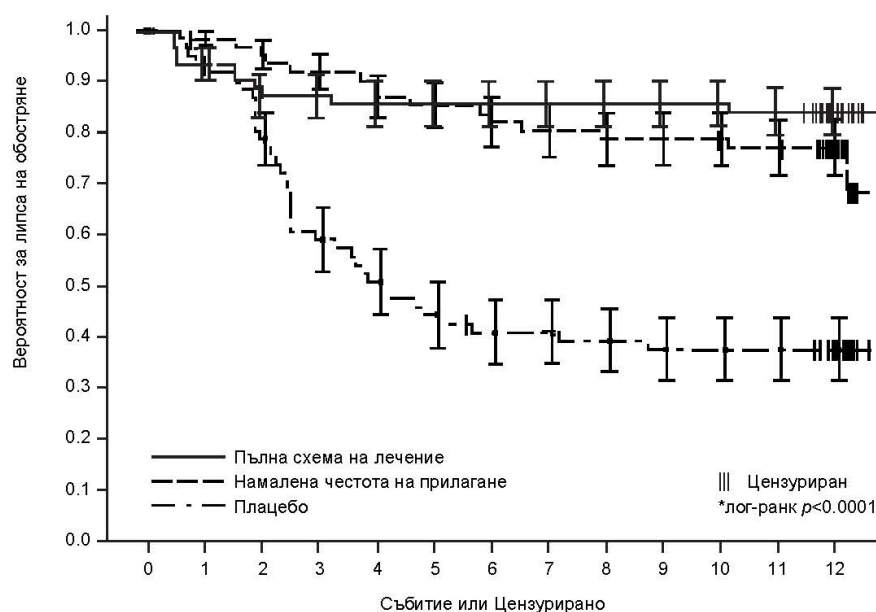
Участниците, които прекъсват лечението през период 2 преждевременно и преди „обостряне“ се считат за получили „обостряне“.

N = пълен брой участници; n = брой участници без обостряне; GLM = голимумаб; SC = подкожно, QMT = прилагане веднъж месечно; Q2MT = прилагане през месец.

Разликата във времето до първото обостряне между групата с оттегляне от лечението и всяка от групите на лечение със Simponi е показана на Фигура 1 (лог-ранк $p < 0,0001$ за всяко

сравнение). В групата на плацебо обострянето започва приблизително 2 месеца след като лечението със Simponi е спряно, като по-голямата част от обострянятия възникват в рамките на 4 месеца след спиране на лечението (Фигура 1).

Фигура 1: Анализ по Kaplan-Meier на времето до първото обостряне



Участници в риск		Събитие или Цензурирано											
		време (месеци)											
GLM QMT	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	53	24	
GLM Q2MT	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	45	19
PBO	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	22	10

*Крайната точка не е коригирана за множественост. Стратифициран по ниво на CRP (> 6 mg/l или ≤ 6 mg/l). Обострянето е определено като ASDAS при 2 последователни визита, като и двете показват или абсолютен резултат $\geq 2,1$, или повишение след оттегляне от лечението $\geq 1,1$ спрямо месец 10 (визита 23). Участниците, които нямат обостряне, са цензурирани по време на оттегляне от лечението или на месец 13 от период 2 на двойнослепото лечение. Началото на период 2 представлява Ден 1 от анализа по Kaplan-Meier за цялата анализирана група.

Клиничен отговор към повторно лечение при обостряне на заболяването

Клиничният отговор е определен като подобрение на BASDAI ≥ 2 или $\geq 50\%$ спрямо средната стойност на 2 последователни оценки по BASDAI, свързани с обостряне на заболяването. От 53 участници по схемата с намалена честота на прилагане или оттегляне от лечението, които имат потвърдено обостряне на заболяването, 51 (96,2%) постигат клиничен отговор към Simponi в рамките на първите 3 месеца от възобновяване на лечението, въпреки че по-малко пациенти (71,7%) успяват да го поддържат през всичките 3 месеца.

Улцерозен колит

Ефикасността на Simponi е оценена в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти.

Проучването за индукционно лечение (PURSUIT-Индукция) оценява пациентите с умерен до тежък активен улцерозен колит (Маю скор 6 до 12; ендоскопски скор ≥ 2), които имат незадоволителен отговор или имат непоносимост към конвенционалните терапии, или са зависими от кортикостероиди. В етапа на проучването за установяване на дозата, 761 пациенти са били рандомизирани да получат 400 mg Simponi s.c. на седмица 0 и 200 mg на седмица 2, 200 mg Simponi s.c. на седмица 0 и 100 mg на седмица 2, или плацебо s.c. на седмица 0 и 2. Разрешено е съпътстващо лечение с установени дози перорални аminosалицилати,

кортикостероиди и/или имуномодулатори. В това проучване е оценена ефикасността на Simponi до седмица 6.

Резултатите от проучване за поддържащо лечение (PURSUIT-Поддържане) се основават на оценката на 456 пациенти, които са постигнали клиничен отговор от предходно индукционно лечение със Simponi. Пациентите са рандомизирани да получат Simponi 50 mg, Simponi 100 mg или плацебо, приложени подкожно на всеки 4 седмици. Разрешено е съпътстващо приложение на установени дози перорални аminosалицилати и/или имуномодулатори. Дозите на кортикостероидите е трябвало да се намалят постепенно при започване на проучването за поддържащо лечение. В това проучване е оценена ефикасността на Simponi до седмица 54. Пациентите, които завършват проучването за поддържащо лечение до седмица 54, продължават лечението в продължението на проучването, като ефикасността се оценява до седмица 216. Оценката на ефикасността в продължението на проучването е направена въз основа на промените в приложението на кортикостероиди, Глобалната оценка на лекаря (Physician's Global Assessment, PGA) за активността на заболяването и подобрението на качеството на живот, измерено чрез Въпросника за възпалителна болест на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ).

Таблица 8
Основни резултати за ефикасност от PURSUIT - Индукция и PURSUIT - Поддържане

PURSUIT-Индукция			
	Плацебо N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253	
Процент пациенти			
Пациенти с клиничен отговор на седмица 6 ^a	30%	51%**	
Пациенти в клинична ремисия на седмица 6 ^b	6%	18%**	
Пациенти със заздравяване на лигавицата на седмица 6 ^b	29%	42%*	
PURSUIT-Поддържане			
	Плацебо ^г N = 154	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 100 mg N = 151
Процент пациенти			
Поддържане на клиничния отговор (Пациенти в клиничен отговор на седмица 54) ^д	31%	47%*	50%**
Трайна ремисия (Пациенти в клинична ремисия на седмица 30 и седмица 54) ^е	16%	23%*	28%*

N = брой пациенти

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a Определен като понижение от изходната стойност в Mayo скор с ≥ 30% и ≥ 3 точки, придружено с намаление на скор за ректални кръвоизливи с ≥ 1 или скор за ректални кръвоизливи от 0 или 1.

^b Определен като Mayo скор ≤ 2 точки, без индивидуален скор > 1

^в Определен като 0 или 1 за ендоскопски скор от Mayo скор.

^г Само за индукционно лечение със Simponi.

^д Пациентите са оценени за активност на заболяването UC чрез частичен Mayo скор на всеки 4 седмици (загубата на отговор е потвърдена ендоскопски). Ето защо пациент, който е поддържал отговор, е в състояние на траен клиничен отговор при всяко оценяване на седмица 54.

^е Пациент, който е трябвало да бъде в ремисия на седмици 30 и 54 (без да показва загуба на отговор в някакъв момент на седмица 54), за да постигне трайна ремисия.

^ж При пациентите с тегло под 80 kg, по-голяма част от пациентите, приемали 50 mg поддържаща терапия, са показали трайна клинична ремисия, в сравнение с тези, приемали плацебо.

Повече лекувани със Simponi пациенти показват трайно заздравяване на лигавицата (пациенти със заздравяване на лигавицата на седмица 30 и седмица 54) в групата с доза 50 mg (42%, номинална p < 0,05) и групата с доза 100 mg (42%, p < 0,005), в сравнение с пациентите в групата на плацебо (27%).

Сред 54% от пациентите (247/456), които получават съпътстващо кортикостероиди при започване на PURSUIT-Поддържане, процентът на пациентите, поддържали клиничен отговор до седмица 54 и не са получавали съпътстващо кортикостероиди на седмица 54, е по-голям в групата с 50 mg (38%, 30/78), и в групата със 100 mg (30%, 25/82), в сравнение с групата на плацебо (21%, 18/87). Процентът на пациентите, които са преустановили кортикостероидите до седмица 54, е по-голям в групата с 50 mg (41%, 32/78) и групата със 100 mg (33%, 27/82), в сравнение с групата на плацебо (22%, 19/87). Сред пациентите, които са включени в продължението на проучването, процентът на участниците, които остават на лечение без кортикостероиди като цяло се запазва до седмица 216.

При пациенти, които не постигат клиничен отговор на седмица 6 в проучванията PURSUIT-Индукция е приложен Simponi 100 mg на всеки 4 седмици в проучването PURSUIT-Поддържане. На седмица 14, 28% от тези пациенти постигат отговор, определен от частичен Мауо скор (по-нисък с ≥ 3 точки в сравнение с началото на индукционната терапия). На седмица 54, клиничните резултати, наблюдавани при тези пациенти са сходни с клиничните резултати, съобщени за пациентите, които постигат клиничен отговор на седмица 6.

На седмица 6, Simponi значимо подобрява качеството на живот, измерено чрез промяната спрямо изходно ниво в специфично за болестта измерване, IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire, въпросник за възпалителна болест на червата). При пациентите, приемали поддържащо лечение със Simponi, подобрението в качеството на живот, измерено чрез IBDQ, се запазва до седмица 54.

Приблизително 63% от пациентите, които получават Simponi в началото на продължението на проучването (седмица 56), продължават лечението до края на проучването (последно приложение на голимумаб на седмица 212).

Имуногенност

В проучванията фаза III за лечение на RA, PsA и AS до седмица 52 при 5% (105/2 062) от пациентите, лекувани с голимумаб, са открити антитела срещу голимумаб чрез ензимен имунологичен метод (enzyme immunoassay, EIA) и, където са изследвани, почти всички антитела са били неутрализиращи *in vitro*. При различни ревматологични показания са наблюдавани сходни стойности. Съпътстващият прием на MTX води до по-малък процент пациенти с антитела срещу голимумаб в сравнение с пациентите, лекувани с голимумаб без MTX (съответно приблизително 3% [41/1 235] и 8% [64/827]).

При ng-Axial SpA са открити антитела срещу голимумаб при 7% (14/193) от пациентите, лекувани с голимумаб до седмица 52 чрез EIA метод.

През седмица 54 на фаза II и фаза III проучвания при улцерозен колит, при 3% (26/946) от лекуваните пациенти с голимумаб, са открити антитела към голимумаб чрез EIA метод. Шейсет и осем процента (21/31), от антицяло-положителните пациенти, са имали неутрализиращи антитела *in vitro*. Съпътстващото лечение с имуномодулатори (азатиоприн, 6-меркаптопурин и MTX) е довело до по-нисък процент на пациентите с антитела към голимумаб в сравнение с пациентите, приемащи голимумаб без прием на имуномодулатори (съответно 1% (4/308) спрямо 3% (22/638)). При пациентите, които продължават в продължението на проучването и имат оценени проби до седмица 228 са открити антитела към голимумаб при 4% (23/604) от лекуваните пациенти с голимумаб. Осемдесет и два процента (18/22) от антицяло-положителните пациенти са имали неутрализиращи антитела *in vitro*.

Наличието на антитела срещу голимумаб може да повиши риска от реакции на мястото на инжектиране (вж. точка 4.8). Малкият брой пациенти, положителни за антитела срещу голимумаб, ограничава възможността да се направят категорични заключения за връзката между наличието на антитела срещу голимумаб и клиничната ефикасност или мерките за безопасност.

Тъй като анализът на имуногенността е специфичен за продукта и използваните диагностични тестове, сравнението на стойностите на развитие на антитела с тези на други продукти е неуместно.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След еднократно подкожно приложение на голимумаб при здрави доброволци или пациенти с RA, средното време за достигане на максимална серумна концентрация (T_{max}) варира от 2 до 6 дни. Подкожното инжектиране на 50 mg голимумаб на здрави доброволци води до постигане на средно $\pm$ стандартно отклонение в максимална серумна концентрация (C_{max}) $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$.

След еднократно подкожно инжектиране на 100 mg, абсорбцията на голимумаб е сходна в мишницата, корема и бедрото, със средна абсолютна бионаличност 51%. Тъй като след подкожно приложение голимумаб показва приблизително линейна дозозависима фармакокинетика, се очаква абсолютната бионаличност на 50 mg или 200 mg голимумаб да е сходна.

Разпределение

При еднократно i.v. приложение средният обем на разпределение е $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Елиминиране

Системният клирънс на голимумаб е изчислен на $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/дневно/kg}$. Терминалният полуживот е изчислен на приблизително 12 ± 3 дни при здрави доброволци, като сходни стойности са наблюдавани и при пациенти с RA, PsA, AS или UC.

При подкожно приложение на 50 mg голимумаб при пациенти с RA, PsA или AS на всеки 4 седмици серумните концентрации достигат стационарно състояние на седмица 12. При съпътстваща употреба с MTX, лечението с 50 mg голимумаб подкожно на всеки 4 седмици води до средни ($\pm$ стандартно отклонение) най-ниски серумни концентрации в стационарно състояние от приблизително $0,6 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ при пациенти с активен RA независимо от лечението с MTX, приблизително $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ при пациенти с активен PsA и приблизително $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ при пациенти с AS. При пациенти с nr-Axial SpA, средните серумни концентрации на голимумаб в стационарно състояние са сходни с тези, наблюдавани при пациенти с AS след подкожно приложение на 50 mg голимумаб на всеки 4 седмици.

Пациентите с RA, PsA или AS, които не са на съпътстващо лечение с MTX, са с приблизително 30% по-ниски от най-ниските концентрации на голимумаб в стационарно състояние от тези, лекувани съпътстващо с голимумаб и MTX. При ограничен брой пациенти с RA, лекувани с голимумаб, прилаган подкожно за период от 6 месеца, съпътстващата употреба на MTX намалява клирънса на голимумаб с приблизително 36%. Популационният фармакокинетичен анализ обаче показва, че съпътстващата употреба на NSAID, перорални кортикостероиди или сулфасалазин не повлиява клирънса на голимумаб.

След индукционни дози от 200 mg и 100 mg голимумаб съответно на седмици 0 и 2, и след това на всеки 4 седмици поддържащи дози 50 mg или 100 mg голимумаб подкожно на пациенти с UC, серумните концентрации голимумаб достигат стационарно състояние приблизително 14 седмици след началото на терапията. Лечението с 50 mg или 100 mg голимумаб подкожно на всеки 4 седмици по време на периода на поддържане, води до средни стационарни най-ниски серумни концентрации от съответно приблизително $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ и $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$.

При пациенти с UC, лекувани с 50 mg или 100 mg голимумаб подкожно на всеки 4 седмици, съпътстващата употреба на имуномодулатори не показва съществен ефект върху стационарните най-ниски нива на голимумаб.

Пациентите, развили антитела срещу голимумаб, като цяло са с ниски стойности на най-ниските серумни концентрации на голимумаб в стационарно състояние (вж. точка 5.1).

Линейност

При еднократно интравенозно приложение при пациенти с RA, голимумаб показва приблизително линейна дозозависима фармакокинетика в дозовия интервал от 0,1 до 10,0 mg/kg. След единична подкожна доза в дозовия диапазон от 50 mg до 400 mg при здрави доброволци се наблюдава приблизително пропорционална на дозата фармакокинетика.

Влияние на телесното тегло върху фармакокинетиката

Съществува тенденция към повишаване на клирънса на голимумаб с повишаване на телесното тегло (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, репродуктивна токсичност и токсичност по отношение на развитието.

С голимумаб не са провеждани проучвания за мутагенност за влияние върху фертилитета при животни и за дългосрочна карциногенност.

В проучване за влиянието върху фертилитета и общата репродуктивна функция при мишки, в което е използвано аналогично антитяло, селективно инхибиращо функционалната активност на мишия TNF α , броят на бременните мишки намалява. Не е известно дали това се дължи на ефект при мъжките и/или женските мишки. При проучване за токсичност по отношение на развитието при мишки, след приложение на същото аналогично антитяло, както и при проучване на голимумаб при дългоопашати макаци, няма данни за токсичност при майката, ембриотоксичност или тератогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сорбитол (E 420)
Хистидин
Хистидинов хидрохлорид монохидрат
Полисорбат 80 (E433)
Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Предвид липсата на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Simponi може да се съхранява при максимална температура до 25°C, еднократно за период до 30 дни, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност, напечатан върху

картонената опаковка. Новият срок на годност трябва да бъде написан върху картонената опаковка (до 30 дни от датата на изваждане от хладилника).

Веднъж след като Simponi е съхраняван при стайна температура, не трябва да се връща отново за съхранение в хладилник. Simponi трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 30 дни при съхранение на стайна температура.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Simponi 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с фиксирана игла (неръждаема стомана) и капаче на иглата (гума, съдържаща латекс) в предварително напълнена писалка. Simponi се доставя в опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена писалка и групови опаковки, съдържащи 3 (3 опаковки от 1) предварително напълнени писалки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Simponi се доставя като предварително напълнена писалка за еднократна употреба, наречена SmartJect. Във всяка опаковка има инструкции за употреба, в които подробно е описано как се използва писалката. След изваждане на предварително напълнената писалка от хладилника, преди инжектирането на Simponi трябва да се изчака 30 минути, за да може разтворът да достигне стайна температура. Писалката не трябва да се разклаща.

Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт и може да съдържа малки прозрачни или бели протеинови частици. Това не е необичайно за разтвори, съдържащи протеини. Simponi не трябва да се използва, ако разтворът е с променен цвят, мътен или съдържащ видими чужди частици.

Подробни указания за подготовянето и приложението на Simponi предварително напълнена писалка са дадени в листовката за пациента.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/546/005 1 предварително напълнена писалка
EU/1/09/546/006 3 предварително напълнени писалки

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 1 октомври 2009 г.
Дата на последно подновяване: 19 юни 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Нидерландия

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Ирландия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (виж Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул на 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане от Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Обучителната програма включва карта на пациента, която той трябва да носи. Картата има за цел както да служи за напомняне да се записват датите и резултатите от конкретни изследвания, така и да улесни пациента при обмяна на важна информация с лекуващия(ите) го медицински специалист(и), относно продължаващото лечение с продукта.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА ЗА ПЕДИАТРИЧНА УПОТРЕБА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Simponi 45 mg/0,45 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
голимумаб
За пациенти в детска възраст < 40 kg

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една предварително напълнена писалка от 0,45 ml съдържа 45 mg голимумаб.
1 ml съдържа 100 mg голимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: сорбитол (E420), хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433), вода за инжекции. Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (VarioJect)
1 предварително напълнена писалка

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Капачето на иглата съдържа латекс. За допълнителна информация вижте листовката.
Преди употреба оставете писалката 30 минути на стайна температура извън картонената опаковка.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Ако се съхранява при стайна температура, годен до: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25°C), еднократно за период до 30 дни, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/546/009

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Simponi 45 mg/0,45 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
В КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

Преди да започнете да използвате Simponi:

- Моля, прочетете приложената листовка
- Не разклащайте продукта
- Проверете срока на годност и защитната лепенка
- Изчакайте 30 минути продуктът да достигне стайна температура

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА ЗА ПЕДИАТРИЧНА
УПОТРЕБА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Simponi 45 mg/0,45 ml инжекция
голимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,45 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Simponi 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
голимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една предварително напълнена писалка от 0,5 ml съдържа 50 mg голимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: сорбитол (E420), хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433), вода за инжекции. **Преди употреба прочетете листовката.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (SmartJect)
1 предварително напълнена писалка

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Капачето на иглата съдържа латекс. **За допълнителна информация вижте листовката.**
Преди употреба оставете писалката 30 минути на стайна температура извън картонената опаковка.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Ако се съхранява при стайна температура, годен до: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25°C), еднократно за период до 30 дни, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/546/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Simponi 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

В КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

Преди да започнете да използвате Simponi:

- Моля, прочетете приложената листовка
- Не разклащайте продукта
- Проверете срока на годност и защитната лепенка
- Изчакайте 30 минути продуктът да достигне стайна температура

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 1 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА В МЕЖДИННА ОПАКОВКА/ЧАСТ ОТ ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Simponi 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
голимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една предварително напълнена писалка от 0,5 ml съдържа 50 mg голимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: сорбитол (E420), хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433), вода за инжекции. **Преди употреба прочетете листовката.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (SmartJect)

1 предварително напълнена писалка

Това е част от груповата опаковка и не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Капачето на иглата съдържа латекс. **За допълнителна информация вижте листовката.**

Преди употреба оставете писалката 30 минути на стайна температура извън картонената опаковка.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Ако се съхранява при стайна температура, годен до: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25°C), еднократно за период до 30 дни, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/546/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Simponi 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА В КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА
--

Преди да започнете да използвате Simponi:

- Моля, прочетете приложената листовка
- Не разклащайте продукта
- Проверете срока на годност и защитната лепенка
- Изчакайте 30 минути продуктът да достигне стайна температура

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА 3 ОПАКОВКИ
(ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Simponi 50 mg
инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
голимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една предварително напълнена писалка от 0,5 ml съдържа 50 mg голимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: сорбитол (E420), хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433), вода за инъекции. **Преди употреба прочетете листовката.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (SmartJect)
Групова опаковка: 3 (3 опаковки по 1) предварително напълнени писалки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Капачето на иглата съдържа латекс. **За допълнителна информация вижте листовката.**
Преди употреба оставете писалката 30 минути на стайна температура извън картонената опаковка.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/546/002 (3 опаковки, всяка съдържаща по 1 предварително напълнена писалка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Simponi 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Simponi 50 mg инжекционен разтвор
голимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Simponi 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
голимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 50 mg голимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: сорбитол (E420), хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433), вода за инжекции. **Преди употреба прочетете листовката.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
1 предварително напълнена спринцовка

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Капачето на иглата съдържа латекс. **За допълнителна информация вижте листовката.**
Преди употреба оставете спринцовката 30 минути на стайна температура извън картонената опаковка.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Ако се съхранява при стайна температура, годен до: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25°C), еднократно за период до 30 дни, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/546/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Simponi 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

В КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

Преди да започнете да използвате Simponi:

- Моля, прочетете приложената листовка
- Не разклащайте продукта
- Проверете срока на годност и защитната лепенка
- Изчакайте 30 минути продуктът да достигне стайна температура

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 1 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В МЕЖДИННА ОПАКОВКА/ЧАСТ ОТ ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Simponi 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
голимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 50 mg голимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: сорбитол (E420), хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433), вода за инжекции. **Преди употреба прочетете листовката.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
1 предварително напълнена спринцовка
Това е част от груповата опаковка и не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Капачето на иглата съдържа латекс. **За допълнителна информация вижте листовката.**
Преди употреба оставете спринцовката 30 минути на стайна температура извън картонената опаковка.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Ако се съхранява на стайна температура, годен до: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25°C), еднократно за период до 30 дни, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/546/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Simponi 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА В КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА
--

Преди да започнете да използвате Simponi:

- Моля, прочетете приложената листовка
- Не разклащайте продукта
- Проверете срока на годност и защитната лепенка
- Изчакайте 30 минути продуктът да достигне стайна температура

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА, ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА 3 ОПАКОВКИ
(ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Simponi 50 mg
инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
голимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 50 mg голимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: сорбитол (E420), хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433), вода за инъекции. **Преди употреба прочетете листовката.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Групова опаковка: 3 (3 опаковки по 1) предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Капачето на иглата съдържа латекс. **За допълнителна информация вижте листовката.**
Преди употреба оставете спринцовката 30 минути на стайна температура извън картонената опаковка.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/546/004 (3 опаковки, всяка съдържаща по 1 предварително напълнена спринцовка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Simponi 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Simponi 50 mg
инжекция
голимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Simponi 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
голимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена писалка от 1 ml съдържа 100 mg голимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: сорбитол (E420), хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433), вода за инжекции. **Преди употреба прочетете листовката.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (SmartJect)
1 предварително напълнена писалка

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Капачето на иглата съдържа латекс. **За допълнителна информация вижте листовката.**
Преди употреба оставете писалката 30 минути на стайна температура извън картонената опаковка.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Ако се съхранява при стайна температура, годен до: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25°C), еднократно за период до 30 дни, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/546/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Simponi 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА В КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА
--

Преди да започнете да използвате Simponi:

- Моля, прочетете приложената листовка
- Не разклащайте продукта
- Проверете срока на годност и защитната лепенка
- Изчакайте 30 минути продуктът да достигне стайна температура

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 1 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА В МЕЖДИННА ОПАКОВКА/ЧАСТ ОТ ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Simponi 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
голимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена писалка от 1 ml съдържа 100 mg голимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: сорбитол (E420), хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433), вода за инжекции. **Преди употреба прочетете листовката.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (SmartJect)

1 предварително напълнена писалка

Това е част от груповата опаковка и не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Капачето на иглата съдържа латекс. **За допълнителна информация вижте листовката.**

Преди употреба оставете писалката 30 минути на стайна температура извън картонената опаковка.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Ако се съхранява на стайна температура, годен до: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25°C), еднократно за период до 30 дни, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/546/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Simponi 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА В КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА
--

Преди да започнете да използвате Simponi:

- Моля, прочетете приложената листовка
- Не разклащайте продукта
- Проверете срока на годност и защитната лепенка
- Изчакайте 30 минути продуктът да достигне стайна температура

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА 3 ОПАКОВКИ
(ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Simponi 100 mg
инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
голимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена писалка от 1 ml съдържа 100 mg голимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: сорбитол (E420), хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433), вода за инъекции. **Преди употреба прочетете листовката.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (SmartJect)
Групова опаковка: 3 (3 опаковки по 1) предварително напълнени писалки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Капачето на иглата съдържа латекс. **За допълнителна информация вижте листовката.**
Преди употреба оставете писалката 30 минути на стайна температура извън картонената опаковка.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/546/006 (3 опаковки, всяка съдържаща по 1 предварително напълнена писалка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Simponi 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Simponi 100 mg инжекционен разтвор
голимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Simponi 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
голимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена спринцовка от 1 ml съдържа 100 mg голимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: сорбитол (E420), хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433), вода за инжекции. **Преди употреба прочетете листовката.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
1 предварително напълнена спринцовка

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Капачето на иглата съдържа латекс. **За допълнителна информация вижте листовката.**
Преди употреба оставете спринцовката 30 минути на стайна температура извън картонената опаковка.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Ако се съхранява на стайна температура, годен до: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25°C), еднократно за период до 30 дни, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/546/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Simponi 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА В КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА
--

Преди да започнете да използвате Simponi:

- Моля, прочетете приложената листовка
- Не разклащайте продукта
- Проверете срока на годност и защитната лепенка
- Изчакайте 30 минути продуктът да достигне стайна температура

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 1 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В МЕЖДИННА ОПАКОВКА/ЧАСТ ОТ ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Simponi 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
голимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена спринцовка от 1 ml съдържа 100 mg голимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: сорбитол (E420), хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433), вода за инжекции. **Преди употреба прочетете листовката.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
1 предварително напълнена спринцовка
Това е част от груповата опаковка и не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Капачето на иглата съдържа латекс. **За допълнителна информация вижте листовката.**
Преди употреба оставете спринцовката 30 минути на стайна температура извън картонената опаковка.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Ако се съхранява на стайна температура, годен до: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25°C), еднократно за период до 30 дни, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/546/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Simponi 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА В КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА
--

Преди да започнете да използвате Simponi:

- Моля, прочетете приложената листовка
- Не разклащайте продукта
- Проверете срока на годност и защитната лепенка
- Изчакайте 30 минути продуктът да достигне стайна температура

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА, ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА 3 ОПАКОВКИ
(ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Simponi 100 mg
инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
голимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена спринцовка от 1 ml съдържа 100 mg голимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: сорбитол (E420), хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433), вода за инъекции. **Преди употреба прочетете листовката.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Групова паковка: 3 (3 опаковки по 1) предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Капачето на иглата съдържа латекс. **За допълнителна информация вижте листовката.**
Преди употреба оставете спринцовката 30 минути на стайна температура извън картонената опаковка.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/546/008 (3 опаковки, всяка съдържаща по 1 предварително напълнена спринцовка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Simponi 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Simponi 100 mg
инжекция
голимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

Simponi карта на пациента

Тази карта съдържа важна информация за безопасност, която трябва да Ви е известна преди започване на лечение и по време на лечението със Simponi.

Покажете тази карта на всеки лекар, който участва във Вашето лечение.

1. Инфекции

По време на лечението със Simponi може да сте по-податливи към развитие на инфекции. Инфекциите може да се развият по-бързо и да са по-тежки. Освен това някои стари инфекции може да се появят отново.

1.1. Преди лечението със Simponi

- Уведомете Вашия лекар, ако имате инфекция. Не трябва да се лекувате със Simponi, ако имате туберкулоза (ТВ) или каквато и да е друга тежка инфекция.
- Трябва да бъдете изследвани за ТВ. Много е важно да уведомите Вашия лекар, ако някога сте боледували от ТВ или сте били в близък контакт с болен от ТВ. Помолете Вашия лекар да запише вида и датата на последния Ви скрининг за туберкулоза по-долу:
Изследване _____ Изследване _____
Дата _____ Дата _____
Резултат _____ Резултат _____
- Уведомете Вашия лекар, ако знаете или се съмнявате, че сте носител на вируса на хепатит В.

1.2. По време на лечението със Simponi и след това

- Незабавно потърсете медицинска помощ, ако развиете симптоми на инфекция – като повишена температура, умора, кашлица (упорита), задух, грипозни симптоми, загуба на тегло, нощни изпотявания, диария, кожни рани, проблеми със зъбите или парене при уриниране.

2. Бременност и ваксинация

В случай че сте получавали Simponi докато сте била бременна е важно да информирате лекаря на Вашето бебе за това, преди да му се приложи каквато и да е ваксинация. Вашето бебе не трябва да бъде ваксинирано с „жива ваксина“ като БЦЖ (използвана за предотвратяване на туберкулоза) в рамките на 6 месеца след последната Ви инжекция Simponi по време на бременност.

3. Дати на приложението на Simponi

Първо приложение: _____

Последващи приложения: _____

Важно е Вие и Вашият лекар да записвате търговското име и партидният номер на Вашето лекарство.

4. Друга информация:

Име на пациента: _____
Име на лекаря: _____
Телефон на лекаря: _____

- Моля уверете се, че при всяко посещение при медицински специалист носите пълен списък на всички лекарства, които използвате.

- Носете тази карта в себе си в продължение на 6 месеца след последната доза Simponi, тъй като нежелани реакции могат да се появят дълго време след последната доза Simponi.
- Преди да започнете да използвате Simponi, прочетете внимателно листовката.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Simponi 45 mg/0,45 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

За пациенти в детска възраст под 40 kg
голимумаб (golimumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Вашият лекар ще Ви даде и карта на пациента, която съдържа важна информация за безопасност, с която трябва да се запознаете, преди да започнете лечение и по време на лечението със Simponi.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Simponi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да използвате Simponi
3. Как да използвате Simponi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Simponi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Simponi и за какво се използва

Simponi съдържа активното вещество, наречено голимумаб.

Simponi принадлежи към група лекарства, наречени „инхибитори на TNF”. То се използва **при деца** на възраст 2 години и по-големи за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и **при деца** на възраст 2 години и по-големи с тегло над 15 kg за лечение на педиатричен улцерозен колит.

Simponi блокира действието на протеин, наречен „тумор-некротизиращ фактор алфа” (TNF α). Този протеин участва във възпалителните процеси и блокирането му може да ограничи възпалението в организма Ви.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит е възпалително заболяване, което причинява ставна болка и подуване при деца. Ако имате полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, първо ще Ви бъдат приложени други лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно от тези лекарства, ще Ви бъде приложен Simponi, в комбинация с метотрексат за лечение на заболяването.

Педиатричен улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на червата. Ако страдате от улцерозен колит, първо ще Ви бъдат предписани други лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно от тези лекарства, ще Ви бъде приложен Simponi за лечение на заболяването.

2. Какво трябва да знаете преди да използвате Simponi

Не използвайте Simponi

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към голимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако имате туберкулоза (ТБ) или друга тежка инфекция.
- Ако имате умерено тежка или тежка сърдечна недостатъчност.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да започнете да използвате Simponi.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Simponi.

Инфекции

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако вече имате или развиете симптоми на инфекция по време на лечението със Simponi. Симптомите на инфекция включват повишена температура, кашлица, задух, грипоподобни симптоми, диария, кожни рани, проблеми със зъбите или парене при уриниране.

- По време на лечението със Simponi може да сте по-податливи към развитие на инфекции.
- Инфекциите може да се развият по-бързо и да са по-тежки. Освен това някои стари инфекции може да се появят отново.

Туберкулоза (ТБ)

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако по време на лечението или след него развиете симптоми на ТБ. Симптомите на ТБ включват упорита кашлица, загуба на тегло, умора, повишена температура или нощни изпотявания.

- Рядко са докладвани случаи на ТБ при пациенти, лекувани със Simponi, включително при пациенти, които са приемали лекарства за ТБ. Вашият лекар ще Ви назначи изследвания, за да провери дали имате ТБ, като ще запише резултатите от тях във Вашата карта на пациента.
- Много е важно да уведомите Вашия лекар, ако някога сте боледували от ТБ или сте били в близък контакт с болен или боледувал от ТБ.
- Ако Вашият лекар прецени, че сте изложени на повишен риск от развитие на ТБ, преди да започнете да използвате Simponi, може да бъдете лекувани с лекарства за ТБ.

Вирус на хепатит В

- Уведомете Вашия лекар, ако сте носители на вируса на хепатит В или ако имате, или сте имали хепатит В, преди да започнете лечение със Simponi.
- Уведомете Вашия лекар, ако смятате, че сте застрашени от заразяване с вируса на хепатит В.
- Вашият лекар ще Ви изследва за хепатит В.
- При пациенти, които са носители на вируса на хепатит В, лечението с инхибитори на TNF, като Simponi, може да доведе до реактивация на вируса, която в някои случаи може да бъде животозастрашаваща.

Инвазивни гъбични инфекции

Ако сте живели или пътували в области, където инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза са често срещани, незабавно уведомете Вашия лекар. Тези инфекции се причиняват от определени видове гъбички и могат да засегнат белите дробове или друга част на тялото. Ако не знаете дали тези инфекции са чести в областта, в която сте живели или пътували, попитайте Вашия лекар.

Рак и лимфом

Преди да започнете да използвате Simponi, уведомете Вашия лекар, ако сте имали диагноза на лимфом (вид рак на кръвта) или друг вид рак.

- Ако използвате Simponi или друг инхибитор на TNF, рискът да развиете лимфом или друг вид рак може да се повиши.
- Пациентите с тежък ревматоиден артрит или друго възпалително заболяване с голяма давност може да са с по-висок от средния риск за развитие на лимфом.
- При някои деца и юноши, лекувани с TNF-блокери са се развили ракови заболявания, включително нетипични видове рак, които в някои случаи са довели до смърт.
- В редки случаи при пациенти, приемащи други TNF-блокери, е наблюдаван особен и тежък тип лимфом, наречен хепатолиенален Т-клетъчен лимфом. Повечето от тези пациенти са били юноши или млади мъже. Този тип рак обикновено води до смърт. Почти всички от тези пациенти са приемали също лекарства, известни като азатиоприн или 6-меркаптопурин. Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин едновременно със Simponi.
- Пациентите с тежка персистираща астма, хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) или тежките пушачи може да са с по-висок риск от развитие на рак при лечение със Simponi. Ако имате тежка персистираща астма, ХОББ или пушите много, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с инхибитор на TNF е подходящо за Вас.
- Някои пациенти, лекувани с голимумаб, са развили определени видове рак на кожата. Кажете на Вашия лекар, ако по време или след терапията се появят някакви промени във вида на кожата или образувания по кожата.

Сърдечна недостатъчност

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако имате нови или прогресиращи симптоми на сърдечна недостатъчност. Симптомите на сърдечна недостатъчност включват задух или подуване на краката.

- Докладвани са съобщения за развитие на нова или влошаване на съществуваща застойна сърдечна недостатъчност при лечение с инхибитори на TNF, включително Simponi. Някои от пациентите са починали.
- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и сте на лечение със Simponi, Вашият лекар трябва да Ви проследява внимателно.

Заболявания на нервната система

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако някога Ви е поставяна диагноза на демиелинизиращо заболяване като множествена склероза или развиете симптоми на такова. Симптомите могат да включват промени в зрението, слабост в ръцете и краката, изтръпване или мравучкане в която и да е част от тялото. Вашият лекар ще реши дали трябва да Ви се прилага Simponi.

Операции или стоматологични процедури

- Уведомете Вашия лекар, ако Ви предстои операция или стоматологична процедура.
- Уведомете хирурга или стоматолога, извършващ процедурата, че сте на лечение със Simponi, като им покажете Вашата карта на пациента.

Автоимунни заболявания

Уведомете Вашия лекар, ако развиете симптоми на заболяване, наречено лупус. Симптомите включват упорит обрив, болки в ставите и умора.

- Има редки случаи на развитие на лупус при хора, лекувани с инхибитори на TNF.

Заболявания на кръвта

При някои пациенти организъмът не е в състояние да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да му помагат да се бори с инфекциите и да спират кръвенето. Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако развиете висока температура, която не отминава, лесно Ви се появяват кръвонасядания или кръвите, или изглеждате много бледи. Вашия лекар може да реши да спре лечението.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе състояния се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да започнете да използвате Simponi.

Ваксинации

Уведомете Вашия лекар, ако наскоро Ви е правена или предстои да Ви бъде направена ваксина.

- Докато сте на лечение със Simponi, не трябва да Ви се правят определени (живи) ваксини.
- Някои ваксинации могат да предизвикат инфекции. Ако сте получавали Simponi, докато сте била бременна, Вашето бебе може да е с повишен риск от развитие на такава инфекция в продължение на приблизително 6 месеца след последната доза, която сте получили по време на бременността. Важно е да информирате лекаря на Вашето бебе и други медицински специалисти за своето лечение със Simponi, за да могат те да решат кога Вашето бебе може да бъде ваксинирано.

Говорете с лекаря на детето Ви относно ваксинациите на детето. Всички ваксини трябва да бъдат поставени по схема преди да се приложи Simponi, ако е възможно.

Терапевтични инфекциозни агенти

Уведомете Вашия лекар, ако наскоро са Ви приложили или Ви предстои да Ви приложат лечение с терапевтичен инфекциозен агент (като инстилация на BCG, използвана при лечение на рак).

Алергични реакции

Кажете на Вашия лекар веднага, ако развиете симптоми на алергична реакция след лечението Ви със Simponi. Симптомите на алергична реакция може да включват подуване на лицето, устните, устата или гърлото, което може да доведе до затруднение при преглъщане или дишане, кожен обрив, уртикария, подуване на дланите, ходилата или глезените.

- Някои от тези реакции може да са сериозни или рядко - животозастрашаващи.
- Някои от тези реакции са се появили след първото приложение на Simponi.

Деца

Не се препоръчва употребата на Simponi при деца на възраст под 2 години с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит или педиатричен улцерозен колит, тъй като не е проучван при тези групи пациенти.

Други лекарства и Simponi

- Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства, включително всички други лекарства за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит.
- Не трябва да използвате Simponi с лекарства, съдържащи активните съставки анакинра или абатацепт. Тези лекарства се използват за лечение на ревматични заболявания.
- Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате други лекарства, които влияят върху имунната система.
- Не трябва да получавате определени (живи) ваксини, докато използвате Simponi.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе състояния се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да започнете да използвате Simponi.

Бременност и кърмене

Преди да използвате Simponi, уведомете Вашия лекар, ако:

- сте бременна или планирате да забременеете, докато използвате Simponi. Информацията за ефектите на това лекарство при бременни жени е ограничена. Ако сте на лечение със Simponi, трябва да избягвате забременяване, като използвате адекватна контрацепция, докато се лекувате и поне 6 месеца след последната инжекция на Simponi. Simponi трябва да се използва по време на бременност само ако лечението е абсолютно необходимо за Вас.

- Трябва да са изминали поне 6 месеца от последното приложение на Simponi преди да започнете да кърмите. Ако Ви предстои лечение със Simponi, трябва да спрете да кърмите.
- Ако сте получавали Simponi по време на бременността, Вашето бебе може да е с повишен риск от развитие на инфекция. Важно е да информирате лекаря на Вашето бебе и другите медицински специалисти, че се лекувате със Simponi, преди Вашето бебе да бъде ваксинирано (за повече информация вижте раздела за ваксинации).

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Simponi повлиява в малка степен способността Ви да карате колело, да шофирате и да използвате инструменти или машини. Въпреки това след приложение на Simponi може да се появи замаяване. Ако това се случи, не карайте колело, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини.

Simponi съдържа латекс, сорбитол и полисорбат

Свръхчувствителност към латекс

Капачето на иглата, част от предварително напълнената писалка, съдържа латекс. Тъй като латексът може да предизвика тежки алергични реакции, уведомете Вашия лекар, ако Вие или човекът, който се грижи за Вас, сте алергични към латекс.

Непоносимост към сорбитол

Това лекарство съдържа 18, 5 mg сорбитол (E420) във всяка предварително напълнена писалка. Всеки 0,05 ml от лекарството съдържат 2,05 mg сорбитол (E420).

Полисорбат 80

Това лекарство съдържа 0,068 mg полисорбат 80 (E433) във всяка предварително напълнена писалка. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Simponi

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко Simponi се прилага

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца на възраст 2 години и по-големи:

- Деца с телесно тегло *по-малко от 40 kg*:
Препоръчителната доза Simponi за деца с телесно тегло по-малко от 40 kg зависи от тяхното тегло и височина. Вашият лекар ще определи точната доза, която да прилагате. Дозата трябва да се прилага веднъж месечно, на една и съща дата всеки месец.
- Деца с телесно тегло *най-малко 40 kg*:
За деца с телесно тегло най-малко 40 kg е налична 50 mg предварително напълнената писалка или предварително напълнена спринцовка с фиксирани дози. За доза 50 mg, вижте точка 3 „Как да използвате Simponi“ на Simponi 50 mg предварително напълнената писалка или предварително напълнена спринцовка.
- Говорете с лекаря Ви, преди приложението на четвъртата доза. Лекарят Ви ще прецени дали да продължи лечението със Simponi.

Педиатричен улцерозен колит при деца на възраст 2 и повече години с тегло най-малко 15 kg:

- Деца с тегло *най-малко 15 kg*:

- Препоръчителната доза Simponi за деца на възраст 2 и повече години с тегло най-малко 15 kg зависи от тяхното тегло. Вашият лекар ще определи точната доза, която да прилагате.
- За деца с телесно тегло най-малко 15 kg с улцерозен колит са налични предварително напълнена спринцовка от 50 mg или предварително напълнена спринцовка от 100 mg. Относно доза 50 mg, вижте точка 3 „Как да използвате Simponi“ в листовката на Simponi 50 mg предварително напълнена спринцовка. Относно доза 100 mg вижте точка 3 „Как да използвате Simponi“ в листовката на Simponi 100 mg предварително напълнена спринцовка.

Как се прилага Simponi

- Simponi се прилага чрез инжекция под кожата (подкожно).
- В началото Вашият лекар или медицинска сестра може да Ви инжектира Simponi. Вие и Вашият лекар обаче може да решите, че можете сами да инжектирате Simponi на себе си или на Вашето дете. В този случай ще бъдете обучени как сами да си инжектирате Simponi.

Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията. В края на тази листовка ще намерите подробни „Инструкции за употреба“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Simponi

Ако сте използвали или Ви е приложена твърде висока доза Simponi (или чрез инжектиране на еднократна висока доза, или чрез твърде често приложение), незабавно говорете с Вашия лекар или фармацевт. Винаги носете със себе си картонената опаковка, дори тя да е празна, и тази листовка.

Ако сте пропуснали да използвате Simponi

Ако сте забравили да инжектирате Simponi на планираната дата, приложете пропуснатата доза веднага щом си спомните.

Не използвайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Кога да си инжектирате следващата доза:

- Ако сте закъснели с по-малко от 2 седмици, инжектирайте пропуснатата доза веднага след като си спомните и продължете по първоначалната схема на приложение.
- Ако сте закъснели с повече от 2 седмици, инжектирайте пропуснатата доза веднага след като си спомните и се свържете с Вашия лекар или фармацевт, за да попитате кога да инжектирате следващата доза.

Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели употребата на Simponi

Ако обмисляте да спрете приложението на Simponi, първо обсъдете това с Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При някои пациенти може да се развият сериозни нежелани реакции, които налагат лечение. Нежелани реакции могат да се развият до няколко месеца след последната инжекция.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани лекарствени реакции, включващи:

- **алергични реакции, които могат да бъдат сериозни, или рядко животозастрашаващи (редки).** Симптоми на алергична реакция могат да включват подуване на лицето, устните, устата или гърлото, което може да причини затруднено преглъщане или дишане, кожен обрив, копривна треска, подуване на ръцете, ходилата или глезените. Някои от реакциите се появяват след първото приложение на Simponi.
- **сериозни инфекции (включително ТБ, бактериални инфекции включително сериозни инфекции на кръвта и пневмония, тежки гъбични инфекции и други опортюнистични инфекции) (чести).** Симптомите на инфекция могат да включват повишена температура, умора, кашлица (упорита), задух, грипозодобни симптоми, загуба на тегло, нощно изпотяване, диария, рани, проблеми със зъбите и парене при уриниране.
- **повторно активиране на вируса на хепатит В, ако сте носител или в миналото сте боледували от хепатит В (рядко).** Симптомите могат да включват пожълтяване на кожата и очите, тъмнокафяво оцветяване на урината, болка в дясната страна на корема, температура, гадене, повръщане и силна умора.
- **заболяване на нервната система като множествена склероза (рядко).** Симптомите на заболяване на нервната система могат да включват промени в зрението, слабост в ръцете и коленете, изтръпване или мравучкане на различни части на Вашето тяло.
- **рак на лимфните възли (лимфом) (рядко).** Симптомите на лимфома могат да включват подуване на лимфните възли, загуба на тегло или повишена температура.
- **сърдечна недостатъчност (рядко).** Симптомите на сърдечна недостатъчност могат да включват задух или подуване на ходилата Ви.
- **признаци на нарушения на имунната система, наречени:**
 - **лупус (рядко).** Симптомите могат да включват ставна болка или обрив по бузите или ръцете, който е чувствителен към слънцето.
 - **саркоидоза (рядко).** Симптомите могат да включват упорита кашлица, задух, болка в гърдите, повишена температура, подуване на лимфните възли, загуба на тегло, обриви по кожата и замъглено зрение.
- **възпаление на малките кръвоносни съдове (васкулит) (рядко).** Симптомите могат да включват повишена температура, главоболие, загуба на тегло, нощни изпотявания, обрив и неврологични проблеми като изтръпване или мравучкане.
- **рак на кожата (нечесто).** Симптомите на рак на кожата могат да включват промени във външния вид на кожата или образувания по кожата Ви.
- **заболяване на кръвта (често).** Симптомите на заболяване на кръвта могат да включват упорита температура, много лесно насиняване или кървене, или силна бледост.
- **рак на кръвта (левкемия) (рядко).** Симптомите на левкемия могат да включват повишена температура, чувство на умора, чести инфекции, лесно посиняване и нощни изпотявания.

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някои от изброените симптоми.

При приложение на Simponi са наблюдавани следните допълнителни нежелани реакции:
Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Инфекции на горните дихателни пътища, възпаление на гърлото, дрезгав глас, хрема

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 пациенти):

- Промени в чернодробните показатели (повишаване на чернодробните ензими), установени при изследванията на кръвта, направени от Вашия лекар.
- Замаяност
- Главоболие
- Изтръпване или мравучкане
- Повърхностни гъбични инфекции
- Абсцес
- Бактериални инфекции (като целулит)
- Нисък брой на червените кръвни клетки

- Нисък брой на белите кръвни клетки
- Позитивен кръвен тест за лупус
- Алергични реакции
- Лошо храносмилане
- Болка в стомаха
- Гадене
- Грип
- Бронхит
- Инфекция на синусите
- Херпес
- Повишено кръвно налягане
- Повишена температура
- Астма, задух, хриптене
- Нарушения на стомаха и червата, които включват възпаление на лигавицата на стомаха и дебелото черво, което може да причини висока температура
- Болка и язви в устата
- Реакции на мястото на инжектиране (включително зачервяване, уплътняване, болка, кръвонасядане, сърбеж, изтръпване и дразнене)
- Косопад
- Обрив и сърбеж на кожата
- Безсъние
- Чувство на потиснатост
- Чувство на слабост
- Счупване на кости
- Дискомфорт в областта на гръдния кош

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Бъбречна инфекция
- Ракови заболявания, включително рак на кожата и неракови образувания или бучки, включително бенки
- Кожни мехури
- Тежка инфекция разпространена из целия организъм (сепсис), в някои случаи включително ниско кръвно налягане (септичен шок)
- Псориазис (включително по дланите и/или ходилата, и/или под формата на кожни мехури)
- Нисък брой на тромбоцитите
- Общо нисък брой на тромбоцитите, червените и белите кръвни клетки
- Нарушения на щитовидната жлеза
- Повишение на нивата на кръвната захар
- Повишение на нивата на кръвния холестерол
- Нарушения в равновесието
- Зрителни смущения
- Възпаление на окото (конюнктивит)
- Очна алергия
- Усещане за неравномерен сърдечен ритъм
- Стесняване на кръвоносните съдове на сърцето
- Съсиреци в кръвта
- Зачервяване на лицето
- Запек
- Хронично възпалително заболяване на белите дробове
- Киселини
- Камъни в жлъчката
- Нарушения на черния дроб
- Нарушения на гърдите

- Менструални нарушения

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Невъзможност на костния мозък да произвежда кръвни клетки
- Силно намален брой на белите кръвни клетки
- Инфекция на ставите или на тъканите около тях
- Забавено зарастване на рани
- Възпаление на кръвоносните съдове на вътрешните органи
- Левкемия
- Меланом (вид рак на кожата)
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Лихеноидни реакции (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив и/или нишковидни сиво-бели линии върху лигавиците)
- Люспеста, лющеща се кожа
- Нарушения на имунната система, които може да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често проявени като саркоидоза)
- Болка и промяна в цвета на пръстите на ръцете или краката
- Промяна на вкуса
- Нарушения на пикочния мехур
- Нарушения на бъбреците
- Възпаление на кръвоносните съдове на кожата, което води до обрив

Нежелани реакции с неизвестна честота:

- Рядък тип рак на кръвта, засягащ предимно млади хора (хепатолиенален Т-клетъчен лимфом)
- Сарком на Капоши-рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата.
- Влошаване на заболяване, наречено „дерматомиозит“ (което се проявява като кожен обрив, придружен от мускулна слабост)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез национална система за съобщаване в

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Simponi

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „ЕХР“ и върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
- Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Това лекарство може да се съхранява също извън хладилника, при максимална температура до 25°C, еднократно за период до 30 дни, но не и след датата на изтичане на

първоначалния срок на годност, напечатан върху картонената опаковка. Напишете новия срок на годност върху картонената опаковка, включително ден/месец/година (не повече от 30 дни, след като лекарството е извадено от хладилника). Не връщайте това лекарство обратно в хладилника, след като е достигнало стайна температура. Изхвърлете това лекарство, ако не бъде използвано в рамките на новия срок на годност или срока на годност напечатан върху опаковката, в зависимост от това кой е по-ранен.

- Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът не е бистър до светложълт, че е мътен или съдържа чужди частици.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Simponi

Активното вещество е голимумаб. Една 0,45 ml предварително напълнената писалка съдържа 45 mg голимумаб. 1 ml съдържа 100 mg голимумаб.

Другите съставки са: сорбитол (E420), хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433) и вода за инжекции. За допълнителна информация относно сорбитол (E420) и полисорбат 80 (E433), вижте точка 2.

Как изглежда Simponi и какво съдържа опаковката

Simponi се доставя като инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка за еднократна употреба, VarioJect. Simponi се доставя в опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена писалка.

Разтворът е бистър до леко опалесцентен (с перлен блясък), безцветен до светложълт и може да съдържа малки прозрачни или бели протеинови частици. Не използвайте Simponi, ако разтворът е с променен цвят, мътен или съдържащ видими чужди частици.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S

Tlf.: +45 4594 8282

jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH

Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955

jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal

Tel: +372 617 7410

ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη

Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.

Tel: +34 91 722 81 00

contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag

Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.

Tel: +385 1 6610 700

jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: 1 800 709 122

medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB

c/o Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA

Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1

janssenita@its.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.

Tel: 0800 242 42 42

info_nl@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS

Tlf: +47 24 12 65 00

jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH

Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.

Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL

Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.

Tel: +386 1 401 18 00

JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.

Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy

Puh/Tel: +358 207 531 300

jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Дата на последно преразглеждане на листовката 01/2026

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Инструкции за употреба
Simponi 45 mg/0,45 ml
инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка, VarioJect
За употреба при деца

ЕДНОКРАТНА УПОТРЕБА



За да знаете Вашата доза

Използвайте мястото по-горе, за да запишете предписаната Ви доза.
Потвърдете с Вашия лекар, ако не сте сигурни за Вашата доза.

Важно

Ако Вашият лекар реши, че Вие или този, който се грижи за Вас, можете да инжектирате Simponi вкъщи, трябва да получите подходящо обучение, за това как да подготвите и инжектирате Simponi.

Моля прочетете инструкциите за употреба преди да използвате Simponi предварително напълнена писалка и всеки път, когато вземете нова предварително напълнена писалка. Възможно е да има нова информация.

Моля прочетете внимателно също и „Листовка: информация за потребителя“ преди да започнете инжектирането. Тези инструкции за употреба не заместват разговора с Вашия лекар относно заболяването или лечението Ви.

Ако не сте преминали обучение или имате някакви въпроси, моля свържете се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.



Информация за съхранение

Да се съхранява в хладилник при 2°C до 8°C.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25°C), еднократно за период до 30 дни, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност. Напишете новия срок на годност на задната страна на картонената опаковка, включително ден/месец/година (не повече от 30 дни, след като лекарството е извадено от хладилника). Не връщайте това лекарство обратно в хладилника, след като е достигнало стайна температура.

Съхранявайте Simponi предварително напълнена писалка и всички останали лекарства на място, недостъпно за деца.

Описание

Предварително напълнената писалка е писалка за **ръчно** инжектиране, която Ви позволява да зададете конкретна предписана доза. Всяка предварително напълнена писалка може да достави 0,1 ml до 0,45 ml (съответстващи на 10 mg до 45 mg голиумаб) на стъпки по 0,05 ml.

Преди да започнете да използвате тази предварително напълнената писалка, Вие трябва да знаете как да:

- премахнете въздушните мехурчета
- зададете предписаната доза
- **натиснете ръчно буталото**, за да инжектирате, подобно на спринцовка

Използвайте предварително напълнената писалка само веднъж. Изхвърлете предварително напълнената писалка след употреба.

Не използвайте останалото количество лекарство в предварително напълнената писалка.

Не предоставяйте предварително напълнената писалка на други хора.

Не разклащайте.



Необходима Ви е помощ?

Свържете се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако имате някакви въпроси. За допълнителна информация, вижте листовката относно данни за контакт на локалния представител.

Планирайте



Проверете картонената опаковка

Проверете срока на годност (след „Годен до:“) напечатан или написан на задната страна на картонената опаковка.

Не използвайте, ако срокът на годност е изтекъл.

Не инжектирайте, ако има нарушение на перфорацията на картонената опаковка. Свържете се с Вашия лекар или фармацевт за нова предварително напълнената писалка.



Извадете предварително напълнената писалка от картонената опаковка

Оставете писалката **поне 30 минути на стайна температура** на място, недостъпно за деца.

Не затопляйте по никакъв друг начин.

Имате нужда от следните консумативи:

- **1 тампон, напоен със спирт**
- **1 памучен тампон или марля**
- **1 лепенка**
- **1 контейнер за остри отпадъци (вижте стъпка 3)**

Така изглежда Вашата предварително напълнена спринцовка



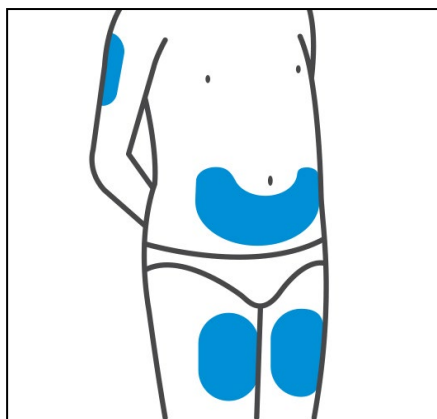
ВАЖНО:

Не натискайте оранжевия предпазител на иглата преди да инжектирате. Той ще се заключи и Вие няма да получите дозата.

ВАЖНО: Не отделяйте предварително напълнената писалка от кожата по време на инжектиране. Оранжевият предпазител на иглата ще се заключи и няма да получите пълната доза.

*ОПАСНОСТ ОТ ЗАДАВЯНЕ! Да се съхранява извън обсега на деца.

1. Подгответе се за Вашата инжекция



Изберете място на инжектиране

Изберете някой от следните участъци за Вашата инжекция:

- Предната част на бедрото (препоръчително)
 - Долната част на корема
- Не използвайте 5-сантиметровата зона около пъпа.

- Задната страна на мишницата (ако инжекцията Ви се поставя от този, който се грижи за Вас)

Избирайте различно място на инжектиране за всяка инжекция, в рамките на предпочитания от Вас участък.

Не инжектирайте в кожа, която е чувствителна, със синини, зачервена, втвърдена или с белези.

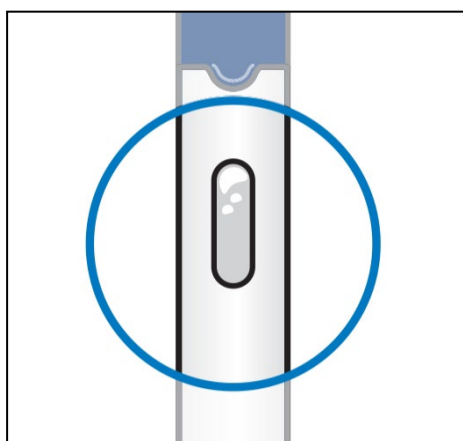


Почистете мястото на инжектиране

Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.

Почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт, и оставете да изсъхне.

Не пипайте, не духайте и не вейте над почистения участък.

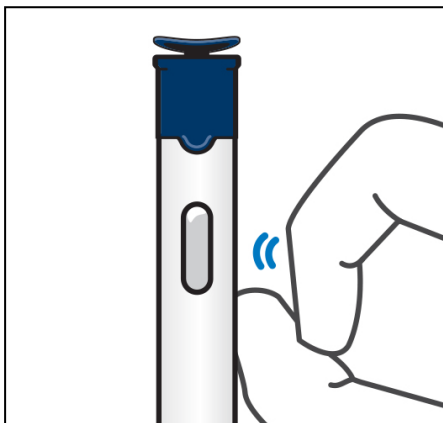


Проверете течността

Извадете предварително напълнената писалка от картонената опаковка.

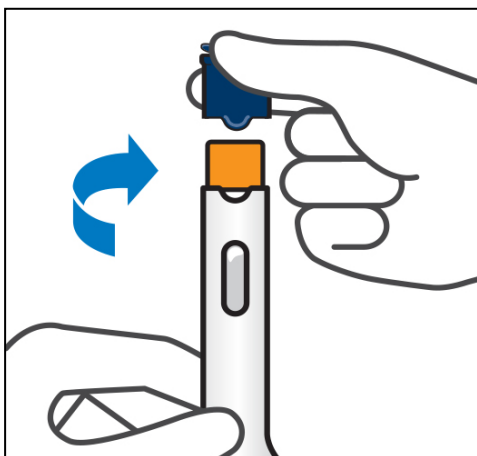
Проверете течността в контролното прозорче. Тя трябва да е бистра до леко опалесцентна (с перлен блясък) и безцветна до светложълта и може да съдържа малки прозрачни или бели протеинови частици. Може да забележите едно или повече въздушни мехурчета. Това е нормално.

Не инжектирайте, ако течността е с различен цвят, мътна или съдържа по-големи частици. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар или фармацевт за нова предварително напълнена писалка.



Почукайте, за да преместите въздушните мехурчета към върха

Дръжте предварително напълнената писалка изправена, с насочено нагоре синя капачка. Почукайте внимателно с пръст предварително напълнената писалка близо до контролното прозорче. Това ще спомогне въздушните мехурчета да се вдигнат нагоре.



Отстранете капачката

Дръжте предварително напълнената писалка изправена, след това завъртете и издърпайте капачката, за да я отстраните.

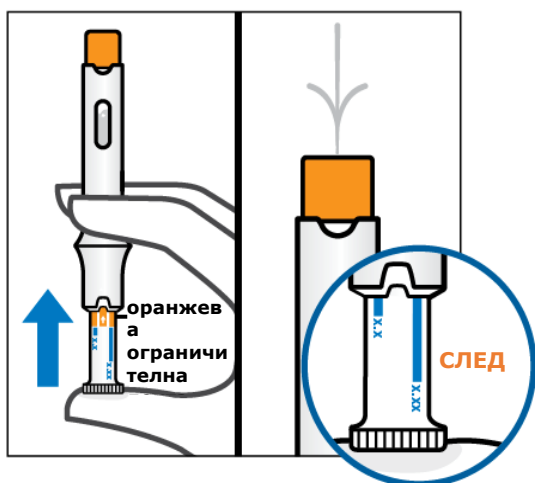
ВАЖНО: Не натискайте оранжевия предпазител на иглата преди да инжектирате. Той ще се заключи и Вие няма да получите дозата.

Инжектирайте до 5 минути след отстраняване на капачката.

Не поставяйте капачката обратно - това може да повреди скритата игла.

Не използвайте предварително напълнената писалка, ако сте я изпуснали, след като капачката е отстранена.

Свържете се с Вашия лекар или фармацевт за нова предварително напълнената писалка.



Отстранете въздушните мехурчета*

Дръжте предварително напълнената писалка изправена.

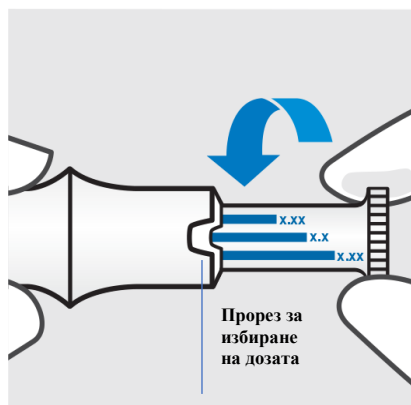
Внимателно натиснете буталото с палец, докато спре. Ще пръсне течност. Това е нормално.

Оранжевата ограничителна лента ще изчезне.

**Отстраняването на въздушните мехурчета ще гарантира, че се прилага точната доза.*

След отстраняване на въздушните мехурчета, може да видите линия в контролното прозорче. Това е нормално.

2. Инжектирайте Simponi като използвате предварително напълнената писалка



Задайте предписаната доза

Завъртете буталото, докато линията за предписаната Ви доза се изравни с прореза за избиране на дозата. Предварително напълнената писалка е готова за използване.

Избор на доза:

0,1 ml

0,15 ml

0,2 ml

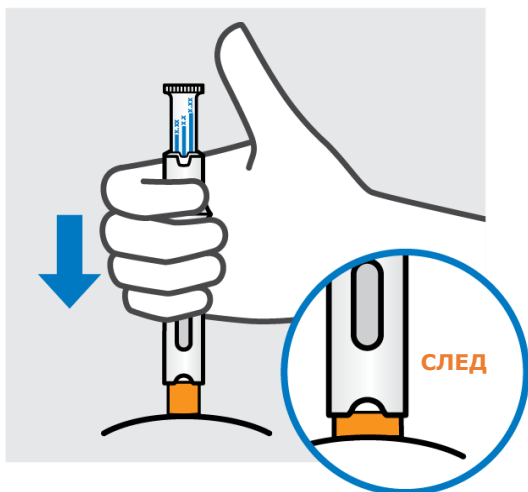
0,25 ml

0,3 ml

0,35 ml

0,4 ml

0,45 ml

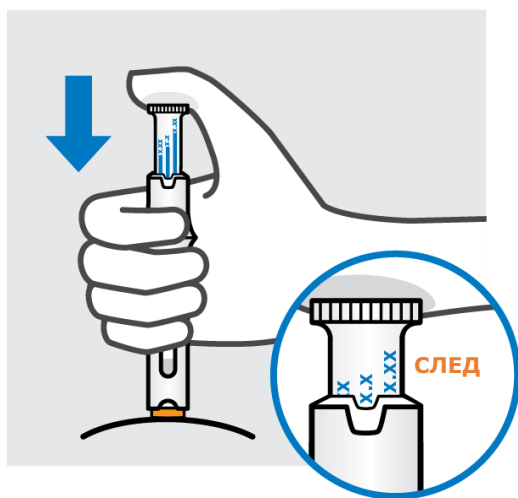


Въведете иглата и задръжте на място

ВАЖНО: Не отделяйте предварително напълнената писалка от кожата по време на инжектиране. Оранжевият предпазител на иглата ще се заключи и няма да получите пълната доза.

Не натискайте буталото, докато въвеждате иглата.

Притиснете и задръжте върха на предварително напълнената писалка така, че оранжевият предпазител на иглата да се избуца нагоре, докато спре. Малка част от оранжевия предпазител ще е все още видима.



Инжектирайте Simponi

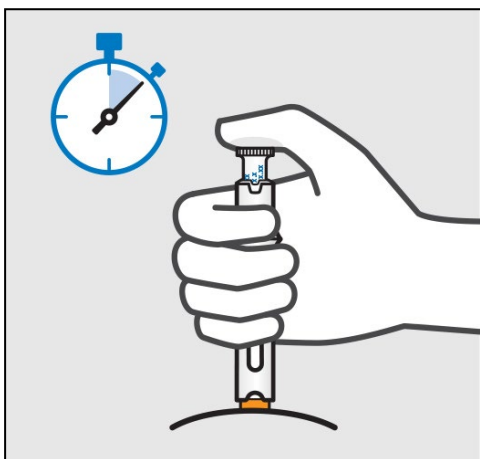
Продължете да притискате предварително напълнената писалка към кожата.

Внимателно натиснете буталото докато спре.

Ако е зададена малка доза, буталото ще се придвижи само малко.

Доставената доза може да се потвърди, като се погледне прореза за избиране на дозата.

Не отделяйте все още предварително напълнената писалка от кожата.



Задръжете, след това отделете

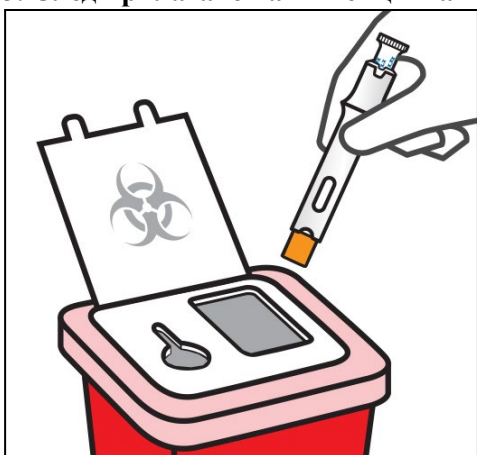
Продължете да притискате предварително напълнената писалка към кожата за приблизително 5 секунди.

Нормално е да видите малко количество останало лекарство в контролното прозорче.

Отделете предварително напълнената писалка от кожата.

Оранжевият предпазител на иглата ще се удължи и заключи.

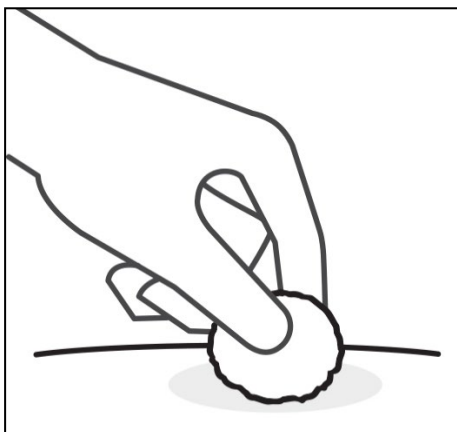
3. След прилагане на инжекцията



Изхвърлете предварително напълнената писалка

Изхвърлете предварително напълнената писалка в контейнер за остри отпадъци веднага след употреба.

Трябва да сте сигурни, че изхвърляте пълния контейнер според инструкциите на Вашия лекар или медицинска сестра.



Проверете мястото на инжектиране

На мястото на инжектирането може да се появи малко количество кръв или течност.

Притиснете мястото на инжектиране с памук или марля и задръжте, докато кръвенето спре.

Не разтривайте мястото на инжектиране.

Ако е необходимо, можете да покриете мястото на инжектиране с лепенка. Вашето инжектиране приключи!

Листовка: информация за потребителя

Simponi 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка голимумаб (golimumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Вашият лекар ще Ви даде карта на пациента, която съдържа важна информация за безопасност, която трябва да Ви е известна, преди да започнете лечение и по време на лечението със Simponi.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Simponi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да използвате Simponi
3. Как да използвате Simponi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Simponi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Simponi и за какво се използва

Simponi съдържа активното вещество, наречено голимумаб.

Simponi принадлежи към група лекарства, наречени „инхибитори на TNF“. То се използва **при възрастни** за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Ревматоиден артрит
- Псориатичен артрит
- Аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит и нерентгенографски аксиален спондилоартрит
- Улцерозен колит

При деца, на възраст 2 години и по-големи, Simponi се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит.

Simponi блокира действието на протеин, наречен „тумор-некротизиращ фактор алфа“ (TNFα). Този протеин участва във възпалителните процеси и блокирането му може да ограничи възпалението в организма Ви.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите. Ако имате активен ревматоиден артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тях, може да Ви предпишат Simponi, който ще Ви се прилага в комбинация с друго лекарство, наречено метотрексат, за:

- потискане на признаците и симптомите на заболяването Ви.
- забавяне на увреждането на костите и ставите Ви.
- подобряване на физическото Ви състояние.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено съпътствано от псориазис – възпалително заболяване на кожата. Ако имате активен псориатичен артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тях, може да Ви предпишат Simponi, за:

- потискане на признаците и симптомите на заболяването Ви.
- забавяне на увреждането на Вашите кости и стави.
- подобряване на физическото Ви състояние.

Анкилозиращ спондилит и нерентгенографски аксиален спондилоартрит

Анкилозиращият спондилит и нерентгенографски аксиален спондилоартрит са възпалителни заболявания на гръбначния стълб. Ако имате анкилозиращ спондилит или нерентгенографски аксиален спондилоартрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тях, може да Ви предпишат Simponi, за:

- потискане на признаците и симптомите на заболяването Ви.
- подобряване на физическото Ви състояние.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на червата. Ако имате улцерозен колит, първоначално ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако тези лекарства нямат достатъчно добър ефект при Вас, за лечение на Вашето заболяване ще Ви предпишат Simponi.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит е възпалително заболяване, което причинява ставна болка и подуване при деца. Ако имате полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, първо ще Ви бъдат приложени други лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно от тези лекарства, ще Ви бъде приложен Simponi, в комбинация с метотрексат за лечение на заболяването.

2. Какво трябва да знаете преди да използвате Simponi

Не използвайте Simponi

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към голимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако имате туберкулоза (ТБ) или друга тежка инфекция.
- Ако имате умерено тежка или тежка сърдечна недостатъчност.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да започнете да използвате Simponi.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Simponi.

Инфекции

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако вече имате или развиете симптоми на инфекция по време на лечението със Simponi. Симптомите на инфекция включват повишена температура, кашлица, задух, грипоподобни симптоми, диария, кожни рани, проблеми със зъбите или парене при уриниране.

- По време на лечението със Simponi може да сте по-податливи към развитие на инфекции.
- Инфекциите може да се развият по-бързо и да са по-тежки. Освен това някои стари инфекции може да се появят отново.

Туберкулоза (ТБ)

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако по време на лечението или след него развиете симптоми на ТБ. Симптомите на ТБ включват упорита кашлица, загуба на тегло, умора, повишена температура или нощни изпотявания.

- Рядко са докладвани случаи на ТБ при пациенти, лекувани със Simponi, включително при пациенти, които са приемали лекарства за ТБ. Вашият лекар ще Ви назначи изследвания, за да провери дали имате ТБ, като ще запише резултатите от тях във Вашата карта на пациента.
- Много е важно да уведомите Вашия лекар, ако някога сте боледували от ТБ или сте били в близък контакт с болен или боледувал от ТБ.
- Ако Вашият лекар прецени, че сте изложени на повишен риск от развитие на ТБ, преди да започнете да използвате Simponi, може да бъдете лекувани с лекарства за ТБ.

Вирус на хепатит В

- Уведомете Вашия лекар, ако сте носители на вируса на хепатит В или ако имате, или сте имали хепатит В, преди да започнете лечение със Simponi.
- Уведомете Вашия лекар, ако смятате, че сте застрашени от заразяване с вируса на хепатит В.
- Вашият лекар ще Ви изследва за хепатит В.
- При пациенти, които са носители на вируса на хепатит В, лечението с инхибитори на TNF, като Simponi, може да доведе до реактивация на вируса, която в някои случаи може да бъде животозастрашаваща.

Инвазивни гъбични инфекции

Ако сте живели или пътували в области, където инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза са често срещани, незабавно уведомете Вашия лекар. Тези инфекции се причиняват от определени видове гъбички и могат да засегнат белите дробове или друга част на тялото. Ако не знаете дали тези инфекции са чести в областта, в която сте живели или пътували, попитайте Вашия лекар.

Рак и лимфом

Преди да започнете да използвате Simponi, уведомете Вашия лекар, ако сте имали диагноза на лимфом (вид рак на кръвта) или друг вид рак.

- Ако използвате Simponi или друг инхибитор на TNF, рискът да развиете лимфом или друг вид рак може да се повиши.
- Пациентите с тежък ревматоиден артрит или друго възпалително заболяване с голяма давност може да са с по-висок от средния риск за развитие на лимфом.
- При някои деца и юноши, лекувани с TNF-блокери са се развили ракови заболявания, включително нетипични видове рак, които в някои случаи са довели до смърт.
- В редки случаи при пациенти, приемащи други TNF-блокери, е наблюдаван особен и тежък тип лимфом, наречен хепатолиенален Т-клетъчен лимфом. Повечето от тези пациенти са били юноши или млади мъже. Този тип рак обикновено води до смърт. Почти всички от тези пациенти са приемали също лекарства, известни като азатиоприн или 6-меркаптопурин. Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин едновременно със Simponi.
- Пациентите с тежка персистираща астма, хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) или тежките пушачи може да са с по-висок риск от развитие на рак при лечение със Simponi. Ако имате тежка персистираща астма, ХОББ или пушите много, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с инхибитор на TNF е подходящо за Вас.
- Някои пациенти, лекувани с голимумаб, са развили определени видове рак на кожата. Кажете на Вашия лекар, ако по време или след терапията се появят каквито промени във вида на кожата или образувания по кожата.

Сърдечна недостатъчност

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако имате нови или прогресиращи симптоми на сърдечна недостатъчност. Симптомите на сърдечна недостатъчност включват задух или подуване на краката.

- Докладвани са съобщения за развитие на нова или влошаване на съществуваща застойна сърдечна недостатъчност при лечение с инхибитори на TNF, включително Simponi. Някои от пациентите са починали.
- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и сте на лечение със Simponi, Вашият лекар трябва да Ви проследява внимателно.

Заболявания на нервната система

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако някога Ви е поставяна диагноза на демиелинизиращо заболяване като множествена склероза или развие симптоми на такова. Симптомите могат да включват промени в зрението, слабост в ръцете и краката, изтръпване или мравучкане в която и да е част от тялото. Вашият лекар ще реши дали трябва да Ви се прилага Simponi.

Операции или стоматологични процедури

- Уведомете Вашия лекар, ако Ви предстои операция или стоматологична процедура.
- Уведомете хирурга или стоматолога, извършващ процедурата, че сте на лечение със Simponi, като им покажете Вашата карта на пациента.

Автоимунни заболявания

Уведомете Вашия лекар, ако развие симптоми на заболяване, наречено лупус. Симптомите включват упорит обрив, болки в ставите и умора.

- Има редки случаи на развитие на лупус при хора, лекувани с инхибитори на TNF.

Заболявания на кръвта

При някои пациенти организмът не е в състояние да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да му помагат да се бори с инфекциите и да спират кървенето. Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако развие висока температура, която не отминава, лесно Ви се появяват кръвонасядания или кървите, или изглеждате много бледи. Вашия лекар може да реши да спре лечението.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе състояния се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да започнете да използвате Simponi.

Ваксинации

Уведомете Вашия лекар, ако наскоро Ви е правена или предстои да Ви бъде направена ваксина.

- Докато сте на лечение със Simponi, не трябва да Ви се правят определени (живи) ваксини.
- Някои ваксинации могат да предизвикат инфекции. Ако сте получавали Simponi, докато сте била бременна, Вашето бебе може да е с повишен риск от развитие на такава инфекция в продължение на приблизително 6 месеца след последната доза, която сте получили по време на бременността. Важно е да информирате лекаря на Вашето бебе и други медицински специалисти за своето лечение със Simponi, за да могат те да решат кога Вашето бебе може да бъде ваксинирано.

Говорете с лекаря на детето Ви относно ваксинациите на детето. Всички ваксини трябва да бъдат поставени по схема преди да се приложи Simponi, ако е възможно.

Терапевтични инфекциозни агенти

Уведомете Вашия лекар, ако наскоро са Ви приложили или Ви предстои да Ви приложат лечение с терапевтичен инфекциозен агент (като инстилация на BCG, използвана при лечение на рак).

Алергични реакции

Кажете на Вашия лекар веднага, ако развие симптоми на алергична реакция след лечението Ви със Simponi. Симптомите на алергична реакция може да включват подуване на лицето,

устните, устата или гърлото, което може да доведе до затруднение при преглъщане или дишане, кожен обрив, уртикария, подуване на дланите, ходилата или глезените.

- Някои от тези реакции може да са сериозни или рядко животозастрашаващи.
- Някои от тези реакции са се появили след първото приложение на Simponi.

Деца

Не се препоръчва употребата на Simponi при деца на възраст под 2 години с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, тъй като не е проучван при тази група пациенти.

Други лекарства и Simponi

- Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства, включително всички други лекарства за лечение на ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, псориазисен артрит, анкилозиращ спондилит, нерентгенографски аксиален спондилоартрит или улцерозен колит.
- Не трябва да използвате Simponi с лекарства, съдържащи активните съставки анакинра или абатацепт. Тези лекарства се използват за лечение на ревматични заболявания.
- Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате други лекарства, които влияят върху имунната система.
- Не трябва да получавате определени (живи) ваксини, докато използвате Simponi.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе състояния се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да започнете да използвате Simponi.

Бременност и кърмене

Преди да използвате Simponi, уведомете Вашия лекар, ако:

- сте бременна или планирате да забременеете, докато използвате Simponi. Информацията за ефектите на това лекарство при бременни жени е ограничена. Ако сте на лечение със Simponi, трябва да избягвате забременяване, като използвате адекватна контрацепция, докато се лекувате и поне 6 месеца след последната инжекция на Simponi. Simponi трябва да се използва по време на бременност само ако лечението е абсолютно необходимо за Вас.
- Трябва да са изминали поне 6 месеца от последното приложение на Simponi преди да започнете да кърмите. Ако Ви предстои лечение със Simponi, трябва да спрете да кърмите.
- Ако сте получавали Simponi по време на бременността, Вашето бебе може да е с повишен риск от развитие на инфекция. Важно е да информирате лекаря на Вашето бебе и другите медицински специалисти за своето лечение със Simponi, преди Вашето бебе да бъде ваксинирано (за повече информация вижте раздела за ваксинации).

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Simponi повлиява в малка степен способността Ви да шофирате и да използвате инструменти или машини. Въпреки това след приложение на Simponi може да се появи замаяване. Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини.

Simponi съдържа латекс, сорбитол и полисорбат

Свръхчувствителност към латекс

Капачето на иглата, част от предварително напълнената писалка, съдържа латекс. Тъй като латексът може да предизвика тежки алергични реакции, уведомете Вашия лекар, ако Вие или човекът, който се грижи за Вас, сте алергични към латекс.

Непоносимост към сорбитол

Това лекарство съдържа 20,5 mg сорбитол (E420) във всяка предварително напълнена писалка.

Полисорбат 80

Това лекарство съдържа 0,075 mg полисорбат 80 (E433) във всяка предварително напълнена писалка. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Simponi

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко Simponi се прилага

Ревматоиден артрит, псориаатичен артрит и аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит и нерентгенографски аксиален спондилоартрит:

- Препоръчителната доза е 50 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена писалка), приложена веднъж месечно на една и съща дата.
- Преди четвъртата Ви доза се обърнете към Вашия лекар. Вашият лекар ще определи дали лечението със Simponi трябва да продължи.
 - Ако тежите повече от 100 kg, дозата може да бъде повишена на 100 mg (съдържанието на 2 предварително напълнени писалки), приложени веднъж месечно на една и съща дата.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца на възраст 2 години и по-големи:

- При пациенти с телесно тегло най-малко 40 kg препоръчителната доза е 50 mg приложена веднъж месечно на една и съща дата всеки месец. При пациенти с телесно тегло по-малко от 40 kg е налична 45 mg/0,45 ml предварително напълнена писалка. Вашият лекар ще определи точната доза, която да прилагате.
- Говорете с лекаря Ви, преди приложението на четвъртата доза. Лекарят Ви ще прецени дали да продължите лечението със Simponi.

Улцерозен колит

- Таблицата по-долу показва как обичайно ще приемате това лекарство.

Начало на лечението	Начална доза от 200 mg (съдържанието на 4 предварително напълнени писалки), последвана от 100 mg (съдържанието на 2 предварително напълнени писалки) 2 седмици по-късно.
Поддържащо лечение	• При пациенти с тегло под 80 kg, 50 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена писалка) 4 седмици след последното Ви лечение, след това на всеки 4 седмици. Вашият лекар може да реши да предпише 100 mg (съдържанието на 2 предварително напълнени писалки), в зависимост от това, как се повлиявате от Simponi. • При пациенти с тегло 80 kg или повече, 100 mg (съдържанието на 2 предварително напълнени писалки) 4 седмици след последното Ви лечение, след това на всеки 4 седмици.

Как се прилага Simponi

- Simponi се прилага чрез инжекция под кожата (подкожно).
- В началото Вашият лекар или медицинска сестра може да Ви инжектира Simponi. Вие и Вашият лекар обаче може да решите, че можете сами да си инжектирате Simponi. В този случай ще бъдете обучени как сами да си инжектирате Simponi.

Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията. В края на тази листовка ще намерите подробни „Инструкции за употреба”.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Simponi

Ако сте използвали или Ви е приложена твърде висока доза Simponi (или чрез инжектиране на еднократна висока доза, или чрез твърде често приложение), незабавно говорете с Вашия лекар или фармацевт. Винаги носете със себе си картонената опаковка, дори тя да е празна, и тази листовка.

Ако сте пропуснали да използвате Simponi

Ако сте забравили да инжектирате Simponi на планираната дата, приложете пропуснатата доза веднага щом си спомните.

Не използвайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Кога да си инжектирате следващата доза:

- Ако сте закъснели с по-малко от 2 седмици, инжектирайте пропуснатата доза веднага след като си спомните и продължете по първоначалната схема на приложение.
- Ако сте закъснели с повече от 2 седмици, инжектирайте пропуснатата доза веднага след като си спомните и се свържете с Вашия лекар или фармацевт, за да попитате кога да инжектирате следващата доза.

Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели употребата на Simponi

Ако обмисляте да спрете приложението на Simponi, първо обсъдете това с Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При някои пациенти може да се развият сериозни нежелани реакции, които налагат лечение. Рискът от поява на определени нежелани реакции е по-голям при доза от 100 mg в сравнение с доза от 50 mg. Нежелани реакции могат да се развият и до няколко месеца след последната инжекция.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани лекарствени реакции, включващи:

- **алергични реакции, които могат да бъдат сериозни, или рядко животозастрашаващи (редки).** Симптоми на алергична реакция могат да включват подуване на лицето, устните, устата или гърлото, което може да причини затруднено преглъщане или дишане, кожен обрив, копривна треска, подуване на ръцете, ходилата или глезените. Някои от реакциите се появяват след първото приложение на Simponi.
- **сериозни инфекции (включително ТБ, бактериални инфекции включително сериозни инфекции на кръвта и пневмония, тежки гъбични инфекции и други опортюнистични инфекции) (чести).** Симптоми на инфекция могат да включват повишена температура, умора, кашлица (упорита), задух, грипозни симптоми, загуба на тегло, нощно изпотяване, диария, рани, проблеми със зъбите и парене при уриниране.
- **повторно активиране на вируса на хепатит В, ако сте носител или в миналото сте боледували от хепатит В (рядко).** Симптоми могат да включват пожълтяване на кожата и очите, тъмнокафяво оцветяване на урината, болка в дясната страна на корема, температура, гадене, повръщане и силна умора.
- **заболяване на нервната система като множествена склероза (рядко).** Симптоми на заболяване на нервната система могат да включват промени в зрението, слабост в ръцете и коленете, изтръпване или мравучкане на различни части на Вашето тяло.

- **рак на лимфните възли (лимфом) (рядко).** Симптомите на лимфома могат да включват подуване на лимфните възли, загуба на тегло или повишена температура.
- **сърдечна недостатъчност (рядко).** Симптомите на сърдечна недостатъчност могат да включват задух или подуване на ходилата Ви.
- **признаци на нарушения на имунната система, наречени:**
 - **лупус (рядко).** Симптомите могат да включват ставна болка или обрив по бузите или ръцете, който е чувствителен към слънцето
 - **саркоидоза (рядко).** Симптомите могат да включват упорита кашлица, задух, болка в гърдите, повишена температура, подуване на лимфните възли, загуба на тегло, обриви по кожата и замъглено зрение.
- **възпаление на малките кръвоносни съдове (васкулит) (рядко).** Симптомите могат да включват повишена температура, главоболие, загуба на тегло, нощни изпотявания, обрив и неврологични проблеми като изтръпване или мравучкане.
- **рак на кожата (нечесто).** Симптомите на рак на кожата могат да включват промени във външния вид на кожата или образувания по кожата Ви.
- **заболяване на кръвта (често).** Симптомите на заболяване на кръвта могат да включват упорита температура, много лесно насиняване или кървене, или силна бледост.
- **рак на кръвта (левкемия) (рядко).** Симптомите на левкемия могат да включват повишена температура, чувство на умора, чести инфекции, лесно посиняване и нощни изпотявания.

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някои от изброените симптоми.

При приложение на Simponi са наблюдавани следните допълнителни нежелани реакции:
Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 пациенти):

- Инфекции на горните дихателни пътища, възпаление на гърлото, дрезгав глас, хрема

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Промени в чернодробните показатели (повишаване на чернодробните ензими), установени при изследванията на кръвта, направени от Вашия лекар.
- Замаяност
- Главоболие
- Изтръпване или мравучкане
- Повърхностни гъбични инфекции
- Абсцес
- Бактериални инфекции (като целулит)
- Нисък брой на червените кръвни клетки
- Нисък брой на белите кръвни клетки
- Позитивен кръвен тест за лупус
- Алергични реакции
- Лошо храносмилане
- Болка в стомаха
- Гадене
- Грип
- Бронхит
- Инфекция на синусите
- Херпес
- Повишено кръвно налягане
- Повишена температура
- Астма, задух, хриптене
- Нарушения на стомаха и червата, които включват възпаление на лигавицата на стомаха и дебелото черво, което може да причини висока температура
- Болка и язви в устата
- Реакции на мястото на инжектиране (включително зачервяване, уплътняване, болка, кръвонасядане, сърбеж, изтръпване и дразнене)
- Косопад

- Обрив и сърбеж на кожата
- Безсъние
- Чувство на потиснатост
- Чувство на слабост
- Счупване на кости
- Дискомфорт в областта на гръдния кош

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Бъбречна инфекция
- Ракови заболявания, включително рак на кожата и неракови образувания или бучки, включително бенки
- Кожни мехури
- Тежка инфекция разпространена из целия организъм (сепсис), в някои случаи включително ниско кръвно налягане (септичен шок)
- Псориазис (включително по дланите и/или ходилата, и/или под формата на кожни мехури)
- Нисък брой на тромбоцитите
- Общо нисък брой на тромбоцитите, червените и белите кръвни клетки
- Нарушения на щитовидната жлеза
- Повишение на нивата на кръвната захар
- Повишение на нивата на кръвния холестерол
- Нарушения в равновесието
- Зрителни смущения
- Възпаление на окото (конюнктивит)
- Очна алергия
- Усещане за неравномерен сърдечен ритъм
- Стесняване на кръвоносните съдове на сърцето
- Съсиреци в кръвта
- Зачервяване на лицето
- Запек
- Хронично възпалително заболяване на белите дробове
- Киселини
- Камъни в жлъчката
- Нарушения на черния дроб
- Нарушения на гърдите
- Менструални нарушения

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Невъзможност на костния мозък да произвежда кръвни клетки
- Силно намален брой на белите кръвни клетки
- Инфекция на ставите или на тъканите около тях
- Забавено зарастване на рани
- Възпаление на кръвоносните съдове на вътрешните органи
- Левкемия
- Меланом (вид рак на кожата)
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Лихеноидни реакции (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив и/или нишковидни сиво-бели линии върху лигавиците)
- Люспеста, лющеща се кожа
- Нарушения на имунната система, които може да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често проявени като саркоидоза)
- Болка и промяна в цвета на пръстите на ръцете или краката
- Промяна на вкуса
- Нарушения на пикочния мехур

- Нарушения на бърбреците
- Възпаление на кръвоносните съдове на кожата, което води до обрив

Нежелани реакции с неизвестна честота:

- Рядък тип рак на кръвта, засягащ предимно млади хора (хепатолиенален Т-клетъчен лимфом)
- Сарком на Капоши-рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата.
- Влошаване на заболяване, наречено „дерматомиозит“ (което се проявява като кожен обрив, придружен от мускулна слабост)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез национална система за съобщаване в

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Simponi

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „ЕХР“ и върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
- Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Това лекарство може да се съхранява също извън хладилника, при максимална температура до 25°C, еднократно за период до 30 дни, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност, напечатан върху картонената опаковка. Напишете новия срок на годност върху картонената опаковка, включително ден/месец/година (не повече от 30 дни, след като лекарството е извадено от хладилника). Не връщайте това лекарство обратно в хладилника, след като е достигнало стайна температура. Изхвърлете това лекарство, ако не бъде използвано в рамките на новия срок на годност или срока на годност напечатан върху опаковката, в зависимост от това кой е по-ранен.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът не е бистър до светложълт, че е мътен или съдържа чужди частици.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Simponi

Активното вещество е голимумаб. Една предварително напълнена писалка от 0,5 ml съдържа 50 mg голимумаб.

Другите съставки са: сорбитол (E420), хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433) и вода за инжекции. За допълнителна информация относно сорбитол (E420) и полисорбат 80 (E433), вижте точка 2.

Как изглежда Simponi и какво съдържа опаковката

Simponi се доставя като инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка за еднократна употреба. Simponi се доставя в опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена писалка и групови опаковки, съдържащи 3 (3 опаковки от 1) предварително напълнени писалки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пускани в продажба.

Разтворът е бистър до леко опалесцентен (с перлен блясък), безцветен до светложълт и може да съдържа малки прозрачни или бели протеинови частици. Не използвайте Simponi, ако разтворът е с променен цвят, мътен или съдържащ видими чужди частици.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Дата на последно преразглеждане на листовката 01/2026

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

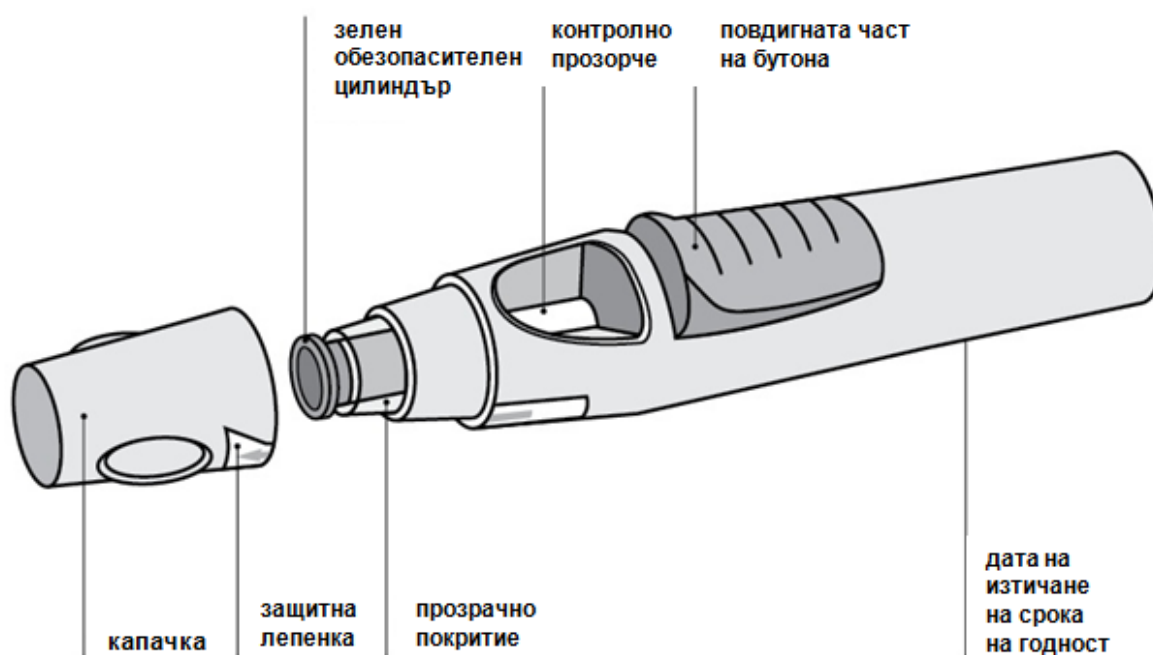
ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

Ако желаете сами да инжектирате Simponi, трябва да бъдете обучени от медицински специалист как да подготвяте инжекцията и да я поставяте. Ако не сте преминали такова обучение, моля, свържете се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, за да си насрочите среща за обучение.

В тези инструкции:

1. Подготовка за използване на предварително напълнената писалка
2. Избиране и подготвяне на мястото за инжектиране
3. Инжектиране на лекарството
4. След инжектирането

На диаграмата по-долу (вижте фигура 1) е показано как изглежда предварително напълнената писалка „SmartJect“.



Фигура 1

1. Подготовка за използване на предварително напълнената писалка

- Никога не разклащайте предварително напълнената писалка.
- Сваляйте капачката на предварително напълнената писалка само непосредствено преди инжекцията.
- Не поставяйте обратно капачката на предварително напълнената писалка, след като веднъж е свалена, за да избегнете огъване на иглата.

Проверете броя на предварително напълнените писалки

Проверете предварително напълнените писалки, за да се уверите, че

- броят предварително напълнени писалки и количеството активно вещество на доза са правилни
 - Ако дозата Ви е 50 mg, ще вземете една предварително напълнена писалка от 50 mg
 - Ако дозата Ви е 100 mg, ще вземете две предварително напълнени писалки от 50 mg и ще трябва да си направите две инжекции. Изберете две различни места за тези инжекции (напр. едната инжекция в дясното бедро, а другата в лявото бедро), като поставите инжекциите една след друга.

- Ако дозата Ви е 200 mg, ще вземете четири предварително напълнени писалки от 50 mg и ще трябва да си направите четири инжекции. Изберете различни места за тези инжекции като поставите инжекциите една след друга.

Проверете срока на годност

- Проверете срока на годност, напечатан или написан върху картонената опаковка
- Проверете срока на годност (след надписа „EXP“) на предварително напълнената писалка.
- Не използвайте предварително напълнената писалка, ако срокът на годност е изтекъл. Напечатаният срок на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Моля, обърнете се за помощ към Вашия лекар или фармацевт.

Проверете защитната лепенка

- Проверете защитната лепенка около капачката на предварително напълнената писалка.
- Не използвайте предварително напълнената писалка, ако лепенката е скъсана. Моля, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.

Изчакайте 30 минути, за да може предварително напълнената писалка да достигне стайна температура

- За да сте сигурни, че лекарството е инжектирано правилно, извадете предварително напълнената писалка от кутията и я оставете на стайна температура в продължение на 30 минути, на място, недостъпно за деца.
- Не затопляйте предварително напълнената писалка по никакъв друг начин (например в микровълнова фурна или в гореща вода).
- Не сваляйте капачето на предварително напълнената писалка, докато изчаквате да достигне стайна температура.

Подгответе останалите необходими средства

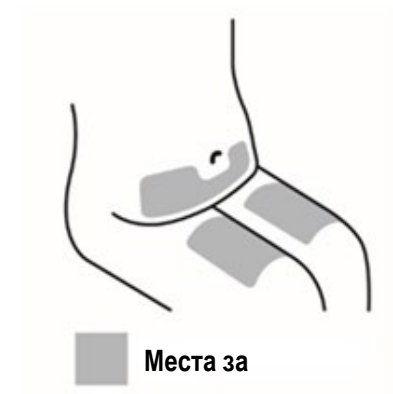
- Докато чакате, може да подгответе останалите необходими Ви средства, включително тампон, напоен със спирт, памук или марля и кошче за остри отпадъци.

Проверете течността в предварително напълнената писалка

- Погледнете в контролното прозорче, за да се уверите, че течността в предварително напълнената писалка е бистра или леко опалесцентна (с перлен блясък) и безцветна до светложълта. Разтворът може да се използва, ако съдържа малки прозрачни или бели протеинови частици.
- Ще забележите и въздушно мехурче, което е нормално.
- Не използвайте предварително напълнената писалка, ако течността е с различен цвят, мътна или съдържа по-големи частици. Ако забележите подобно нещо, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

2. Избиране и подготвяне на мястото за инжектиране (вижте фигура 2)

- Лекарството може да се инжектира по предната повърхност в средната част на бедрата.
- Може да се инжектира в корема под пъпа, с изключение на зоната приблизително 5 cm под пъпа.
- Не си инжектирайте лекарството в зони, в които кожата е болезнена, с кръвонасядания, зачервена, лющеща се, уплътнена или с белези и стрии.
- Ако са необходими няколко инжекции, инжекциите трябва да се прилагат на различни места за инжектиране.



Фигура 2

! **НЕ** инжектирайте в рамото, за да се избегне повреда на предварително напълнената писалка и/или неволно нараняване.

Измийте ръцете и почистете мястото за инжектиране

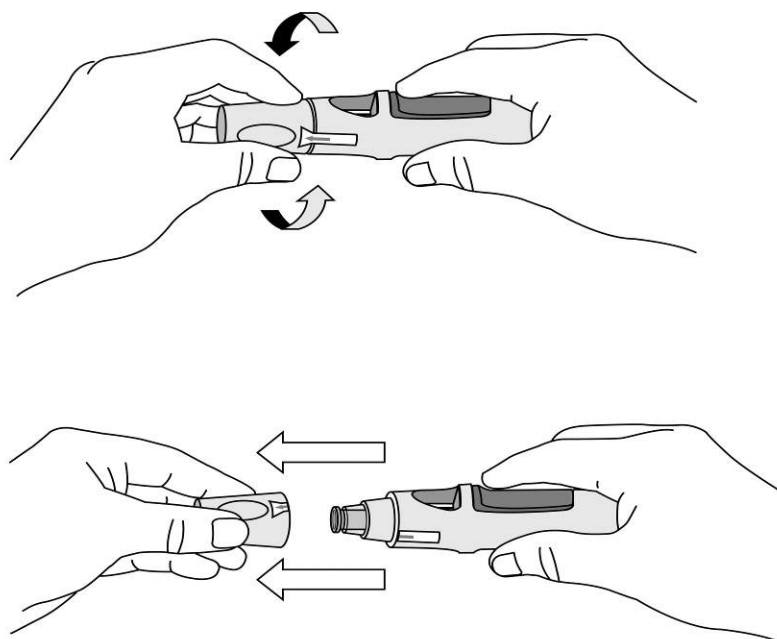
- Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.
- Почистете мястото за инжектиране с тампон, напоен със спирт.
- Изчакайте кожата да изсъхне, преди да направите инжекцията. Не духайте и не вейте над почистения участък.
- Не докосвайте повторно почистената зона, преди да поставите инжекцията.

3. Инжектиране на лекарството

- Капачката не трябва да се отстранява, докато не сте готови да си инжектирате лекарството.
- Лекарството трябва да се инжектира до 5 минути след махането на капачката.

Отстранете капачето (фигура 3)

- Когато сте готови да си инжектирате лекарството, леко завъртете капачката, за да скъсате защитната лепенка.
- Изтеглете капачката и я изхвърлете след инжектиране.
- Не поставяйте капачката отново, защото може да повредите иглата в предварително напълнената писалка.
- Не използвайте предварително напълнената писалка, ако сте я изпуснали, след като капачката е махната. Ако това се случи, моля, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.



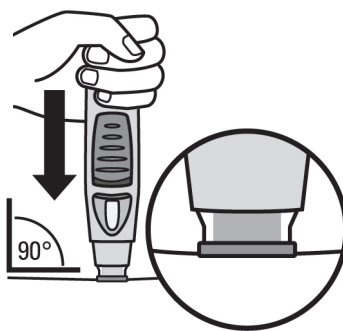
Фигура 3

Опрете предварително напълнената писалка в кожата и я притиснете (вижте фигури 4 и 5) без да захващате кожна гънка.



Фигура 4

- Хванете удобно предварително напълнената писалка с една ръка **над синия бутон**.
- Уверете се, че зеленият обезопасителен цилиндър е стабилен и е плътно прилепнал към кожата Ви. Ако предварително напълнената писалка не е стабилна по време на инжекция, рискувате да огънете иглата.
- НЕ захващайте кожна гънка, за да избегнете неволно нараняване с иглата.
- НЕ докосвайте или натискайте синия бутон, докато определяте позицията на предварително напълнената писалка върху кожата Ви.



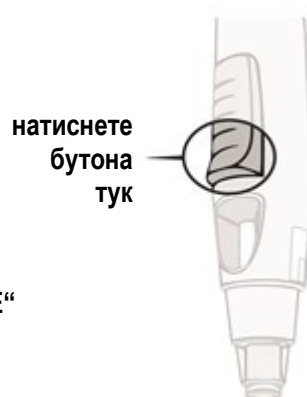
Фигура 5

- Притиснете отворения край на предварително напълнената писалка до кожата си под прав ъгъл (90 градуса). Приложете достатъчно натиск, за да се плъзне зеленият обезопасителен цилиндър нагоре и да се задържи в прозрачното покритие. Само по-широката част от зеления обезопасителен цилиндър остава извън прозрачното покритие.
- НЕ натискайте синия бутон докато зеленият обезопасителен цилиндър не се плъзне изцяло в прозрачното покритие. Натискането на синия бутон преди зеленият обезопасителен цилиндър да е притиснат към кожата може да доведе до повреда на писалката.
- Инжектирайте без да захващате кожна гънка.

Натиснете бутона, за да инжектирате лекарството (вижте фигура 6 и 7)



Фигура 6



Фигура 7

- Продължете да притискате предварително напълнената писалка към кожата.
Използвайте другата си ръка за натискане на издадената част на синия бутон, за да започнете инжектирането. Не натискайте бутона, ако предварително напълнената писалка **не е притисната добре към кожата** и обезопасителният цилиндър не се плъзне в прозрачното покритие.
- Щом е натиснат, бутонът ще остане потънал, така че не е необходимо да продължавате да го натискате.
- Ако Ви се струва, че бутонът се натиска трудно, не го натискайте по-силно. Отпуснете бутона, повдигнете предварително напълнената писалка и започнете отначало. Уверете се, че няма натиск върху бутона, докато зеленият обезопасителен цилиндър не е плътно притиснат в кожата, след това натиснете издадената част на бутона.
- **Ще чуете силно „щракване“ – не се тревожете.** Това първо „щракване“ означава, че иглата е вкарана и инжектирането на лекарството е започнало. Може да почувствате или да не почувствате убождането на иглата в този момент.

Не отделяйте предварително напълнената писалка от кожата. Ако отдръпнете предварително напълнената писалка от кожата, може да не поставите пълната доза от лекарството.

Задръжте писалката, докато не чуете второ „щракване“ (вижте фигура 8). Това обикновено отнема около 3 до 6 секунди, но може да отнеме до 15 секунди, за да чуете звука на второто „щракване“.



Фигура 8

- **Продължете да притискате предварително напълнената писалка в кожата, докато не чуете второ „щракване“ (което показва, че инжектирането е приключило и иглата се е върнала в предварително напълнената писалка).**
- Отдръпнете предварително напълнената писалка от мястото на инжектиране.
- Забележка: Ако не чуете второто „щракване“ изчакайте 15 секунди след първото натискане на бутона и след това отдръпнете писалката от мястото на инжектиране.

4. След инжектирането

Използвайте памук или марля

- На мястото на инжектирането може да се появи леко кървене или малко количество течност. Това е нормално.
- Притиснете мястото на инжектиране с памук или марля и задръжте в продължение на 10 секунди.
- Ако е необходимо, можете да покриете мястото на инжектиране с малка лепенка.
- Не разтривайте кожата.

Проверете прозорчето – жълт индикатор показва, че приложението е правилно (вижте фигура 9)

- Жълтият индикатор е свързан с буталото на предварително напълнената писалка. Ако жълтият индикатор не се е показал на прозорчето, буталото не се е придвижило правилно и инжектирането не се е състояло.
- Жълтият индикатор ще запълни около половината от контролното прозорче. Това е нормално.
- Ако жълтият индикатор не се вижда в прозорчето или подозирате че не сте получили цялата доза, свържете се с Вашия лекар или фармацевт. Не поставяйте втора доза, без да се консултирате с Вашия лекар.



Фигура 9

Изхвърляне на предварително напълнената писалка (вижте фигура 10)

- Незабавно изхвърлете писалката в специално контейнер за остри отпадъци. Когато контейнера се напълни, го изхвърлете, като се уверите, че спазвате точно инструкциите на Вашия лекар или медицинска сестра.

Ако смятате, че при инжектирането нещо се е объркало или не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.



Фигура 10

Листовка: информация за потребителя

Simponi 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка голимумаб (golimumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Вашият лекар ще Ви даде и карта на пациента, която съдържа важна информация за безопасност, която трябва да Ви е известна, преди да започнете лечение и по време на лечението със Simponi.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Simponi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да използвате Simponi
3. Как да използвате Simponi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Simponi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Simponi и за какво се използва

Simponi съдържа активното вещество, наречено голимумаб.

Simponi принадлежи към група лекарства, наречени „инхибитори на TNF“. То се използва **при възрастни** за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Ревматоиден артрит
- Псориатичен артрит
- Аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит и нерентгенографски аксиален спондилоартрит
- Улцерозен колит

Simponi се използва **при деца** на възраст 2 години и по-големи за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и **при деца** на възраст 2 години и по-големи с тегло над 15 kg за лечение на педиатричен улцерозен колит.

Simponi блокира действието на протеин, наречен „тумор-некротизиращ фактор алфа“ (TNF α). Този протеин участва във възпалителните процеси и блокирането му може да ограничи възпалението в организма Ви.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите. Ако имате активен ревматоиден артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тях, може да Ви предпишат Simponi, който ще Ви се прилага в комбинация с друго лекарство, наречено метотрексат, за:

- потискане на признаците и симптомите на заболяването Ви.
- забавяне на увреждането на костите и ставите Ви.
- подобряване на физическото Ви състояние.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено съпътствано от псориазис – възпалително заболяване на кожата. Ако имате активен псориатичен артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тях, може да Ви предпишат Simponi, за:

- потискане на признаците и симптомите на заболяването Ви.
- забавяне на увреждането на Вашите кости и стави.
- подобряване на физическото Ви състояние.

Анкилозиращ спондилит и нерентгенографски аксиален спондилоартрит

Анкилозиращият спондилит и нерентгенографски аксиален спондилоартрит са възпалителни заболявания на гръбначния стълб. Ако имате анкилозиращ спондилит или нерентгенографски аксиален спондилоартрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тях, може да Ви предпишат Simponi, за:

- потискане на признаците и симптомите на заболяването Ви.
- подобряване на физическото Ви състояние.

Улцерозен колит (при възрастни и педиатрични пациенти)

Улцерозният колит е възпалително заболяване на червата. Ако имате улцерозен колит, първоначално ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако тези лекарства нямат достатъчно добър ефект при Вас, за лечение на Вашето заболяване ще Ви предпишат Simponi.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит е възпалително заболяване, което причинява ставна болка и подуване при деца. Ако имате полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, първо ще Ви бъдат приложени други лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно от тези лекарства, ще Ви бъде приложен Simponi, в комбинация с метотрексат за лечение на заболяването.

2. Какво трябва да знаете преди да използвате Simponi

Не използвайте Simponi

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към голимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако имате туберкулоза (ТБ) или друга тежка инфекция.
- Ако имате умерено тежка или тежка сърдечна недостатъчност.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да започнете да използвате Simponi.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Simponi.

Инфекции

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако вече имате или развиете симптоми на инфекция по време на лечението със Simponi. Симптомите на инфекция включват повишена температура, кашлица, задух, грипоподобни симптоми, диария, кожни рани, проблеми със зъбите или парене при уриниране.

- По време на лечението със Simponi може да сте по-податливи към развитие на инфекции.
- Инфекциите може да се развият по-бързо и да са по-тежки. Освен това някои стари инфекции може да се появят отново.

Туберкулоза (ТБ)

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако по време на лечението или след него развиете симптоми на ТБ. Симптомите на ТБ включват упорита кашлица, загуба на тегло, умора, повишена температура или нощни изпотявания.

- Рядко са докладвани случаи на ТБ при пациенти, лекувани със Simponi, включително при пациенти, които са приемали лекарства за ТБ. Вашият лекар ще Ви назначи изследвания, за да провери дали имате ТБ, като ще запише резултатите от тях във Вашата карта на пациента.
- Много е важно да уведомите Вашия лекар, ако някога сте боледували от ТБ или сте били в близък контакт с болен или боледувал от ТБ.
- Ако Вашият лекар прецени, че сте изложени на повишен риск от развитие на ТБ, преди да започнете да използвате Simponi може да бъдете лекувани с лекарства за ТБ.

Вирус на хепатит В

- Уведомете Вашия лекар, ако сте носители на вируса на хепатит В или ако имате, или сте имали хепатит В, преди да започнете лечение със Simponi.
- Уведомете Вашия лекар, ако смятате, че сте застрашени от заразяване с вируса на хепатит В.
- Вашият лекар ще Ви изследва за хепатит В.
- При пациенти, които са носители на вируса на хепатит В, лечението с инхибитори на TNF, като Simponi, може да доведе до реактивация на вируса, която в някои случаи може да бъде животозастрашаваща.

Инвазивни гъбични инфекции

Ако сте живели или пътували в области, където инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза са често срещани, незабавно уведомете Вашия лекар. Тези инфекции се причиняват от определени видове гъбички и могат да засегнат белите дробове или друга част на тялото. Ако не знаете дали тези инфекции са чести в областта, в която сте живели или пътували, попитайте Вашия лекар.

Рак и лимфом

Преди да започнете да използвате Simponi, уведомете Вашия лекар, ако сте имали диагноза на лимфом (вид рак на кръвта) или друг вид рак.

- Ако използвате Simponi или друг инхибитор на TNF, рискът да развиете лимфом или друг вид рак може да се повиши.
- Пациентите с тежък ревматоиден артрит или друго възпалително заболяване с голяма давност може да са с по-висок от средния риск за развитие на лимфом.
- При някои деца и юноши, лекувани с TNF-блокери са се развили ракови заболявания, включително нетипични видове рак, които в някои случаи са довели до смърт.
- В редки случаи при пациенти, приемащи други TNF-блокери, е наблюдаван особен и тежък тип лимфом, наречен хепатолиенален Т-клетъчен лимфом. Повечето от тези пациенти са били юноши или млади мъже. Този тип рак обикновено води до смърт. Почти всички от тези пациенти са приемали също лекарства, известни като азатиоприн или 6-меркаптопурин. Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин едновременно със Simponi.
- Пациентите с тежка персистираща астма, хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) или тежките пушачи може да са с по-висок риск от развитие на рак при лечение със Simponi. Ако имате тежка персистираща астма, ХОББ или пушите много, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с инхибитор на TNF е подходящо за Вас.
- Някои пациенти, лекувани с голимумаб, са развили определени видове рак на кожата. Кажете на Вашия лекар, ако по време или след терапията се появят какви промени във вида на кожата или образувания по кожата.

Сърдечна недостатъчност

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако имате нови или прогресиращи симптоми на сърдечна недостатъчност. Симптомите на сърдечна недостатъчност включват задух или подуване на краката.

- Докладвани са съобщения за развитие на нова или влошаване на съществуваща застойна сърдечна недостатъчност при лечение с инхибитори на TNF, включително Simponi. Някои от пациентите са починали.
- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и сте на лечение със Simponi, Вашият лекар трябва да Ви проследява внимателно.

Заболявания на нервната система

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако някога Ви е поставяна диагноза на демиелинизиращо заболяване като множествена склероза или развие те симптоми на такова. Симптомите могат да включват промени в зрението, слабост в ръцете и краката, изтръпване или мравучкане в която и да е част от тялото. Вашият лекар ще реши дали трябва да Ви се прилага Simponi.

Операции или стоматологични процедури

- Уведомете Вашия лекар, ако Ви предстои операция или стоматологична процедура.
- Уведомете хирурга или стоматолога, извършващ процедурата, че сте на лечение със Simponi, като им покажете Вашата карта на пациента.

Автоимунни заболявания

Уведомете Вашия лекар, ако развие те симптоми на заболяване, наречено лупус. Симптомите включват упорит обрив, болки в ставите и умора.

- Има редки случаи на развитие на лупус при хора, лекувани с инхибитори на TNF.

Заболявания на кръвта

При някои пациенти организмът не е в състояние да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да му помагат да се бори с инфекциите и да спират кървенето. Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако развие те висока температура, която не отминава, лесно Ви се появяват кръвонасядания или кървите, или изглеждате много бледи. Вашия лекар може да реши да спре лечението.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе състояния се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да започнете да използвате Simponi.

Ваксинации

Уведомете Вашия лекар, ако наскоро Ви е правена или предстои да Ви бъде направена ваксина.

- Докато сте на лечение със Simponi, не трябва да Ви се правят определени (живи) ваксини.
- Някои ваксинации могат да предизвикат инфекции. Ако сте получавали Simponi, докато сте била бременна, Вашето бебе може да е с повишен риск от развитие на такава инфекция в продължение на приблизително 6 месеца след последната доза, която сте получили по време на бременността. Важно е да информирате лекаря на Вашето бебе и други медицински специалисти за своето лечение със Simponi, за да могат те да решат кога Вашето бебе може да бъде ваксинирано.

Говорете с лекаря на детето Ви относно ваксинациите на детето. Всички ваксини трябва да бъдат поставени по схема преди да се приложи Simponi, ако е възможно.

Терапевтични инфекциозни агенти

Уведомете Вашия лекар, ако наскоро са Ви приложили или Ви предстои да Ви приложат лечение с терапевтичен инфекциозен агент (като инстилация на BCG, използвана при лечение на рак).

Алергични реакции

Кажете на Вашия лекар веднага, ако развие те симптоми на алергична реакция след лечението Ви със Simponi. Симптомите на алергична реакция може да включват подуване на лицето,

устните, устата или гърлото, което може да доведе до затруднение при преглъщане или дишане, кожен обрив, уртикария, подуване на дланите, ходилата или глезените.

- Някои от тези реакции може да са сериозни или рядко животозастрашаващи.
- Някои от тези реакции са се появили след първото приложение на Simponi.

Деца

Не се препоръчва употребата на Simponi при деца на възраст под 2 години с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит или педиатричен улцерозен колит, тъй като не е проучван при тези групи пациенти.

Други лекарства и Simponi

- Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства, включително всички други лекарства за лечение на ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, псориазисен артрит, анкилозиращ спондилит, нерентгенографски аксиален спондилоартрит или улцерозен колит.
- Не трябва да използвате Simponi с лекарства, съдържащи активните съставки анакинра или абатацепт. Тези лекарства се използват за лечение на ревматични заболявания.
- Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате други лекарства, които влияят върху имунната система.
- Не трябва да получавате определени (живи) ваксини, докато използвате Simponi.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе състояния се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да започнете да използвате Simponi.

Бременност и кърмене

Преди да използвате Simponi, уведомете Вашия лекар, ако:

- сте бременна или планирате да забременеете, докато използвате Simponi. Информацията за ефектите на това лекарство при бременни жени е ограничена. Ако сте на лечение със Simponi, трябва да избягвате забременяване, като използвате адекватна контрацепция, докато се лекувате и поне 6 месеца след последната инжекция на Simponi. Simponi трябва да се използва по време на бременност само ако лечението е абсолютно необходимо за Вас.
- Трябва да са изминали поне 6 месеца от последното приложение на Simponi преди да започнете да кърмите. Ако Ви предстои лечение със Simponi, трябва да спрете да кърмите.
- Ако сте получавали Simponi по време на бременността, Вашето бебе може да е с повишен риск от развитие на инфекция. Важно е да информирате лекаря на Вашето бебе и другите медицински специалисти за своето лечение със Simponi, преди Вашето бебе да бъде ваксинирано (за повече информация вижте раздела за ваксинации).

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Simponi повлиява в малка степен способността Ви да шофирате и да използвате инструменти или машини. Въпреки това след приложение на Simponi може да се появи замаяване. Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини.

Simponi съдържа латекс, сорбитол и полисорбат

Свърхчувствителност към латекс

Капачето на иглата, част от предварително напълнената спринцовка, съдържа латекс. Тъй като латексът може да предизвика тежки алергични реакции, уведомете Вашия лекар, ако Вие или човекът, който се грижи за Вас, сте алергични към латекс.

Непоносимост към сорбитол

Това лекарство съдържа 20,5 mg сорбитол (E420) във всяка предварително напълнена спринцовка.

Полисорбат 80

Това лекарство съдържа 0,075 mg полисорбат 80 (E433) във всяка предварително напълнена спринцовка. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Simponi

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко Simponi се прилага

Ревматоиден артрит, псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит и нерентгенографски аксиален спондилоартрит:

- Препоръчителната доза е 50 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка), приложена веднъж месечно на една и съща дата.
- Преди четвъртата Ви доза се обърнете към Вашия лекар. Вашият лекар ще определи дали лечението със Simponi трябва да продължи.
 - Ако тежите повече от 100 kg, дозата може да бъде повишена на 100 mg (съдържанието на 2 предварително напълнени спринцовки), приложени веднъж месечно на една и съща дата.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца на възраст 2 години и по-големи:

- При пациенти с телесно тегло най-малко 40 kg препоръчителната доза е 50 mg приложена веднъж месечно на една и съща дата всеки месец. При пациенти с телесно тегло по-малко от 40 kg е налична 45 mg/0,45 ml предварително напълнена писалка. Вашият лекар ще определи правилната доза за употреба.
- Говорете с лекаря Ви, преди приложение на четвъртата доза. Лекарят Ви ще прецени дали да продължите лечението със Simponi.

Улцерозен колит при възрастни

- Таблицата по-долу показва как обичайно ще приемате това лекарство.

Начало на лечението	Начална доза от 200 mg (съдържанието на 4 предварително напълнени спринцовки) последвано от 100 mg (съдържанието на 2 предварително напълнени спринцовки) 2 седмици по-късно.
Поддържащо лечение	• При пациенти с тегло под 80 kg, 50 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка) 4 седмици след последното Ви лечение, след това на всеки 4 седмици. Вашият лекар може да реши да предпише 100 mg (съдържанието на 2 предварително напълнени спринцовки), в зависимост от това, как се повлиявате от Simponi. • При пациенти с тегло 80 kg или повече, 100 mg (съдържанието на 2 предварително напълнени спринцовки) 4 седмици след последното Ви лечение, след това на всеки 4 седмици.

Педиатричен улцерозен колит при деца на възраст 2 и повече години с тегло най-малко 15 kg:

- Таблицата по-долу показва как обичайно ще приемате това лекарство.

Начало на лечението	• При пациенти с тегло най-малко 15 kg до под 40 kg се прилага начална доза 100 mg (съдържанието на 2 предварително напълнени спринцовки), последвана от 50 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка) 2 седмици по-късно.
---------------------	---

	При пациенти с тегло над 40 kg се прилага начална доза 200 mg (съдържанието на 4 предварително напълнени спринцовки), последвана от 100 mg (съдържанието на 2 предварително напълнени спринцовки) 2 седмици по-късно.
Поддържащо лечение	- При пациенти с тегло най-малко 15 kg до под 40 kg се прилагат 50 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка) 4 седмици след последното Ви лечение, след това на всеки 4 седмици. - При пациенти с тегло най-малко 40 kg до под 80 kg се прилагат 100 mg (съдържанието на 2 предварително напълнени спринцовки) 4 седмици след последното Ви лечение, след това на всеки 4 седмици. - При пациенти с тегло 80 kg или повече се прилагат 100 mg (съдържанието на 2 предварително напълнени спринцовки) 4 седмици след последното Ви лечение, след това на всеки 4 седмици.

Вашият лекар ще определи точната доза, която да използвате.

Как се прилага Simponi

- Simponi се прилага чрез инжекция под кожата (подкожно).
- В началото Вашият лекар или медицинска сестра може да Ви инжектира Simponi. Вие и Вашият лекар обаче може да решите, че можете сами да си инжектирате Simponi. В този случай ще бъдете обучени как сами да си инжектирате Simponi.

Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията. В края на тази листовка ще намерите подробни „Инструкции за приложение”.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Simponi

Ако сте използвали или Ви е приложена твърде висока доза Simponi (или чрез инжектиране на еднократна висока доза, или чрез твърде често приложение), незабавно говорете с Вашия лекар или фармацевт. Винаги носете със себе си картонената опаковка, дори тя да е празна, и тази листовка.

Ако сте пропуснали да използвате Simponi

Ако сте забравили да инжектирате Simponi на планираната дата, приложете пропуснатата доза веднага щом си спомните.

Не използвайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Кога да си инжектирате следващата доза:

- Ако сте закъснели с по-малко от 2 седмици, инжектирайте пропуснатата доза веднага след като си спомните и продължете по първоначалната схема на приложение.
- Ако сте закъснели с повече от 2 седмици, инжектирайте пропуснатата доза веднага след като си спомните и се свържете с Вашия лекар или фармацевт, за да попитате кога да инжектирате следващата доза.

Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели употребата на Simponi

Ако обмисляте да спрете приложението на Simponi, първо обсъдете това с Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При някои пациенти може да се развият сериозни нежелани реакции, които налагат лечение. Рискът от поява на определени нежелани реакции е по-голям при доза от 100 mg в сравнение с доза от 50 mg. Нежелани реакции могат да се развият и до няколко месеца след последната инжекция.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани лекарствени реакции, включващи:

- **алергични реакции, които могат да бъдат сериозни, или рядко животозастрашаващи (редки).** Симптоми на алергична реакция могат да включват подуване на лицето, устните, устата или гърлото, което може да причини затруднено преглъщане или дишане, кожен обрив, копривна треска, подуване на ръцете, ходилата или глезените. Някои от реакциите се появяват след първото приложение на Simponi.
- **сериозни инфекции (включително ТБ, бактериални инфекции включително сериозни инфекции на кръвта и пневмония, тежки гъбични инфекции и други опортюнистични инфекции) (чести).** Симптомите на инфекция могат да включват повишена температура, умора, кашлица (упорита), задух, грипозни симптоми, загуба на тегло, нощно изпотяване, диария, рани, проблеми със зъбите и парене при уриниране.
- **повторно активиране на вируса на хепатит В, ако сте носител или в миналото сте боледували от хепатит В (рядко).** Симптомите могат да включват пожълтяване на кожата и очите, тъмнокафяво оцветяване на урината, болка в дясната страна на корема, температура, гадене, повръщане и силна умора.
- **заболяване на нервната система като множествена склероза (рядко).** Симптомите на заболяване на нервната система могат да включват промени в зрението, слабост в ръцете и коленете, изтръпване или мравучкане на различни части на Вашето тяло.
- **рак на лимфните възли (лимфом) (рядко).** Симптомите на лимфома могат да включват подуване на лимфните възли, загуба на тегло или повишена температура.
- **сърдечна недостатъчност (рядко).** Симптомите на сърдечна недостатъчност могат да включват задух или подуване на ходилата Ви.
- **признаци на нарушения на имунната система, наречени:**
 - **лупус (рядко).** Симптомите могат да включват ставна болка или обрив по бузите или ръцете, който е чувствителен към слънцето.
 - **саркоидоза (рядко).** Симптомите могат да включват упорита кашлица, задух, болка в гърдите, повишена температура, подуване на лимфните възли, загуба на тегло, обриви по кожата и замъглено зрение.
- **възпаление на малките кръвоносни съдове (васкулит) (рядко).** Симптомите могат да включват повишена температура, главоболие, загуба на тегло, нощни изпотявания, обрив и неврологични проблеми като изтръпване или мравучкане.
- **рак на кожата (нечесто).** Симптомите на рак на кожата могат да включват промени във външния вид на кожата или образувания по кожата Ви.
- **заболяване на кръвта (често).** Симптомите на заболяване на кръвта могат да включват упорита температура, много лесно насиняване или кървене, или силна бледост.
- **рак на кръвта (левкемия) (рядко).** Симптомите на левкемия могат да включват повишена температура, чувство на умора, чести инфекции, лесно посиняване и нощни изпотявания.

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някои от изброените симптоми.

При приложение на Simponi са наблюдавани следните допълнителни нежелани реакции:
Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Инфекции на горните дихателни пътища, възпаление на гърлото, дрезгав глас, хрема

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Промени в чернодробните показатели (повишаване на чернодробните ензими), установени при изследванията на кръвта, направени от Вашия лекар.
- Замаяност
- Главоболие
- Изтръпване или мравучкане
- Повърхностни гъбични инфекции
- Абсцес
- Бактериални инфекции (като целулит)
- Нисък брой на червените кръвни клетки
- Нисък брой на белите кръвни клетки
- Позитивен кръвен тест за лупус
- Алергични реакции
- Лошо храносмилане
- Болка в стомаха
- Гадене
- Грип
- Бронхит
- Инфекция на синусите
- Херпес
- Повишено кръвно налягане
- Повишена температура
- Астма, задух, хриптене
- Нарушения на стомаха и червата, които включват възпаление на лигавицата на стомаха и дебелото черво, което може да причини висока температура
- Болка и язви в устата
- Реакции на мястото на инжектиране (включително зачервяване, уплътняване, болка, кръвонасядане, сърбеж, изтръпване и дразнене)
- Косопад
- Обрив и сърбеж на кожата
- Безсъние
- Чувство на потиснатост
- Чувство на слабост
- Счупване на кости
- Дискомфорт в областта на гръдния кош

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Бъбречна инфекция
- Ракови заболявания, включително рак на кожата и неракови образувания или бучки, включително бенки
- Кожни мехури
- Тежка инфекция разпространена из целия организъм (сепсис), в някои случаи включително ниско кръвно налягане (септичен шок)
- Псориазис (включително по дланите и/или ходилата, и/или под формата на кожни мехури)
- Нисък брой на тромбоцитите
- Общо нисък брой на тромбоцитите, червените и белите кръвни клетки
- Нарушения на щитовидната жлеза
- Повишение на нивата на кръвната захар
- Повишение на нивата на кръвния холестерол
- Нарушения в равновесието
- Зрителни смущения
- Възпаление на окото (конюнктивит)
- Очна алергия

- Усещане за неравномерен сърдечен ритъм
- Стесняване на кръвоносните съдове на сърцето
- Съсиреци в кръвта
- Зачервяване на лицето
- Запек
- Хронично възпалително заболяване на белите дробове
- Киселини
- Камъни в жлъчката
- Нарушения на черния дроб
- Нарушения на гърдите
- Менструални нарушения

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Невъзможност на костния мозък да произвежда кръвни клетки
- Силно намален брой на белите кръвни клетки
- Инфекция на ставите или на тъканите около тях
- Забавено зарастване на рани
- Възпаление на кръвоносните съдове на вътрешните органи
- Левкемия
- Меланом (вид рак на кожата)
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Лихеноидни реакции (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив и/или нишковидни сиво-бели линии върху лигавиците)
- Люспеста, лющеща се кожа
- Нарушения на имунната система, които може да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често проявени като саркоидоза)
- Болка и промяна в цвета на пръстите на ръцете или краката
- Промяна на вкуса
- Нарушения на пикочния мехур
- Нарушения на бъбреците
- Възпаление на кръвоносните съдове на кожата, което води до обрив

Нежелани реакции с неизвестна честота:

- Рядък тип рак на кръвта, засягащ предимно млади хора (хепатолиенален Т-клетъчен лимфом)
- Сарком на Капоши-рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата.
- Влошаване на заболяване, наречено „дерматомиозит“ (което се проявява като кожен обрив, придружен от мускулна слабост)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез национална система за съобщаване в

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Simponi

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „EXP“ и върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
- Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Това лекарство може да се съхранява също извън хладилника, при максимална температура до 25°C, еднократно за период до 30 дни, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност, напечатан върху картонената опаковка. Напишете новия срок на годност върху картонената опаковка, включително ден/месец/година (не повече от 30 дни, след като лекарството е извадено от хладилника). Не връщайте това лекарство обратно в хладилника, след като е достигнало стайна температура. Изхвърлете това лекарство, ако не бъде използвано в рамките на новия срок на годност или срока на годност напечатан върху опаковката, в зависимост от това кой е по-ранен.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът не е бистър до светложълт, че е мътен или съдържа чужди частици.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Simponi

Активното вещество е голимумаб. Една предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 50 mg голимумаб.

Другите съставки са: сорбитол (E420), хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433) и вода за инжекции. За допълнителна информация относно сорбитол (E420) и полисорбат 80 (E433), вижте точка 2.

Как изглежда Simponi и какво съдържа опаковката

Simponi се доставя като инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба. Simponi се доставя в опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена спринцовка и групови опаковки, съдържащи 3 (3 опаковки от 1) предварително напълнени спринцовки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пускани в продажба.

Разтворът е бистър до леко опалесцентен (с перлен блясък), безцветен до светложълт и може да съдържа малки прозрачни или бели протеинови частици. Не използвайте Simponi, ако разтворът е с променен цвят, мътен или съдържащ видими чужди частици.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Дата на последно преразглеждане на листовката 01/2026

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

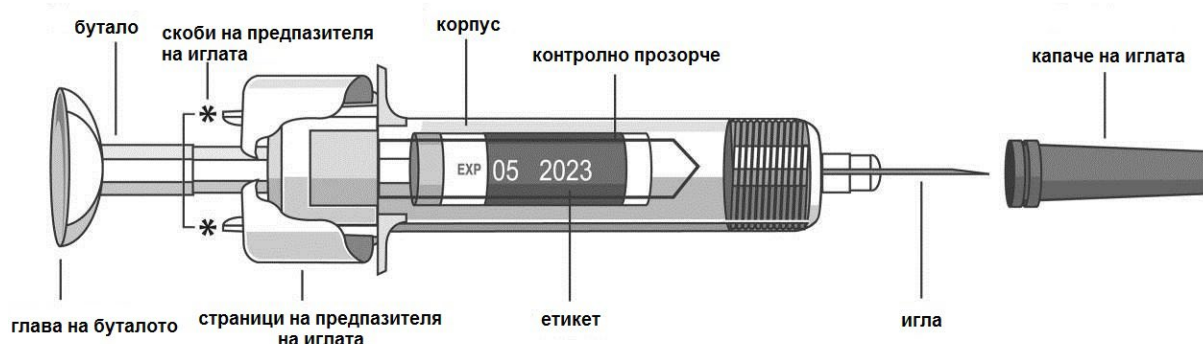
ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

Ако желаете сами да инжектирате Simponi, трябва да бъдете обучени от медицински специалист как да подготвят инжекцията и да я поставят. Ако не сте преминали такова обучение, моля, свържете се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, за да си насрочите среща за обучение.

В тези инструкции:

1. Подготовка за използване на предварително напълнената спринцовка
2. Избиране и подготвяне на мястото за инжектиране
3. Инжектиране на лекарството
4. След инжектирането

На диаграмата по-долу (вижте фигура 1) е показано как изглежда предварително напълнената спринцовка.



Фигура 1

1. Подготовка за използване на предварително напълнената спринцовка

Хванете предварително напълнената спринцовка за корпуса

- Не я хващайте за главата на буталото, за самото бутало, страниците на предпазителя на иглата или капачето на иглата.
- Никога не изтегляйте буталото.
- Никога не разклащайте предварително напълнената спринцовка.
- Не махайте капачето на предварително напълнената спринцовка, докато не стигнете до изрични инструкции да го направите.
- Не докосвайте скобите за активиране на протектора на иглата (отбелязани със звезда * във фигура 1), за да се избегне предварително покриване на иглата с предпазителя.

Проверете броя на предварително напълнените спринцовки

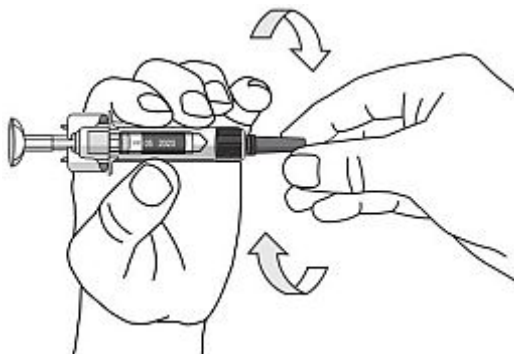
Проверете предварително напълнените спринцовки, за да се уверите, че

- броят предварително напълнени спринцовки и количеството активно вещество на доза са правилни
 - Ако дозата Ви е 50 mg, ще вземете една предварително напълнена спринцовка от 50 mg
 - Ако дозата Ви е 100 mg, ще вземете две предварително напълнени спринцовки от 50 mg и ще трябва да си направите две инжекции. Изберете две различни места за тези инжекции (напр. едната инжекция в дясното бедро, а другата в лявото бедро), като поставите инжекциите една след друга.
 - Ако дозата Ви е 200 mg, ще вземете четири предварително напълнени спринцовки от 50 mg и ще трябва да си направите четири инжекции. Изберете различни места за тези инжекции като поставите инжекциите една след друга.

Проверете срока на годност (вижте фигура 2)

- Проверете срока на годност, напечатан или написан върху картонената опаковка
- Проверете срока на годност (след надписа „EXP“) на етикета, като погледнете в контролното прозорче, което се намира на корпуса на предварително напълнената спринцовка.
- Ако не виждате срока на годност в контролното прозорче, хванете предварително напълнената спринцовка за корпуса и завъртете капачето на иглата, за да влезе срокът на годност в очертанията на контролното прозорче.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако срокът на годност е изтекъл. Напечатаният срок на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Моля, обърнете се за помощ към Вашия лекар или фармацевт.



Фигура 2

Изчакайте 30 минути, за да може предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура

- За да сте сигурни, че лекарството е инжектирано правилно, извадете предварително напълнената спринцовка от кутията и я оставете на стайна температура в продължение на 30 минути, на място, недостъпно за деца.

Не затопляйте предварително напълнената спринцовка по никакъв друг начин (например в микровълнова фурна или в гореща вода).

Не сваляйте капачето на иглата на предварително напълнената спринцовка, докато изчаквате да достигне стайна температура.

Подгответе останалите необходими средства

Докато чакате, може да подгответе останалите необходими Ви средства, включително тампон, напоен със спирт, памук или марля и контейнер за остри отпадъци.

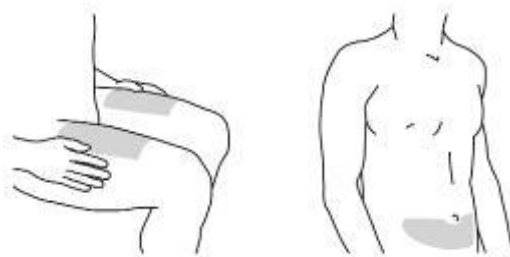
Проверете течността в предварително напълнената спринцовка

- Хванете предварително напълнената спринцовка за корпуса, така че капачето на иглата да сочи надолу.
- Погледнете в контролното прозорче, за да се уверите, че течността в предварително напълнената спринцовка е бистра или леко опалесцентна (с перлен блясък) и безцветна до светложълта. Разтворът може да се използва, ако съдържа малки прозрачни или бели протеинови частици.
- Ако през контролното прозорче не можете да видите течността, хванете предварително напълнената спринцовка за корпуса и въртете капачето на иглата, докато не видите течността в контролното прозорче (вижте фигура 2).

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е с различен цвят, мътна или съдържа по-големи частици. Ако забележите подобно нещо, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

2. Избиране и подготвяне на мястото за инжектиране (вижте фигура 3)

- Лекарството обикновено се инжектира по предната повърхност в средната част на бедрата.
- Може да се инжектира и в долната част на корема под пъпа, с изключение на зоната приблизително 5 cm под пъпа.
- Не си инжектирайте лекарството в зони, в които кожата е болезнена, с кръвонасядания, зачервена, лющеща се, уплътнена или с белези и стрии.
- Ако са необходими няколко инжекции, инжекциите трябва да се прилагат на различни места на тялото.



Фигура 3

Избиране на мястото на инжектиране от болногледач (вижте фигура 4)

- Ако инжекцията Ви се поставя от болногледач, той може да използва и външната повърхност на горната част на мишницата.
- И в този случай лекарството може да бъде инжектирано на всички указани места, независимо от Вашата конструкция или телосложение.



Фигура 4

Подготвяне на мястото за инжектиране

- Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.
- Почистете мястото за инжектиране с тампон, напоен със спирт.
- Изчакайте кожата да изсъхне, преди да направите инжекцията. Не духайте и не вейте над почистения участък.

Не докосвайте повторно почистената зона, преди да поставите инжекцията.

3. Инжектиране на лекарството

Капачето на иглата не трябва да се отстранява, докато не сте готови да си инжектирате лекарството. Лекарството трябва да се инжектира до 5 минути след махането на капачето.

Не докосвайте буталото, докато махате капачето на иглата.

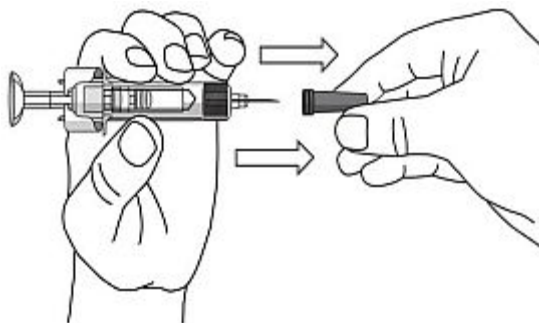
Отстранете капачето на иглата (вижте фигура 5)

- Когато сте готови да си инжектирате лекарството, с една ръка хванете корпуса на предварително напълнената спринцовка.

- Изтеглете капачето на иглата напред и го изхвърлете след инжектиране. Не докосвайте буталото, докато правите това.
- Може да забележите балонче в предварително напълнената спринцовка или капка на върха на иглата. Наличието и на двете е напълно нормално и не трябва да се махат.
- Инжектирайте лекарството веднага щом махнете капачето на иглата.

Не докосвайте иглата и не допускайте тя да докосне никаква повърхност.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако сте я изпуснали, след като капачето е махнато. Ако това се случи, моля, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.



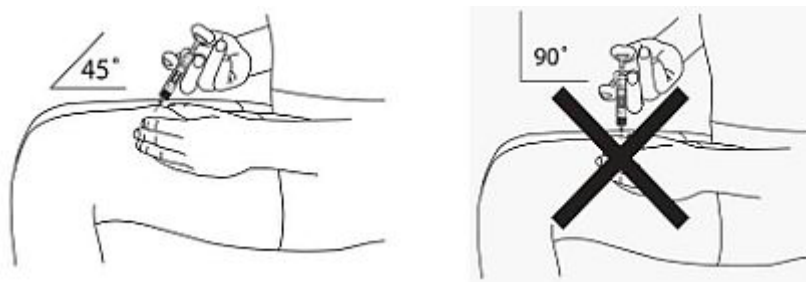
Фигура 5

Положение на предварително напълнената спринцовка при инжектиране

- Хванете корпуса на предварително напълнената спринцовка между показалеца и средния пръст на едната си ръка и поставете палеца си върху буталото, а с другата си ръка внимателно захванете кожна гънка, която сте почистили предварително. Дръжте я здраво. В нито един момент не изтегляйте буталото.

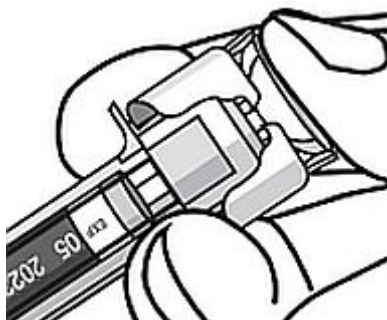
Инжектиране на лекарството

- Насочете иглата под ъгъл от приблизително 45 градуса спрямо захванатата кожна гънка. С бързо и рязко движение пробийте кожата с иглата, като я вкарате докрай (вижте фигура 6).



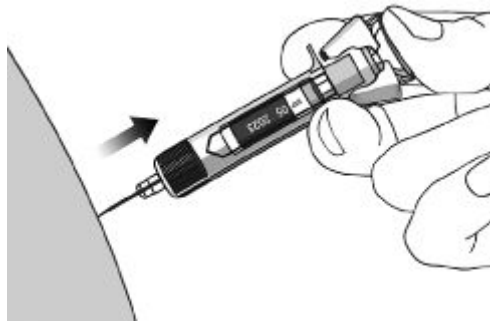
Фигура 6

- Инжектирайте цялото количество от лекарството, като натискате буталото дотогава, докато главата му застане между страниците на протектора на иглата (вижте фигура 7).



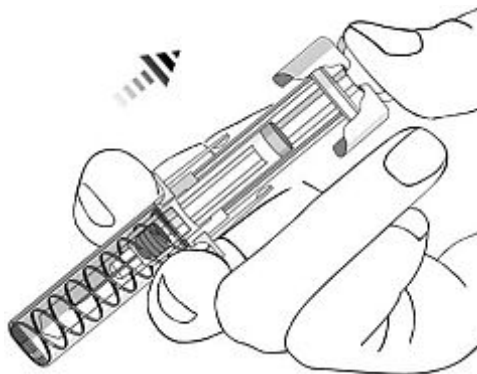
Фигура 7

- Когато избутате буталото до край, изтеглете иглата от кожата, докато в същото време продължавате да натискате буталото, и пуснете кожната гънка (вижте фигура 8).



Фигура 8

- Бавно вдигнете палец от главата на буталото, за да може празната предварително напълнена спринцовка да се премести нагоре и иглата да се покрие от протектора, както е показано на фигура 9:



Фигура 9

4. След инжектирането

Използвайте памук или марля

- На мястото на инжектиране може да се появи леко кървене или малко количество течност. Това е нормално.
 - Притиснете мястото на инжектиране с памук или марля и задръжте в продължение на 10 секунди.
 - Ако е необходимо, можете да покриете мястото на инжектиране с малка лепенка.
- Не разтривайте кожата.

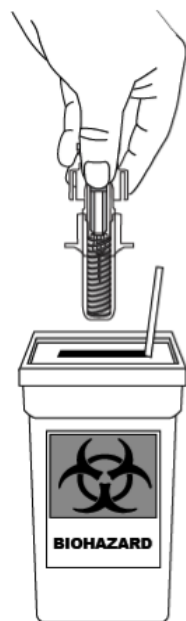
Изхвърлете предварително напълнената спринцовка (вижте фигура 10)

- Незабавно изхвърлете предварително напълнената спринцовка в специално контейнер за остри отпадъци. Уверете се, че изхвърляте контейнера точно така, както Ви е инструктирал Вашият лекар или медицинска сестра.

Не се опитвайте да върнете капачето на иглата на мястото му.

За Вашата безопасност и за да предпазите други хора никога не използвайте повторно предварително напълнената спринцовка.

Ако смятате, че при инжектирането нещо се е объркало или не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.



Фигура 10

Листовка: информация за потребителя

Simponi 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка голимумаб (golimumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Вашият лекар ще Ви даде и карта на пациента, която съдържа важна информация за безопасност, която трябва да Ви е известна, преди да започнете лечение и по време на лечението със Simponi.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Simponi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да използвате Simponi
3. Как да използвате Simponi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Simponi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Simponi и за какво се използва

Simponi съдържа активното вещество, наречено голимумаб.

Simponi принадлежи към група лекарства, наречени „инхибитори на TNF”. То се използва **при възрастни** за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Ревматоиден артрит
- Псориатичен артрит
- Аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит и нерентгенографски аксиален спондилоартрит
- Улцерозен колит

Simponi блокира действието на протеин, наречен „тумор-некротизиращ фактор алфа” (TNF α). Този протеин участва във възпалителните процеси и блокирането му може да ограничи възпалението в организма Ви.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите. Ако имате активен ревматоиден артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тях, може да Ви предпишат Simponi, който ще Ви се прилага в комбинация с друго лекарство, наречено метотрексат, за:

- потискане на признаците и симптомите на заболяването Ви.
- забавяне на увреждането на костите и ставите Ви.
- подобряване на физическото Ви състояние.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено съпътствано от псориазис – възпалително заболяване на кожата. Ако имате активен псориатичен артрит, първо

ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тях, може да Ви предпишат Simponi, за:

- потискане на признаците и симптомите на заболяването Ви.
- забавяне на увреждането на Вашите кости и стави.
- подобряване на физическото Ви състояние.

Анкилозиращ спондилит и нерентгенографски аксиален спондилоартрит

Анкилозиращият спондилит и нерентгенографски аксиален спондилоартрит са възпалителни заболявания на гръбначния стълб. Ако имате анкилозиращ спондилит или нерентгенографски аксиален спондилоартрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тях, може да Ви предпишат Simponi, за:

- потискане на признаците и симптомите на заболяването Ви.
- подобряване на физическото Ви състояние.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на червата. Ако имате улцерозен колит, първоначално ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако тези лекарства нямат достатъчно добър ефект при Вас, за лечение на Вашето заболяване ще Ви предпишат Simponi.

2. Какво трябва да знаете преди да използвате Simponi

Не използвайте Simponi

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към голимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако имате туберкулоза (ТБ) или друга тежка инфекция.
- Ако имате умерено тежка или тежка сърдечна недостатъчност.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да започнете да използвате Simponi.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Simponi.

Инфекции

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако вече имате или развиете симптоми на инфекция по време на лечението със Simponi. Симптомите на инфекция включват повишена температура, кашлица, задух, грипоподобни симптоми, диария, кожни рани, проблеми със зъбите или парене при уриниране.

- По време на лечението със Simponi може да сте по-податливи към развитие на инфекции.
- Инфекциите може да се развият по-бързо и да са по-тежки. Освен това някои стари инфекции може да се появят отново.

Туберкулоза (ТБ)

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако по време на лечението или след него развиете симптоми на ТБ. Симптомите на ТБ включват упорита кашлица, загуба на тегло, умора, повишена температура или нощни изпотявания.

- Рядко са докладвани случаи на ТБ при пациенти, лекувани със Simponi, включително при пациенти, които са приемали лекарства за ТБ. Вашият лекар ще Ви назначи изследвания, за да провери дали имате ТБ, като ще запише резултатите от тях във Вашата карта на пациента.
- Много е важно да уведомите Вашия лекар, ако някога сте боледували от ТБ или сте били в близък контакт с болен или боледувал от ТБ.
- Ако Вашият лекар прецени, че сте изложени на повишен риск от развитие на ТБ, преди да започнете да използвате Simponi, може да бъдете лекувани с лекарства за ТБ.

Вирус на хепатит В

- Уведомете Вашия лекар, ако сте носители на вируса на хепатит В или ако имате, или сте имали хепатит В, преди да започнете лечение със Simponi.
- Уведомете Вашия лекар, ако смятате, че сте застрашени от заразяване с вируса на хепатит В.
- Вашият лекар ще Ви изследва за хепатит В.
- При пациенти, които са носители на вируса на хепатит В, лечението с инхибитори на TNF, като Simponi, може да доведе до реактивация на вируса, която в някои случаи може да бъде животозастрашаваща.

Инвазивни гъбични инфекции

Ако сте живели или пътували в области, където инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза са често срещани, незабавно уведомете Вашия лекар. Тези инфекции се причиняват от определени видове гъбички и могат да засегнат белите дробове или друга част на тялото. Ако не знаете дали тези инфекции са чести в областта, в която сте живели или пътували, попитайте Вашия лекар.

Рак и лимфом

Преди да започнете да използвате Simponi, уведомете Вашия лекар, ако сте имали диагноза на лимфом (вид рак на кръвта) или друг вид рак.

- Ако използвате Simponi или друг инхибитор на TNF, рискът да развиете лимфом или друг вид рак може да се повиши.
- Пациентите с тежък ревматоиден артрит или друго възпалително заболяване с голяма давност може да са с по-висок от средния риск за развитие на лимфом.
- При някои деца и юноши, лекувани с TNF-блокери са се развили ракови заболявания, включително нетипични видове рак, които в някои случаи са довели до смърт.
- В редки случаи при пациенти, приемащи други TNF-блокери, е наблюдаван особен и тежък тип лимфом, наречен хепатолиенален Т-клетъчен лимфом. Повечето от тези пациенти са били юноши или млади мъже. Този тип рак обикновено води до смърт. Почти всички от тези пациенти са приемали също лекарства, известни като азатиоприн или 6-меркаптопурин. Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин едновременно със Simponi.
- Пациентите с тежка персистираща астма, хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) или тежките пушачи може да са с по-висок риск от развитие на рак при лечение със Simponi. Ако имате тежка персистираща астма, ХОББ или пушите много, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с инхибитор на TNF е подходящо за Вас.
- Някои пациенти, лекувани с голимуаб, са развили определени видове рак на кожата. Кажете на Вашия лекар, ако по време или след терапията се появят някакви промени във вида на кожата или образувания по кожата.

Сърдечна недостатъчност

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако имате нови или прогресиращи симптоми на сърдечна недостатъчност. Симптомите на сърдечна недостатъчност включват задух или подуване на краката.

- Докладвани са съобщения за развитие на нова или влошаване на съществуваща застойна сърдечна недостатъчност при лечение с инхибитори на TNF, включително Simponi. Някои от пациентите са починали.
- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и сте на лечение със Simponi, Вашият лекар трябва да Ви проследява внимателно.

Заболявания на нервната система

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако някога Ви е поставяна диагноза на демиелинизиращо заболяване като множествена склероза или развиете симптоми на такова. Симптомите могат да включват промени в зрението, слабост в ръцете и краката, изтръпване или мравучкане в която и да е част от тялото. Вашият лекар ще реши дали трябва да Ви се прилага Simponi.

Операции или стоматологични процедури

- Уведомете Вашия лекар, ако Ви предстои операция или стоматологична процедура.
- Уведомете хирурга или стоматолога, извършващ процедурата, че сте на лечение със Simponi, като им покажете Вашата карта на пациента.

Автоимунни заболявания

Уведомете Вашия лекар, ако развите симптоми на заболяване, наречено лупус. Симптомите включват упорит обрив, болки в ставите и умора.

- Има редки случаи на развитие на лупус при хора, лекувани с инхибитори на TNF.

Заболявания на кръвта

При някои пациенти организъмът не е в състояние да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да му помагат да се бори с инфекциите и да спират кръвенето. Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако развите висока температура, която не отминава, лесно Ви се появяват кръвонасядания или кръвите, или изглеждате много бледи. Вашия лекар може да реши да спре лечението.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе състояния се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да започнете да използвате Simponi.

Ваксинации

Уведомете Вашия лекар, ако наскоро Ви е правена или предстои да Ви бъде направена ваксина.

- Докато сте на лечение със Simponi, не трябва да Ви се правят определени (живи) ваксини.
- Някои ваксинации могат да предизвикат инфекции. Ако сте получавали Simponi, докато сте била бременна, Вашето бебе може да е с повишен риск от развитие на такава инфекция в продължение на приблизително 6 месеца след последната доза, която сте получили по време на бременността. Важно е да информирате лекаря на Вашето бебе и други медицински специалисти за своето лечение със Simponi, за да могат те да решат кога Вашето бебе може да бъде ваксинирано.

Терапевтични инфекциозни агенти

Уведомете Вашия лекар, ако наскоро са Ви приложили или Ви предстои да Ви приложат лечение с терапевтичен инфекциозен агент (като инстилация на BCG, използвана при лечение на рак).

Алергични реакции

Кажете на Вашия лекар веднага, ако развите симптоми на алергична реакция след лечението Ви със Simponi. Симптомите на алергична реакция може да включват подуване на лицето, устните, устата или гърлото, което може да доведе до затруднение при преглъщане или дишане, кожен обрив, уртикария, подуване на дланите, ходилата или глезените.

- Някои от тези реакции може да са сериозни или рядко животозастрашаващи.
- Някои от тези реакции са се появили след първото приложение на Simponi.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Simponi 100 mg предварително напълнена писалка при деца и юноши (под 18 години).

Други лекарства и Simponi

- Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства, включително всички други лекарства за лечение на ревматоиден артрит, псориаатичен артрит, анкилозиращ спондилит, нерентгенографски аксиален спондилоартрит или улцерозен колит.
- Не трябва да използвате Simponi с лекарства, съдържащи активните съставки анакинра или абатацепт. Тези лекарства се използват за лечение на ревматични заболявания.

- Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате други лекарства, които влияят върху имунната система.
- Не трябва да получавате определени (живи) ваксини, докато използвате Simponi.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе състояния се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да започнете да използвате Simponi.

Бременност и кърмене

Преди да използвате Simponi, уведомете Вашия лекар, ако:

- сте бременна или планирате да забременеете, докато използвате Simponi. Информацията за ефектите на това лекарство при бременни жени е ограничена. Ако сте на лечение със Simponi, трябва да избягвате забременяване, като използвате адекватна контрацепция, докато се лекувате и поне 6 месеца след последната инжекция на Simponi. Simponi трябва да се използва по време на бременност само ако лечението е абсолютно необходимо за Вас.
- Трябва да са изминали поне 6 месеца от последното приложение на Simponi преди да започнете да кърмите. Ако Ви предстои лечение със Simponi, трябва да спрете да кърмите.
- Ако сте получавали Simponi по време на бременността, Вашето бебе може да е с повишен риск от развитие на инфекция. Важно е да информирате лекаря на Вашето бебе и другите медицински специалисти за своето лечение със Simponi, преди Вашето бебе да бъде ваксинирано (за повече информация вижте раздела за ваксинации).

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Simponi повлиява в малка степен способността Ви да шофирате и да използвате инструменти или машини. Въпреки това след приложение на Simponi може да се появи замаяване. Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини.

Simponi съдържа латекс, сорбитол и полисорбат

Свръхчувствителност към латекс

Капачето на иглата, част от предварително напълнената писалка, съдържа латекс. Тъй като латексът може да предизвика тежки алергични реакции, уведомете Вашия лекар, ако Вие или човекът, който се грижи за Вас, сте алергични към латекс.

Непоносимост към сорбитол

Това лекарство съдържа 41 mg сорбитол (E420) във всяка предварително напълнена писалка.

Полисорбат 80

Това лекарство съдържа 0,15 mg полисорбат 80 (E433) във всяка предварително напълнена писалка. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Simponi

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко Simponi се прилага

Ревматоиден артрит, псориазичен артрит и аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит и нерентгенографски аксиален спондилоартрит:

- Препоръчителната доза е 50 mg, приложена веднъж месечно на една и съща дата.
- Преди четвъртата Ви доза се обърнете към Вашия лекар. Вашият лекар ще определи дали лечението със Simponi трябва да продължи.

- Ако тежите повече от 100 kg, дозата може да бъде повишена на 100 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена писалка), приложени веднъж месечно на една и съща дата.

Улцерозен колит

- Таблицата по-долу показва как обичайно ще приемате това лекарство.

Начало на лечението	Начална доза от 200 mg (съдържанието на 2 предварително напълнени писалки), последвана от 100 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена писалка) 2 седмици по-късно.
Поддържащо лечение	• При пациенти с тегло под 80 kg, 50 mg (за да се приложи тази доза се използва предварително напълнена писалка или предварително напълнена спринцовка от 50 mg) 4 седмици след последното Ви лечение, след това на всеки 4 седмици. Вашият лекар може да реши да предпише 100 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена писалка), в зависимост от това, как се повлиявате от Simponi. • При пациенти с тегло 80 kg или повече, 100 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена писалка) 4 седмици след последното Ви лечение, след това на всеки 4 седмици.

Как се прилага Simponi

- Simponi се прилага чрез инжекция под кожата (подкожно).
- В началото Вашият лекар или медицинска сестра може да Ви инжектира Simponi. Вие и Вашият лекар обаче може да решите, че можете сами да си инжектирате Simponi. В този случай ще бъдете обучени как сами да си инжектирате Simponi.

Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията. В края на тази листовка ще намерите подробни „Инструкции за употреба”.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Simponi

Ако сте използвали или Ви е приложена твърде висока доза Simponi (или чрез инжектиране на еднократна висока доза, или чрез твърде често приложение), незабавно говорете с Вашия лекар или фармацевт. Винаги носете със себе си картонената опаковка, дори тя да е празна, и тази листовка.

Ако сте пропуснали да използвате Simponi

Ако сте забравили да инжектирате Simponi на планираната дата, приложете пропуснатата доза веднага щом си спомните.

Не използвайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Кога да си инжектирате следващата доза:

- Ако сте закъснели с по-малко от 2 седмици, инжектирайте пропуснатата доза веднага след като си спомните и продължете по първоначалната схема на приложение.
- Ако сте закъснели с повече от 2 седмици, инжектирайте пропуснатата доза веднага след като си спомните и се свържете с Вашия лекар или фармацевт, за да попитате кога да инжектирате следващата доза.

Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели употребата на Simponi

Ако обмисляте да спрете приложението на Simponi, първо обсъдете това с Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При някои пациенти може да се развият сериозни нежелани реакции, които налагат лечение. Рискът от поява на определени нежелани реакции е по-голям при доза от 100 mg в сравнение с доза от 50 mg. Нежелани реакции могат да се развият и до няколко месеца след последната инжекция.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани лекарствени реакции, включващи:

- **алергични реакции, които могат да бъдат сериозни, или рядко животозастрашаващи (редки).** Симптоми на алергична реакция могат да включват подуване на лицето, устните, устата или гърлото, което може да причини затруднено преглъщане или дишане, кожен обрив, копривна треска, подуване на ръцете, ходилата или глезените. Някои от реакциите се появяват след първото приложение на Simponi.
- **сериозни инфекции (включително ТБ, бактериални инфекции включително сериозни инфекции на кръвта и пневмония, тежки гъбични инфекции и други опортюнистични инфекции) (чести).** Симптомите на инфекция могат да включват повишена температура, умора, кашлица (упорита), задух, грипозни симптоми, загуба на тегло, нощно изпотяване, диария, рани, проблеми със зъбите и парене при уриниране.
- **повторно активиране на вируса на хепатит В, ако сте носител или в миналото сте боледували от хепатит В (рядко).** Симптомите могат да включват пожълтяване на кожата и очите, тъмнокафяво оцветяване на урината, болка в дясната страна на корема, температура, гадене, повръщане и силна умора.
- **заболяване на нервната система като множествена склероза (рядко).** Симптомите на заболяване на нервната система могат да включват промени в зрението, слабост в ръцете и коленете, изтръпване или мравучкане на различни части на Вашето тяло.
- **рак на лимфните възли (лимфом) (рядко).** Симптомите на лимфома могат да включват подуване на лимфните възли, загуба на тегло или повишена температура.
- **сърдечна недостатъчност (рядко).** Симптомите на сърдечна недостатъчност могат да включват задух или подуване на ходилата Ви.
- **признаци на нарушения на имунната система, наречени:**
 - **лупус (рядко).** Симптомите могат да включват ставна болка или обрив по бузите или ръцете, който е чувствителен към слънцето.
 - **саркоидоза (рядко).** Симптомите могат да включват упорита кашлица, задух, болка в гърдите, повишена температура, подуване на лимфните възли, загуба на тегло, обриви по кожата и замъглено зрение.
- **възпаление на малките кръвоносни съдове (васкулит) (рядко).** Симптомите могат да включват повишена температура, главоболие, загуба на тегло, нощни изпотявания, обрив и неврологични проблеми като изтръпване или мравучкане.
- **рак на кожата (нечесто).** Симптомите на рак на кожата могат да включват промени във външния вид на кожата или образувания по кожата Ви.
- **заболяване на кръвта (често).** Симптомите на заболяване на кръвта могат да включват упорита температура, много лесно насиняване или кървене, или силна бледост.
- **рак на кръвта (левкемия) (рядко).** Симптомите на левкемия могат да включват повишена температура, чувство на умора, чести инфекции, лесно посиняване и нощни изпотявания.

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някои от изброените симптоми.

При приложение на Simponi са наблюдавани следните допълнителни нежелани реакции:
Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Инфекции на горните дихателни пътища, възпаление на гърлото, дрезгав глас, хрема

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Промени в чернодробните показатели (повишаване на чернодробните ензими), установени при изследванията на кръвта, направени от Вашия лекар.
- Замаяност
- Главоболие
- Изтръпване или мравучкане
- Повърхностни гъбични инфекции
- Абсцес
- Бактериални инфекции (като целулит)
- Нисък брой на червените кръвни клетки
- Нисък брой на белите кръвни клетки
- Позитивен кръвен тест за лупус
- Алергични реакции
- Лошо храносмилане
- Болка в стомаха
- Гадене
- Грип
- Бронхит
- Инфекция на синусите
- Херпес
- Повишено кръвно налягане
- Повишена температура
- Астма, задух, хриптене
- Нарушения на стомаха и червата, които включват възпаление на лигавицата на стомаха и дебелото черво, което може да причини висока температура
- Болка и язви в устата
- Реакции на мястото на инжектиране (включително зачервяване, уплътняване, болка, кръвонасядане, сърбеж, изтръпване и дразнене)
- Косопад
- Обрив и сърбеж на кожата
- Безсъние
- Чувство на потиснатост
- Чувство на слабост
- Счупване на кости
- Дискомфорт в областта на гръдния кош

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Бъбречна инфекция
- Ракови заболявания, включително рак на кожата и неракови образувания и бучки, включително бенки
- Кожни мехури
- Тежка инфекция разпространена из целия организъм (сепсис), в някои случаи включително ниско кръвно налягане (септичен шок)
- Псориазис (включително по дланите и/или ходилата, и/или под формата на кожни мехури)
- Нисък брой на тромбоцитите
- Общо нисък брой на тромбоцитите, червените и белите кръвни клетки
- Нарушения на щитовидната жлеза
- Повишение на нивата на кръвната захар
- Повишение на нивата на кръвния холестерол
- Нарушения в равновесието
- Зрителни смущения
- Възпаление на окото (конюнктивит)
- Очна алергия

- Усещане за неравномерен сърдечен ритъм
- Стесняване на кръвоносните съдове на сърцето
- Ссиреци в кръвта
- Зачервяване на лицето
- Запек
- Хронично възпалително заболяване на белите дробове
- Киселини
- Камъни в жлъчката
- Нарушения на черния дроб
- Нарушения на гърдите
- Менструални нарушения

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Невъзможност на костния мозък да произвежда кръвни клетки
- Силно намален брой на белите кръвни клетки
- Инфекция на ставите или на тъканите около тях
- Забавено зарастване на рани
- Възпаление на кръвоносните съдове на вътрешните органи
- Левкемия
- Меланом (вид рак на кожата)
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Лихеноидни реакции (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив и/или нишковидни сиво-бели линии върху лигавиците)
- Люспеста, лющеща се кожа
- Нарушения на имунната система, които може да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често проявени като саркоидоза)
- Болка и промяна в цвета на пръстите на ръцете или краката
- Промяна на вкуса
- Нарушения на пикочния мехур
- Нарушения на бъбреците
- Възпаление на кръвоносните съдове на кожата, което води до обрив

Нежелани реакции с неизвестна честота:

- Рядък тип рак на кръвта, засягащ предимно млади хора (хепатолиенален Т-клетъчен лимфом)
- Сарком на Капоши-рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата.
- Влошаване на заболяване, наречено „дерматомиозит“ (което се проявява като кожен обрив, придружен от мускулна слабост)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез национална система за съобщаване в

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамьян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхраняваме Simponi

- Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „EXP“ и върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
- Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Това лекарство може да се съхранява също извън хладилника, при максимална температура до 25°C, еднократно за период до 30 дни, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност, напечатан върху картонената опаковка. Напишете новия срок на годност върху картонената опаковка, включително ден/месец/година (не повече от 30 дни, след като лекарството е извадено от хладилника). Не връщайте това лекарство обратно в хладилника, след като е достигнало стайна температура. Изхвърлете това лекарство, ако не бъде използвано в рамките на новия срок на годност или срока на годност напечатан върху опаковката, в зависимост от това кой е по-ранен.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът не е бистър до светложълт, че е мътен или съдържа чужди частици.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Simponi

Активното вещество е голимумаб. Една предварително напълнена писалка от 1 ml съдържа 100 mg голимумаб.

Другите съставки са: сорбитол (E420), хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433) и вода за инжекции. За допълнителна информация относно сорбитол (E420) и полисорбат 80 (E433), вижте точка 2.

Как изглежда Simponi и какво съдържа опаковката

Simponi се доставя като инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка за еднократна употреба. Simponi се доставя в опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена писалка и групови опаковки, съдържащи 3 (3 опаковки от 1) предварително напълнени писалки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пускани в продажба.

Разтворът е бистър до леко опалесцентен (с перлен блясък), безцветен до светложълт и може да съдържа малки прозрачни или бели протеинови частици. Не използвайте Simponi, ако разтворът е с променен цвят, мътен или съдържащ видими чужди частици.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Дата на последно преразглеждане на листовката 01/2026

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

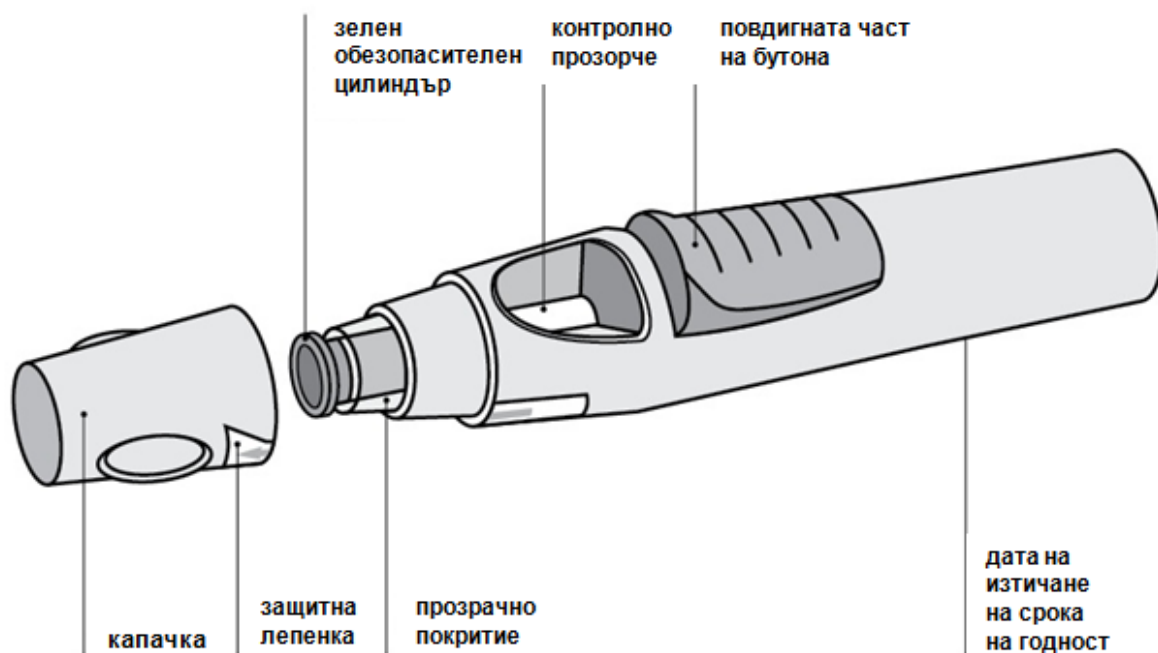
ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

Ако желаете сами да инжектирате Simponi, трябва да бъдете обучени от медицински специалист как да подготвят инжекцията и да я поставят. Ако не сте преминали такова обучение, моля, свържете се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, за да си насрочите среща за обучение.

В тези инструкции:

1. Подготовка за използване на предварително напълнената писалка
2. Избиране и подготвяне на мястото за инжектиране
3. Инжектиране на лекарството
4. След инжектирането

На диаграмата по-долу (вижте фигура 1) е показано как изглежда предварително напълнената писалка „SmartJect“.



Фигура 1

1. Подготовка за използване на предварително напълнената писалка

- Никога не разклащайте предварително напълнената писалка.
- Сваляйте капачката на предварително напълнената писалка само непосредствено преди инжекцията.
- Не поставяйте обратно капачката на предварително напълнената писалка, след като веднъж е свалена, за да избегнете огъване на иглата.

Проверете броя на предварително напълнените писалки

Проверете предварително напълнените писалки, за да се уверите, че

- Броят предварително напълнени писалки и количеството активно вещество на доза са правилни
 - Ако дозата Ви е 100 mg, ще вземете предварително напълнена писалка от 100 mg
 - Ако дозата Ви е 200 mg, ще вземете две предварително напълнени писалки от 100 mg и ще трябва да си направите две инжекции. Изберете различни места за тези инжекции като поставите инжекциите една след друга.

Проверете срока на годност

- Проверете срока на годност, напечатан или написан върху картонената опаковка
- Проверете срока на годност (след надписа „EXP“) на предварително напълнената писалка.
- Не използвайте предварително напълнената писалка, ако срокът на годност е изтекъл. Напечатаният срок на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Моля, обърнете се за помощ към Вашия лекар или фармацевт.

Проверете защитната лепенка

- Проверете защитната лепенка около капачката на предварително напълнената писалка.
- Не използвайте предварително напълнената писалка, ако лепенката е скъсана. Моля, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.

Изчакайте 30 минути, за да може предварително напълнената писалка да достигне стайна температура

- За да сте сигурни, че лекарството е инжектирано правилно, извадете предварително напълнената писалка от кутията и я оставете да поседи на стайна температура в продължение на 30 минути, на място, недостъпно за деца.
- Не затопляйте предварително напълнената писалка по никакъв друг начин (например в микровълнова фурна или в гореща вода).
- Не сваляйте капачето на предварително напълнената писалка, докато изчаквате да достигне стайна температура.

Подгответе останалите необходими средства

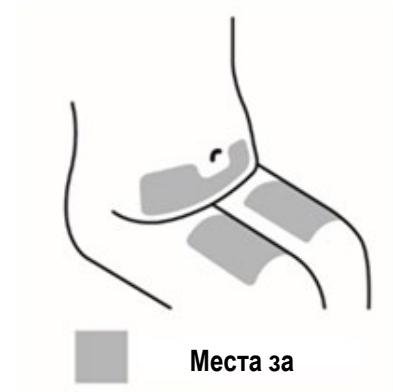
- Докато чакате, може да подгответе останалите необходими Ви средства, включително тампон, напоен със спирт, памук или марля и контейнер за остри отпадъци.

Проверете течността в предварително напълнената писалка

- Погледнете в контролното прозорче, за да се уверите, че течността в предварително напълнената писалка е бистра или леко опалесцентна (с перлен блясък) и безцветна до светложълта. Разтворът може да се използва, ако съдържа малки прозрачни или бели протеинови частици.
- Ще забележите и въздушно мехурче, което е нормално.
- Не използвайте предварително напълнената писалка, ако течността е с различен цвят, мътна или съдържа по-големи частици. Ако забележите подобно нещо, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

2. Избиране и подготвяне на мястото за инжектиране (вижте фигура 2)

- Лекарството може да се инжектира по предната повърхност в средната част на бедрата.
- Може да се инжектира в корема под пъпа, с изключение на зоната приблизително 5 cm под пъпа.
- Не си инжектирайте лекарството в зони, в които кожата е болезнена, с кръвонасядания, зачервена, лющеща се, уплътнена или с белези и стрии.
- Ако са необходими няколко инжекции, инжекциите трябва да се прилагат на различни места за инжектиране.



Фигура 2

! **НЕ** инжектирайте в рамото, за да се избегне повреда на предварително напълнената писалка и/или неволно нараняване.

Измийте ръцете и почистете мястото за инжектиране

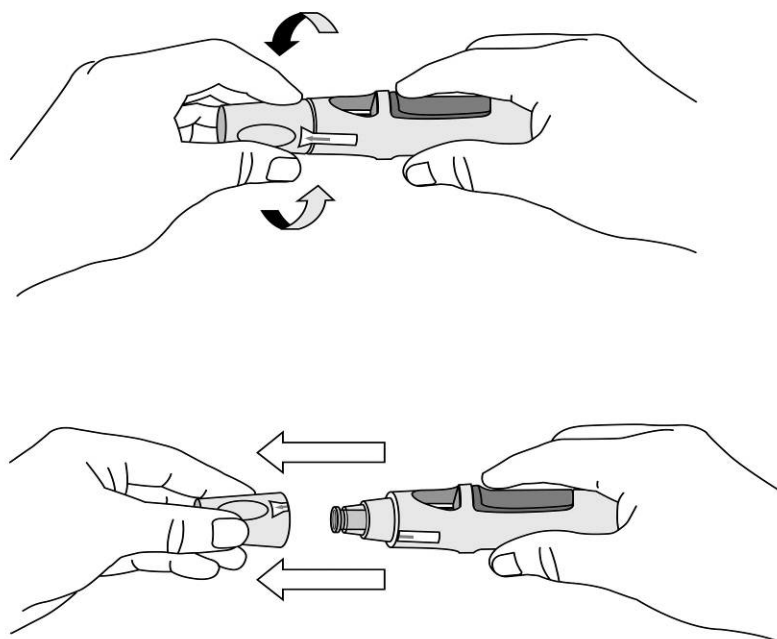
- Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.
- Почистете мястото за инжектиране с тампон, напоен със спирт.
- Изчакайте кожата да изсъхне, преди да направите инжекцията. Не духайте и не вейте над почистения участък.
- Не докосвайте повторно почистената зона, преди да поставите инжекцията.

3. Инжектиране на лекарството

- Капачката не трябва да се отстранява, докато не сте готови да си инжектирате лекарството.
- Лекарството трябва да се инжектира до 5 минути след махането на капачката.

Отстранете капачето (фигура 3)

- Когато сте готови да си инжектирате лекарството, леко завъртете капачката, за да скъсате защитната лепенка.
- Изтеглете капачката и я изхвърлете след инжектиране.
- Не поставяйте капачката отново, защото може да повредите иглата в предварително напълнената писалка.
- Не използвайте предварително напълнената писалка, ако сте я изпуснали, след като капачката е махната. Ако това се случи, моля, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.



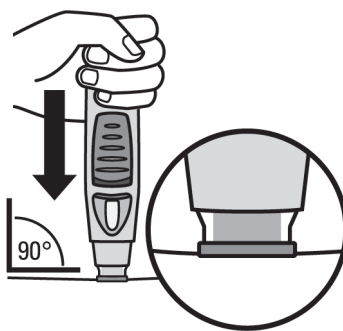
Фигура 3

Опрете предварително напълнената писалка в кожата и я притиснете (вижте фигури 4 и 5) без да захващате кожна гънка.



Фигура 4

- Хванете удобно предварително напълнената писалка с една ръка **над синия бутон**.
- Уверете се, че зеленият обезопасителен цилиндър е стабилен и е плътно прилепнал към кожата Ви. Ако предварително напълнената писалка не е стабилна по време на инжекция, рискувате да огънете иглата.
- НЕ захващайте кожна гънка, за да избегнете неволно нараняване с иглата.
- НЕ докосвайте или натискайте синия бутон, докато определяте позицията на предварително напълнената писалка върху кожата Ви.



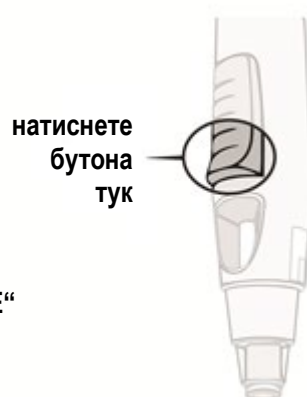
Фигура 5

- Притиснете отворения край на предварително напълнената писалка до кожата си под прав ъгъл (90 градуса). Приложете достатъчно натиск, за да се плъзне зеленият обезопасителен цилиндър нагоре и да се задържи в прозрачното покритие. Само по-широката част от зеления обезопасителен цилиндър остава извън прозрачното покритие.
- НЕ натискайте синия бутон докато зеленият обезопасителен цилиндър не се плъзне изцяло в прозрачното покритие. Натискането на синия бутон преди зеленият обезопасителен цилиндър да е притиснат към кожата може да доведе до повреда на писалката.
- Инжектирайте без да захващате кожна гънка.

Натиснете бутона, за да инжектирате лекарството (вижте фигура 6 и 7)



Фигура 6



Фигура 7

- Продължете да притискате предварително напълнената писалка към кожата.
Използвайте другата си ръка за натискане на издадената част на синия бутон, за да започнете инжектирането. Не натискайте бутона, ако предварително напълнената писалка **не е притисната добре към кожата** и обезопасителният цилиндър не се плъзне в прозрачното покритие.
- Щом е натиснат, бутонът ще остане потънал, така че не е необходимо да продължавате да го натискате.
- Ако Ви се струва, че бутонът се натиска трудно, не го натискайте по-силно. Отпуснете бутона, повдигнете предварително напълнената писалка и започнете отначало. Уверете се, че няма натиск върху бутона, докато зеленият обезопасителен цилиндър не е плътно притиснат в кожата, след това натиснете издадената част на бутона.
- **Ще чуете силно „щракване“ – не се тревожете.** Това първо „щракване“ означава, че иглата е вкарана и инжектирането на лекарството е започнало. Може да почувствате или да не почувствате убождането на иглата в този момент.

Не отделяйте предварително напълнената писалка от кожата. Ако отдръпнете предварително напълнената писалка от кожата, може да не поставите пълната доза от лекарството.

Задръжте писалката, докато не чуete второ „щракване“ (вижте фигура 8). Това обикновено отнема около 3 до 6 секунди, но може да отнеме до 15 секунди, за да чуete звука на второто „щракване“.



Фигура 8

- Продължете да притискате предварително напълнената писалка в кожата, докато не чуete второ „щракване“ (което показва, че инжектирането е приключило и иглата се е върнала в предварително напълнената писалка).
- Отдръпнете предварително напълнената писалка от мястото на инжектиране.
- Забележка: Ако не чуete второто „щракване“ изчакайте 15 секунди след първото натискане на бутона и след това отдръпнете писалката от мястото на инжектиране

4. След инжектирането

Използвайте памук или марля

- На мястото на инжектирането може да се появи леко кървене или малко количество течност. Това е нормално.
- Притиснете мястото на инжектиране с памук или марля и задръжте в продължение на 10 секунди.
- Ако е необходимо, можете да покриете мястото на инжектиране с малка лепенка.
- Не разтривайте кожата.

Проверете прозорчето – жълт индикатор показва, че приложението е правилно (вижте фигура 9)

- Жълтият индикатор е свързан с буталото на предварително напълнената писалка. Ако жълтият индикатор не се е показал на прозорчето, буталото не се е придвижило правилно и инжектирането не се е състояло.
- Жълтият индикатор ще запълни около половината от контролното прозорче. Това е нормално.
- Ако жълтият индикатор не се вижда в прозорчето или подозирате че не сте получили цялата доза, свържете се с Вашия лекар или фармацевт. Не поставяйте втора доза, без да се консултирате с Вашия лекар.

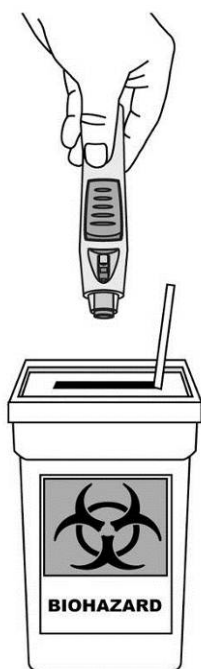


Фигура 9

Изхвърляне на предварително напълнената писалка (вижте фигура 10)

- Незабавно изхвърлете писалката в специално контейнер за остри отпадъци. Когато контейнера се напълни, го изхвърлете, като се уверите, че спазвате точно инструкциите на Вашия лекар или медицинска сестра.

Ако смятате, че при инжектирането нещо се е объркало или не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.



Фигура 10

Листовка: информация за потребителя

Simponi 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка голимумаб (golimumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Вашият лекар ще Ви даде и карта на пациента, която съдържа важна информация за безопасност, която трябва да Ви е известна, преди да започнете лечение и по време на лечението със Simponi.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Simponi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да използвате Simponi
3. Как да използвате Simponi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Simponi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Simponi и за какво се използва

Simponi съдържа активното вещество, наречено голимумаб.

Simponi принадлежи към група лекарства, наречени „инхибитори на TNF“. То се използва **при възрастни** за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Ревматоиден артрит
- Псориатичен артрит
- Аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит и нерентгенографски аксиален спондилоартрит
- Улцерозен колит

При деца на възраст 2 и повече години с тегло над 15 kg, Simponi се използва за лечение на педиатричен улцерозен колит.

Simponi блокира действието на протеин, наречен „тумор-некротизиращ фактор алфа“ (TNF α). Този протеин участва във възпалителните процеси и блокирането му може да ограничи възпалението в организма Ви.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите. Ако имате активен ревматоиден артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тях, може да Ви предпишат Simponi, който ще Ви се прилага в комбинация с друго лекарство, наречено метотрексат, за:

- потискане на признаците и симптомите на заболяването Ви.
- забавяне на увреждането на костите и ставите Ви.
- подобряване на физическото Ви състояние.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено съпътствано от псориазис – възпалително заболяване на кожата. Ако имате активен псориатичен артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тях, може да Ви предпишат Simponi, за:

- потискане на признаците и симптомите на заболяването Ви.
- забавяне на увреждането на Вашите кости и стави.
- подобряване на физическото Ви състояние.

Анкилозиращ спондилит и нерентгенографски аксиален спондилоартрит

Анкилозиращият спондилит и нерентгенографски аксиален спондилоартрит са възпалителни заболявания на гръбначния стълб. Ако имате анкилозиращ спондилит или нерентгенографски аксиален спондилоартрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тях, може да Ви предпишат Simponi, за:

- потискане на признаците и симптомите на заболяването Ви.
- подобряване на физическото Ви състояние.

Улцерозен колит (при възрастни и педиатрични пациенти)

Улцерозният колит е възпалително заболяване на червата. Ако имате улцерозен колит, първоначално ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако тези лекарства нямат достатъчно добър ефект при Вас, за лечение на Вашето заболяване ще Ви предпишат Simponi.

2. Какво трябва да знаете преди да използвате Simponi

Не използвайте Simponi

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към голимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако имате туберкулоза (ТБ) или друга тежка инфекция.
- Ако имате умерено тежка или тежка сърдечна недостатъчност.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да започнете да използвате Simponi.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Simponi.

Инфекции

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако вече имате или развиете симптоми на инфекция по време на лечението със Simponi. Симптомите на инфекция включват повишена температура, кашлица, задух, грипозни симптоми, диария, кожни рани, проблеми със зъбите или парене при уриниране.

- По време на лечението със Simponi може да сте по-податливи към развитие на инфекции.
- Инфекциите може да се развият по-бързо и да са по-тежки. Освен това някои стари инфекции може да се появят отново.

Туберкулоза (ТБ)

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако по време на лечението или след него развиете симптоми на ТБ. Симптомите на ТБ включват упорита кашлица, загуба на тегло, умора, повишена температура или нощни изпотявания.

- Рядко са докладвани случаи на ТБ при пациенти, лекувани със Simponi, включително при пациенти, които са приемали лекарства за ТБ. Вашият лекар ще Ви назначи изследвания, за да провери дали имате ТБ, като ще запише резултатите от тях във Вашата карта на пациента.
- Много е важно да уведомите Вашия лекар, ако някога сте боледували от ТБ или сте били в близък контакт с болен или боледувал от ТБ.

- Ако Вашият лекар прецени, че сте изложени на повишен риск от развитие на ТБ, преди да започнете да използвате Simponi може да бъдете лекувани с лекарства за ТБ.

Вирус на хепатит В

- Уведомете Вашия лекар, ако сте носители на вируса на хепатит В или ако имате, или сте имали хепатит В, преди да започнете лечение със Simponi.
- Уведомете Вашия лекар, ако смятате, че сте застрашени от заразяване с вируса на хепатит В.
- Вашият лекар ще Ви изследва за хепатит В.
- При пациенти, които са носители на вируса на хепатит В, лечението с инхибитори на TNF, като Simponi, може да доведе до реактивация на вируса, която в някои случаи може да бъде животозастрашаваща.

Инвазивни гъбични инфекции

Ако сте живели или пътували в области, където инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза са често срещани, незабавно уведомете Вашия лекар. Тези инфекции се причиняват от определени видове гъбички и могат да засегнат белите дробове или друга част на тялото. Ако не знаете дали тези инфекции са чести в областта, в която сте живели или пътували, попитайте Вашия лекар.

Рак и лимфом

Преди да започнете да използвате Simponi, уведомете Вашия лекар, ако сте имали диагноза на лимфом (вид рак на кръвта) или друг вид рак.

- Ако използвате Simponi или друг инхибитор на TNF, рискът да развиете лимфом или друг вид рак може да се повиши.
- Пациентите с тежък ревматоиден артрит или друго възпалително заболяване с голяма давност може да са с по-висок от средния риск за развитие на лимфом.
- При някои деца и юноши, лекувани с TNF-блокери са се развили ракови заболявания, включително нетипични видове рак, които в някои случаи са довели до смърт.
- В редки случаи при пациенти, приемащи други TNF-блокери, е наблюдаван особен и тежък тип лимфом, наречен хепатолиенален Т-клетъчен лимфом. Повечето от тези пациенти са били юноши или млади мъже. Този тип рак обикновено води до смърт. Почти всички от тези пациенти са приемали също лекарства, известни като азатиоприн или 6-меркаптопурин. Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин едновременно със Simponi.
- Пациентите с тежка персистираща астма, хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) или тежките пушачи може да са с по-висок риск от развитие на рак при лечение със Simponi. Ако имате тежка персистираща астма, ХОББ или пушите много, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с инхибитор на TNF е подходящо за Вас.
- Някои пациенти, лекувани с голимумаб, са развили определени видове рак на кожата. Кажете на Вашия лекар, ако по време или след терапията се появят някакви промени във вида на кожата или образувания по кожата.

Сърдечна недостатъчност

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако имате нови или прогресиращи симптоми на сърдечна недостатъчност. Симптомите на сърдечна недостатъчност включват задух или подуване на краката.

- Докладвани са съобщения за развитие на нова или влошаване на съществуваща застойна сърдечна недостатъчност при лечение с инхибитори на TNF, включително Simponi. Някои от пациентите са починали.
- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и сте на лечение със Simponi, Вашият лекар трябва да Ви проследява внимателно.

Заболявания на нервната система

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако някога Ви е поставяна диагноза на демиелинизиращо заболяване като множествена склероза или развие симптоми на такова. Симптомите могат да включват промени в зрението, слабост в ръцете и краката, изтръпване или мравучкане в която и да е част от тялото. Вашият лекар ще реши дали трябва да Ви се прилага Simponi.

Операции или стоматологични процедури

- Уведомете Вашия лекар, ако Ви предстои операция или стоматологична процедура.
- Уведомете хирурга или стоматолога, извършващ процедурата, че сте на лечение със Simponi, като им покажете Вашата карта на пациента.

Автоимунни заболявания

Уведомете Вашия лекар, ако развие симптоми на заболяване, наречено лупус. Симптомите включват упорит обрив, болки в ставите и умора.

- Има редки случаи на развитие на лупус при хора, лекувани с инхибитори на TNF.

Заболявания на кръвта

При някои пациенти организъмът не е в състояние да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да му помагат да се бори с инфекциите и да спират кръвенето. Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако развие висока температура, която не отминава, лесно Ви се появяват кръвонасядания или кръвите, или изглеждате много бледи. Вашия лекар може да реши да спре лечението.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе състояния се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да започнете да използвате Simponi.

Ваксинации

Уведомете Вашия лекар, ако наскоро Ви е правена или предстои да Ви бъде направена ваксина.

- Докато сте на лечение със Simponi, не трябва да Ви се правят определени (живи) ваксини.
- Някои ваксинации могат да предизвикат инфекции. Ако сте получавали Simponi, докато сте била бременна, Вашето бебе може да е с повишен риск от развитие на такава инфекция в продължение на приблизително 6 месеца след последната доза, която сте получили по време на бременността. Важно е да информирате лекаря на Вашето бебе и други медицински специалисти за своето лечение със Simponi, за да могат те да решат кога Вашето бебе може да бъде ваксинирано.

Терапевтични инфекциозни агенти

Уведомете Вашия лекар, ако наскоро са Ви приложили или Ви предстои да Ви приложат лечение с терапевтичен инфекциозен агент (като инстилация на BCG, използвана при лечение на рак).

Алергични реакции

Кажете на Вашия лекар веднага, ако развие симптоми на алергична реакция след лечението Ви със Simponi. Симптомите на алергична реакция може да включват подуване на лицето, устните, устата или гърлото, което може да доведе до затруднение при преглъщане или дишане, кожен обрив, уртикария, подуване на дланите, ходилата или глезените.

- Някои от тези реакции може да са сериозни или рядко животозастрашаващи.
- Някои от тези реакции са се появили след първото приложение на Simponi.

Деца

Не се препоръчва употребата на Simponi при деца на възраст под 2 години с педиатричен улцерозен колит, защото не е проучен в тази група.

Други лекарства и Simponi

- Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства, включително всички други лекарства за

лечение на ревматоиден артрит, псориаичен артрит, анкилозиращ спондилит, нерентгенографски аксиален спондилоартрит или улцерозен колит.

- Не трябва да използвате Simponi с лекарства, съдържащи активните съставки анакинра или абатацепт. Тези лекарства се използват за лечение на ревматични заболявания.
- Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате други лекарства, които влияят върху имунната система.
- Не трябва да получавате определени (живи) ваксини, докато използвате Simponi.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе състояния се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да започнете да използвате Simponi.

Бременност и кърмене

Преди да използвате Simponi, уведомете Вашия лекар, ако:

- сте бременна или планирате да забременеете, докато използвате Simponi. Информацията за ефектите на това лекарство при бременни жени е ограничена. Ако сте на лечение със Simponi, трябва да избягвате забременяване, като използвате адекватна контрацепция, докато се лекувате и поне 6 месеца след последната инжекция на Simponi. Simponi трябва да се използва по време на бременност само ако лечението е абсолютно необходимо за Вас.
- Трябва да са изминали поне 6 месеца от последното приложение на Simponi преди да започнете да кърмите. Ако Ви предстои лечение със Simponi, трябва да спрете да кърмите.
- Ако сте получавали Simponi по време на бременността, Вашето бебе може да е с повишен риск от развитие на инфекция. Важно е да информирате лекаря на Вашето бебе и другите медицински специалисти за своето лечение със Simponi, преди Вашето бебе да бъде ваксинирано (за повече информация вижте раздела за ваксинации).

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Simponi повлиява в малка степен способността Ви да шофирате и да използвате инструменти или машини. Въпреки това след приложение на Simponi може да се появи замаяване. Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини.

Simponi съдържа латекс, сорбитол и полисорбат

Свръхчувствителност към латекс

Капачето на иглата, част от предварително напълнената спринцовка, съдържа латекс. Тъй като латексът може да предизвика тежки алергични реакции, уведомете Вашия лекар, ако Вие или човекът, който се грижи за Вас, сте алергични към латекс.

Непоносимост към сорбитол

Това лекарство съдържа 41 mg сорбитол (E420) във всяка предварително напълнена спринцовка.

Полисорбат 80

Това лекарство съдържа 0,15 mg полисорбат 80 (E433) във всяка предварително напълнена спринцовка. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Simponi

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко Simponi се прилага

Ревматоиден артрит, псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит и нерентгенографски аксиален спондилоартрит:

- Препоръчителната доза е 50 mg, приложена веднъж месечно на една и съща дата.
- Преди четвъртата Ви доза се обърнете към Вашия лекар. Вашият лекар ще определи дали лечението със Simponi трябва да продължи.
 - Ако тежите повече от 100 kg, дозата може да бъде повишена на 100 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка), приложени веднъж месечно на една и съща дата.

Улцерозен колит при възрастни

- Таблицата по-долу показва как обичайно ще приемате това лекарство.

Начало на лечението	Начална доза от 200 mg (съдържанието на 2 предварително напълнени спринцовки) последвано от 100 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка) 2 седмици по-късно.
Поддържащо лечение	• При пациенти с тегло под 80 kg, 50 mg (за да се приложи тази доза се използва предварително напълнена писалка или предварително напълнена спринцовка от 50 mg) 4 седмици след последното Ви лечение, след това на всеки 4 седмици. Вашият лекар може да реши да предпише 100 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка), в зависимост от това, как се повлиявате от Simponi. • При пациенти с тегло 80 kg или повече, 100 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка) 4 седмици след последното Ви лечение, след това на всеки 4 седмици.

Педиатричен улцерозен колит при деца на възраст 2 и повече години с тегло най-малко 15 kg:

- Таблицата по-долу показва как обичайно ще приемате това лекарство.

Начало на лечението	• При пациенти с тегло най-малко 15 kg до под 40 kg се прилага начална доза 100 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка), последвана от 50 mg (за да се приложи тази доза се използва предварително напълнена спринцовка от 50 mg) 2 седмици по-късно. • При пациенти с тегло над 40 kg се прилага начална доза 200 mg (съдържанието на 2 предварително напълнени спринцовки), последвана от 100 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка) 2 седмици по-късно.
Поддържащо лечение	• При пациенти с тегло най-малко 15 kg до под 40 kg се прилагат 50 mg (за да се приложи тази доза се използва предварително напълнена спринцовка от 50 mg) 4 седмици след последното Ви лечение, след това на всеки 4 седмици. • При пациенти с тегло най-малко 40 kg до под 80 kg се прилагат 100 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка) 4 седмици след последното Ви лечение, след това на всеки 4 седмици. • При пациенти с тегло 80 kg или повече се прилагат 100 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка) 4 седмици след последното Ви лечение, след това на всеки 4 седмици.

Вашият лекар ще определи точната доза, която да използвате.

Как се прилага Simponi

- Simponi се прилага чрез инжекция под кожата (подкожно).
- В началото Вашият лекар или медицинска сестра може да Ви инжектира Simponi. Вие и Вашият лекар обаче може да решите, че можете сами да си инжектирате Simponi. В този случай ще бъдете обучени как сами да си инжектирате Simponi.

Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията. В края на тази листовка ще намерите подробни „Инструкции за употреба“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Simponi

Ако сте използвали или Ви е приложена твърде висока доза Simponi (или чрез инжектиране на еднократна висока доза, или чрез твърде често приложение), незабавно говорете с Вашия лекар или фармацевт. Винаги носете със себе си картонената опаковка, дори тя да е празна, и тази листовка.

Ако сте пропуснали да използвате Simponi

Ако сте забравили да инжектирате Simponi на планираната дата, приложете пропуснатата доза веднага щом си спомните.

Не използвайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Кога да си инжектирате следващата доза:

- Ако сте закъснели с по-малко от 2 седмици, инжектирайте пропуснатата доза веднага след като си спомните и продължете по първоначалната схема на приложение.
- Ако сте закъснели с повече от 2 седмици, инжектирайте пропуснатата доза веднага след като си спомните и се свържете с Вашия лекар или фармацевт, за да попитате кога да инжектирате следващата доза.

Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели употребата на Simponi

Ако обмисляте да спрете приложението на Simponi, първо обсъдете това с Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При някои пациенти може да се развият сериозни нежелани реакции, които налагат лечение. Рискът от поява на определени нежелани реакции е по-голям при доза от 100 mg в сравнение с доза от 50 mg. Нежелани реакции могат да се развият и до няколко месеца след последната инжекция.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани лекарствени реакции, включващи:

- **алергични реакции, които могат да бъдат сериозни, или рядко животозастрашаващи (редки).** Симптоми на алергична реакция могат да включват подуване на лицето, устните, устата или гърлото, което може да причини затруднено преглъщане или дишане, кожен обрив, копривна треска, подуване на ръцете, ходилата или глезените. Някои от реакциите се появяват след първото приложение на Simponi.
- **сериозни инфекции (включително ТБ, бактериални инфекции включително сериозни инфекции на кръвта и пневмония, тежки гъбични инфекции и други опортюнистични инфекции) (чести).** Симптомите на инфекция могат да включват

- повишена температура, умора, кашлица (упорита), задух, грипоподобни симптоми, загуба на тегло, нощно изпотяване, диария, рани, проблеми със зъбите и парене при уриниране.
- **повторно активиране на вируса на хепатит В, ако сте носител или в миналото сте боледували от хепатит В (рядко).** Симптомите могат да включват пожълтяване на кожата и очите, тъмнокафяво оцветяване на урината, болка в дясната страна на корема, температура, гадене, повръщане и силна умора.
 - **заболяване на нервната система като множествена склероза (рядко).** Симптомите на заболяване на нервната система могат да включват промени в зрението, слабост в ръцете и коленете, изтръпване или мравучкане на различни части на Вашето тяло.
 - **рак на лимфните възли (лимфом) (рядко).** Симптомите на лимфома могат да включват подуване на лимфните възли, загуба на тегло или повишена температура.
 - **сърдечна недостатъчност (рядко).** Симптомите на сърдечна недостатъчност могат да включват задух или подуване на ходилата Ви.
 - **признаци на нарушения на имунната система, наречени:**
 - **лупус (рядко).** Симптомите могат да включват ставна болка или обрив по бузите или ръцете, който е чувствителен към слънцето.
 - **саркоидоза (рядко).** Симптомите могат да включват упорита кашлица, задух, болка в гърдите, повишена температура, подуване на лимфните възли, загуба на тегло, обриви по кожата и замъглено зрение.
 - **възпаление на малките кръвоносни съдове (васкулит) (рядко).** Симптомите могат да включват повишена температура, главоболие, загуба на тегло, нощни изпотявания, обрив и неврологични проблеми като изтръпване или мравучкане.
 - **рак на кожата (нечесто).** Симптомите на рак на кожата могат да включват промени във външния вид на кожата или образувания по кожата Ви.
 - **заболяване на кръвта (често).** Симптомите на заболяване на кръвта могат да включват упорита температура, много лесно насиняване или кървене, или силна бледост.
 - **рак на кръвта (левкемия) (рядко).** Симптомите на левкемия могат да включват повишена температура, чувство на умора, чести инфекции, лесно посиняване и нощни изпотявания.

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някои от изброените симптоми.

При приложение на Simponi са наблюдавани следните допълнителни нежелани реакции:
Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Инфекции на горните дихателни пътища, възпаление на гърлото, дрезгав глас, хрема

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 пациенти):

- Промени в чернодробните показатели (повишаване на чернодробните ензими), установени при изследванията на кръвта, направени от Вашия лекар.
- Замаяност
- Главоболие
- Изтръпване или мравучкане
- Повърхностни гъбични инфекции
- Абсцес
- Бактериални инфекции (като целулит)
- Нисък брой на червените кръвни клетки
- Нисък брой на белите кръвни клетки
- Позитивен кръвен тест за лупус
- Алергични реакции
- Лошо храносмилане
- Болка в стомаха
- Гадене
- Грип
- Бронхит
- Инфекция на синусите
- Херпес

- Повишено кръвно налягане
- Повишена температура
- Астма, задых, хриптене
- Нарушения на стомаха и червата, които включват възпаление на лигавицата на стомаха и дебелото черво, което може да причини висока температура
- Болка и язви в устата
- Реакции на мястото на инжектиране (включително зачервяване, уплътняване, болка, кръвонасядане, сърбеж, изтръпване и дразнене)
- Косопад
- Обрив и сърбеж на кожата
- Безсъние
- Чувство на потиснатост
- Чувство на слабост
- Счупване на кости
- Дискомфорт в областта на гръдния кош

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Бъбречна инфекция
- Ракови заболявания, включително рак на кожата и неракови образувания и бучки, включително бенки
- Кожни мехури
- Тежка инфекция разпространена из целия организъм (сепсис), в някои случаи включително ниско кръвно налягане (септичен шок)
- Псориазис (включително по дланите и/или ходилата, и/или под формата на кожни мехури)
- Нисък брой на тромбоцитите
- Общо нисък брой на тромбоцитите, червените и белите кръвни клетки
- Нарушения на щитовидната жлеза
- Повишение на нивата на кръвната захар
- Повишение на нивата на кръвния холестерол
- Нарушения в равновесието
- Зрителни смущения
- Възпаление на окото (конюнктивит)
- Очна алергия
- Усещане за неравномерен сърдечен ритъм
- Стесняване на кръвоносните съдове на сърцето
- Съсиреци в кръвта
- Зачервяване на лицето
- Запек
- Хронично възпалително заболяване на белите дробове
- Киселини
- Камъни в жлъчката
- Нарушения на черния дроб
- Нарушения на гърдите
- Менструални нарушения

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Невъзможност на костния мозък да произвежда кръвни клетки
- Силно намален брой на белите кръвни клетки
- Инфекция на ставите или на тъканите около тях
- Забавено заздравяване на рани
- Възпаление на кръвоносните съдове на вътрешните органи
- Левкемия
- Меланом (вид рак на кожата)

- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Лихеноидни реакции (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив и/или нишковидни сиво-бели линии върху лигавиците)
- Люспеста, лющеща се кожа
- Нарушения на имунната система, които може да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често проявени като саркоидоза)
- Болка и промяна в цвета на пръстите на ръцете или краката
- Промяна на вкуса
- Нарушения на пикочния мехур
- Нарушения на бъбреците
- Възпаление на кръвоносните съдове на кожата, което води до обрив

Нежелани реакции с неизвестна честота:

- Рядък тип рак на кръвта, засягащ предимно млади хора (хепатолиенален Т-клетъчен лимфом)
- Сарком на Капоши-рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата.
- Влошаване на заболяване, наречено „дерматомиозит“ (което се проявява като кожен обрив, придружен от мускулна слабост)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез национална система за съобщаване в

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхраняваме Simponi

- Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „EXP“ и върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Това лекарство може да се съхранява също извън хладилника, при максимална температура до 25°C, еднократно за период до 30 дни, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност, напечатан върху картонената опаковка. Напишете новия срок на годност върху картонената опаковка, включително ден/месец/година (не повече от 30 дни, след като лекарството е извадено от хладилника). Не връщайте това лекарство обратно в хладилника, след като е достигнало стайна температура. Изхвърлете това лекарство, ако не бъде използвано в рамките на новия срок на годност или срока на годност напечатан върху опаковката, в зависимост от това кой е по-ранен.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът не е бистър до светложълт, че е мътен или съдържа чужди частици.

- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Simponi

Активното вещество е голимумаб. Една предварително напълнена спринцовка от 1 ml съдържа 100 mg голимумаб.

Другите съставки са: сорбитол (E420), хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433) и вода за инжекции. За допълнителна информация относно сорбитол (E420) и полисорбат 80 (E433), вижте точка 2.

Как изглежда Simponi и какво съдържа опаковката

Simponi се доставя като инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба. Simponi се доставя в опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена спринцовка и групови опаковки, съдържащи 3 (3 опаковки от 1) предварително напълнени спринцовки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пускани в продажба.

Разтворът е бистър до леко опалесцентен (с перлен блясък), безцветен до светложълт и може да съдържа малки прозрачни или бели протеинови частици. Не използвайте Simponi, ако разтворът е с променен цвят, мътен или съдържащ видими чужди частици.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

Дата на последно преразглеждане на листовката 01/2026

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

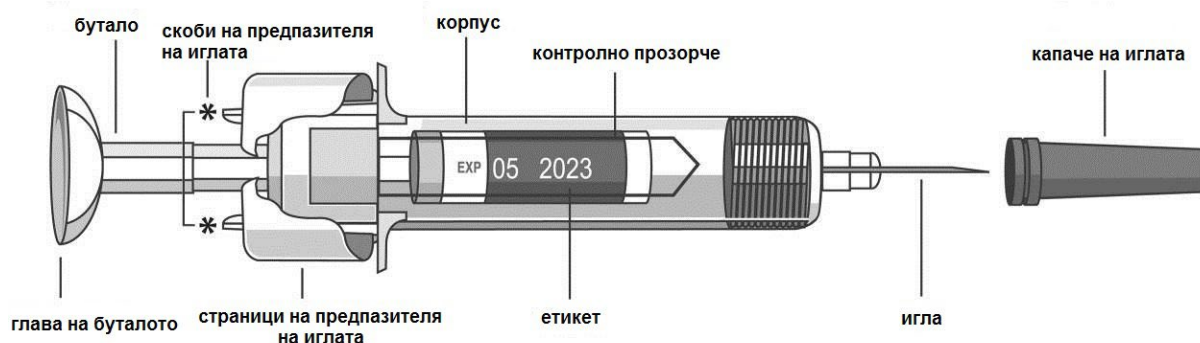
ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

Ако желаете сами да инжектирате Simponi, трябва да бъдете обучени от медицински специалист как да подготвят инжекцията и да я поставят. Ако не сте преминали такова обучение, моля, свържете се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, за да си насрочите среща за обучение.

В тези инструкции:

1. Подготовка за използване на предварително напълнената спринцовка
2. Избиране и подготвяне на мястото за инжектиране
3. Инжектиране на лекарството
4. След инжектирането

На диаграмата по-долу (вижте фигура 1) е показано как изглежда предварително напълнената спринцовка.



Фигура 1

1. Подготовка за използване на предварително напълнената спринцовка

Хванете предварително напълнената спринцовка за корпуса

- Не я хващайте за главата на буталото, за самото бутало, страниците на предпазителя на иглата или капачето на иглата.
- Никога не изтегляйте буталото.
- Никога не разклащайте предварително напълнената спринцовка.
- Не махайте капачето на предварително напълнената спринцовка, докато не стигнете до изрични инструкции да го направите.
- Не докосвайте скобите за активиране на протектора на иглата (отбелязани със звезда * във фигура 1), за да се избегне предварително покриване на иглата с предпазителя.

Проверете броя на предварително напълнените спринцовки

Проверете предварително напълнените спринцовки, за да се уверите, че

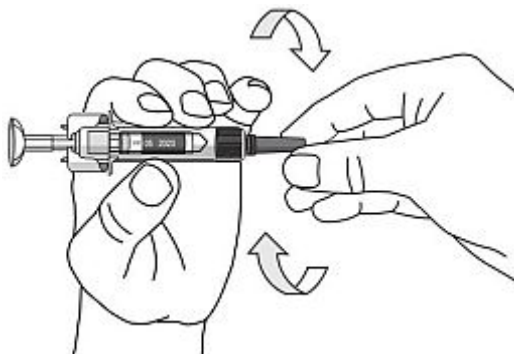
- Броят предварително напълнени спринцовки и количеството активно вещество на доза са правилни
 - Ако дозата Ви е 100 mg, ще вземете една предварително напълнена спринцовка от 100 mg
 - Ако дозата Ви е 200 mg, ще вземете две предварително напълнени спринцовки от 100 mg и ще трябва да си направите две инжекции. Изберете различни места за тези инжекции като поставите инжекциите една след друга.

Проверете срока на годност (вижте фигура 2)

- Проверете срока на годност, напечатан или написан върху картонената опаковка
- Проверете срока на годност (след надписа „EXP“) на етикета, като погледнете в контролното прозорче, което се намира на корпуса на предварително напълнената спринцовка.

- Ако не виждате срока на годност в контролното прозорче, хванете предварително напълнената спринцовка за корпуса и завъртете капачето на иглата, за да влезе срокът на годност в очертанията на контролното прозорче.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако срокът на годност е изтекъл. Напечатаният срок на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Моля, обърнете се за помощ към Вашия лекар или фармацевт.



Фигура 2

Изчакайте 30 минути, за да може предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура

- За да сте сигурни, че лекарството е инжектирано правилно, извадете предварително напълнената спринцовка от кутията и я оставете на стайна температура в продължение на 30 минути, на място, недостъпно за деца.

Не затопляйте предварително напълнената спринцовка по никакъв друг начин (например в микровълнова фурна или в гореща вода).

Не сваляйте капачето на иглата на предварително напълнената спринцовка, докато изчаквате да достигне стайна температура.

Подгответе останалите необходими средства

Докато чакате, може да подгответе останалите необходими Ви средства, включително тампон, напоен със спирт, памук или марля и контейнер за остри отпадъци.

Проверете течността в предварително напълнената спринцовка

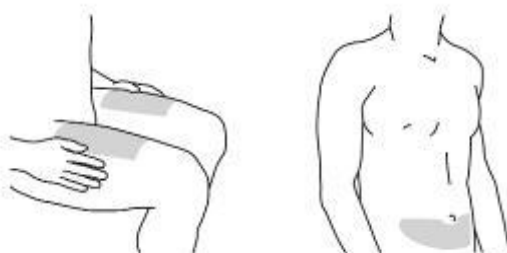
- Хванете предварително напълнената спринцовка за корпуса, така че капачето на иглата да сочи надолу.
- Погледнете в контролното прозорче, за да се уверите, че течността в предварително напълнената спринцовка е бистра или леко опалесцентна (с перлен блясък) и безцветна до светложълта. Разтворът може да се използва, ако съдържа малки прозрачни или бели протеинови частици.
- Ако през контролното прозорче не можете да видите течността, хванете предварително напълнената спринцовка за корпуса и въртете капачето на иглата, докато не видите течността в контролното прозорче (вижте фигура 2).

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е с различен цвят, мътна или съдържа по-големи частици. Ако забележите подобно нещо, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

2. Избиране и подготвяне на мястото за инжектиране (вижте фигура 3)

- Лекарството обикновено се инжектира по предната повърхност в средната част на бедрата.
- Може да се инжектира и в долната част на корема под пъпа, с изключение на зоната приблизително 5 cm под пъпа.
- Не си инжектирайте лекарството в зони, в които кожата е болезнена, с кръвонасядания, зачервена, лющеща се, уплътнена или с белези и стрии.

- Ако са необходими няколко инжекции, инжекциите трябва да се прилагат на различни места на тялото.



Фигура 3

Избиране на мястото на инжектиране от болногледач (вижте фигура 4)

- Ако инжекцията Ви се поставя от болногледач, той може да използва и външната повърхност на горната част на мишницата.
- И в този случай лекарството може да бъде инжектирано на всички указани места, независимо от Вашата конструкция или телосложение.



Фигура 4

Подготвяне на мястото за инжектиране

- Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.
- Почистете мястото за инжектиране с тампон, напоен със спирт.
- Изчакайте кожата да изсъхне, преди да направите инжекцията. Не духайте и не вейте над почистения участък.

Не докосвайте повторно почистената зона, преди да поставите инжекцията.

3. Инжектиране на лекарството

Капачето на иглата не трябва да се отстранява, докато не сте готови да си инжектирате лекарството. Лекарството трябва да се инжектира до 5 минути след махането на капачето.

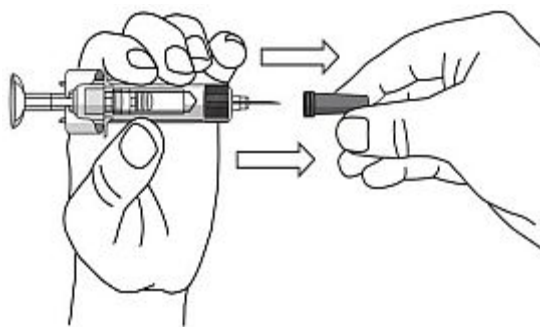
Не докосвайте буталото, докато махате капачето на иглата.

Отстранете капачето на иглата (вижте фигура 5)

- Когато сте готови да си инжектирате лекарството, с една ръка хванете корпуса на предварително напълнената спринцовка.
- Изтеглете капачето на иглата напред и го изхвърлете след инжектиране. Не докосвайте буталото, докато правите това.
- Може да забележите балонче в предварително напълнената спринцовка или капка на върха на иглата. Наличието и на двете е напълно нормално и не трябва да се махат.
- Инжектирайте лекарството веднага щом махнете капачето на иглата.

Не докосвайте иглата и не допускайте тя да докосне никаква повърхност.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако сте я изпуснали, след като капачето е махнато. Ако това се случи, моля, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.



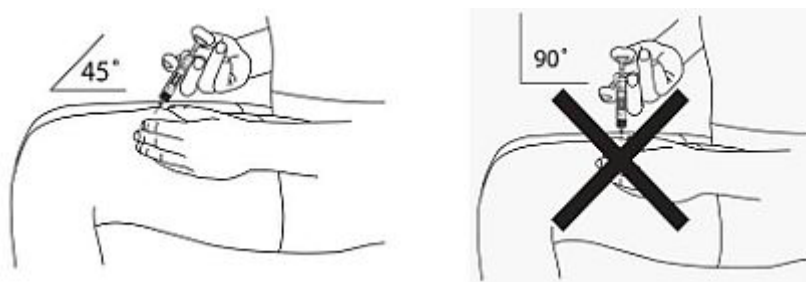
Фигура 5

Положение на предварително напълнената спринцовка при инжектиране

- Хванете корпуса на предварително напълнената спринцовка между показалеца и средния пръст на едната си ръка и поставете палеца си върху буталото, а с другата си ръка внимателно захванете кожна гънка, която сте почистили предварително. Дръжте я здраво. В нито един момент не изтегляйте буталото.

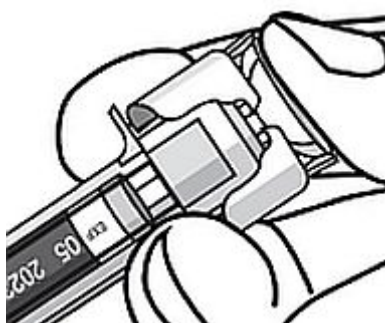
Инжектиране на лекарството

- Насочете иглата под ъгъл от приблизително 45 градуса спрямо захванатата кожна гънка. С бързо и рязко движение пробийте кожата с иглата, като я вкарате докрай (вижте фигура 6).



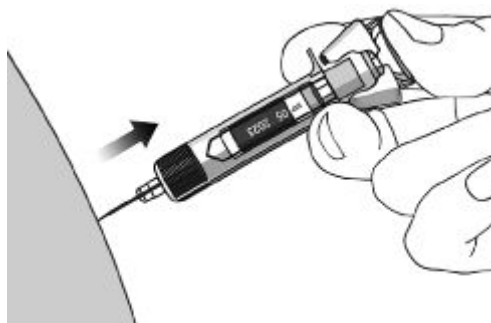
Фигура 6

- Инжектирайте цялото количество от лекарството, като натискате буталото дотогава, докато главата му застане между страниците на протектора на иглата (вижте фигура 7).



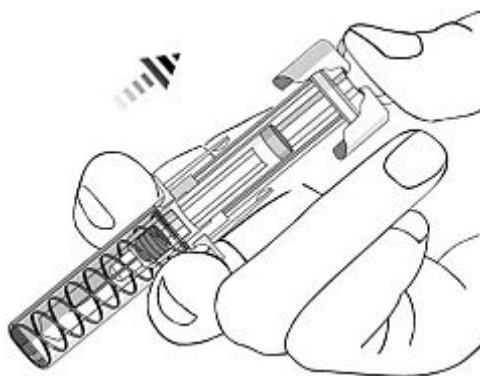
Фигура 7

- Когато избутате буталото до край, изтеглете иглата от кожата, докато в същото време продължавате да натискате буталото, и пуснете кожната гънка (вижте фигура 8).



Фигура 8

- Бавно вдигнете палец от главата на буталото, за да може празната предварително напълнена спринцовка да се премести нагоре и иглата да се покрие от протектора, както е показано на фигура 9:



Фигура 9

4. След инжектирането

Използвайте памук или марля

- На мястото на инжектиране може да се появи леко кървене или малко количество течност. Това е нормално.
- Притиснете мястото на инжектиране с памук или марля и задръжте в продължение на 10 секунди.
- Ако е необходимо, можете да покриете мястото на инжектиране с малка лепенка.

Не разтривайте кожата.

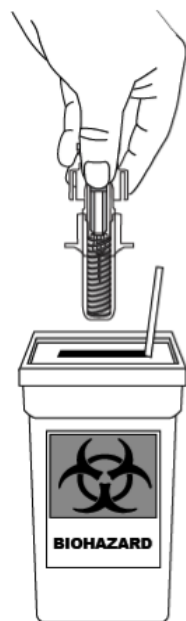
Изхвърлете предварително напълнената спринцовка (вижте фигура 10)

- Незабавно изхвърлете предварително напълнената спринцовка в специално контейнер за остри отпадъци. Уверете се, че изхвърляте контейнера точно така, както Ви е инструктирал Вашият лекар или медицинска сестра.

Не се опитвайте да върнете капачето на иглата на мястото му.

За Вашата безопасност и за да предпазите други хора никога не използвайте повторно предварително напълнената спринцовка.

Ако смятате, че при инжектирането нещо се е объркало или не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.



Фигура 10