

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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 IgG1к, получено от миша хибридомна клетъчна линия по рекомбинантна ДНК-технология.

Помощно вещество с известно действие:

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка SmartJect (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.

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 предшествашо лечение с модифициращи болестта антиревматоидни средства (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.

Анкилозиращ спондилит (AS)

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

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

Дозировка

Ревматоиден артрит

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

Simponi трябва да се прилага едновременно с MTX.

Псориаатичен артрит

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

Анкилозиращ спондилит

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

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

При пациенти с RA, PsA или AS 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 лекарствени 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, а след това - 50 mg 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.

Старческа възраст (≥ 65 години)

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

Бъбречно и чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Simponi при пациенти под 18-годишна възраст все още не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение

За подкожно приложение. След съответно обучение в техниката на подкожно инжектиране, пациентите могат сами да инжектират Simponi, ако техният лекар прецени за подходящо, с последващо медицинско наблюдение, ако е необходимо. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да инжектират цялото 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.

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

Инфекции

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

Simponi не трябва да се прилага при пациенти с клинично значима активна инфекция. Когато се обсъжда приложението на Simponi 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 инжектиране и да ги избягват.

Пациентите, приемащи TNF блокери, са по-податливи към развитие на тежки инфекции. При пациенти, лекувани със Simponi, има съобщения 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 със Simponi, трябва да бъдат внимателно проследявани и да бъдат подложени на цялостна диагностична оценка. При пациентите, развили нова сериозна инфекция или сепсис, приложението на Simponi 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 със Simponi трябва внимателно да се обсъдят, преди да се назначи лечение със Simponi.

Туберкулоза

Има съобщения за развитие на туберкулоза при пациенти, получаващи Simponi. 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 със Simponi, всички пациенти трябва да бъдат изследвани както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулоза. Изследването трябва да включва обстойна медицинска анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможен предшествващ контакт с туберкулоза и минало и/или настоящо имуносупресивно лечение. Трябва да се извършат съответните тестове за скрининг, т.е. кожен тест с туберкулин 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 Сигналната карта 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 със Simponi (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 от лечението със Simponi.

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

При пациенти, които имат няколко рискови фактори 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 със Simponi. Назначаването на туберкулостатично лечение, преди да се започне приложение на Simponi, 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 със Simponi, са възникнали случаи на активна туберкулоза по време на и след лечение за латентна туберкулоза. Пациентите, приемащи Simponi, 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 със Simponi 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 Simponi, 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 със Simponi. 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 със Simponi, трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция. Няма достатъчно данни за едновременно 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 със Simponi 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 най-различни злокачествени заболявания в т.ч. 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 Simponi фаза II и III при пациенти с RA, PsA и AS честотата на развитие на лимфом при пациентите, лекувани със Simponi, е по-висока от средната за общата популация. В постмаркетингови условия има съобщения за случаи на левкемия при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. 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 (hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL) в постмаркетинговия период (вж. точка 4.8). Този рядък тип Т-клетъчен лимфом е с много агресивен ход на заболяването и обикновено завършва фатално. Болшинството 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 със Simponi 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 със Simponi и тези от контролните групи.

Дисплазия/карцином на дебелото черво

Не е известно дали лечението с голimumаб 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 със Simponi, рисковете и ползите за отделните пациенти трябва внимателно да се преценят и да се обмисли дали да се продължи терапията.

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

В експлоративно 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 Simponi, се съобщава за меланом. При пациенти, лекувани с други TNF-блокиращи средства, се съобщава за Меркел-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 Simponi. В клинично изпитване на друг TNF-антагонист са наблюдавани влошаване на съществуваща застойна сърдечна недостатъчност и повишена смъртност в резултат на ЗСН. Simponi не е проучван при пациенти със ЗСН. Simponi 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 Simponi трябва да бъде прекратено (вж. точка 4.3).

Неврологични нежелани реакции

Приложението на TNF-антагонист, включително и Simponi, 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 със Simponi. Трябва да се обсъди прекратяване на лечението със Simponi, ако възникнат тези нарушения (вж. точка 4.8).

Операции

Опитът по отношение на безопасността на Simponi 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 със Simponi, 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 имуноен отговор, съществува вероятност TNF-антагонистите, включително и Simponi, 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 Simponi се развият симптоми, характерни за лупус-подобен синдром, и антителата срещу двойноверижната ДНК се позитивират, лечението със Simponi трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

Съществуват постмаркетингови съобщения за случаи на панцитопения, левкопения, неутропения, апластична анемия и тромбоцитопения при пациенти, получаващи TNF блокери. При клинични изпитвания със Simponi има редки съобщения за цитопении, включително панцитопения. 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 със Simponi.

Едновременно приложение на TNF-антагонисти и анакинра

Наблюдавани са сериозни инфекции и неутропения при клинични проучвания на едновременното приложение на анакинра и друг TNF блокер, етанерцепт, без съвместното им приложение да носи 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 Simponi и анакинра не се препоръчва.

Едновременно приложение на TNF-антагонисти и абатацепт

В клинични проучвания едновременното 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 Simponi и абатацепт не се препоръчва.

Едновременно приложение с други биологични лекарствени продукти

Няма достатъчно информация по отношение на едновременната употреба на Simponi с други биологични лекарствени продукти, използвани за лечение на същите заболявания, за които се използва Simponi. Едновременната употреба на Simponi 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 със Simponi, 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 едновременно със Simponi.

Алергични реакции

При постмаркетинговия опит са съобщени сериозни системни реакции на свръхчувствителност (включително анафилактична реакция) след приложение на Simponi. Някои от тези реакции са настъпили след първото приложение на Simponi. Ако се развие анафилактична или друга сериозна алергична реакция, приложението на Simponi 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 със Simponi, 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.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не са провеждани специфични проучвания на Simponi при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност. При пациенти с нарушена чернодробна функция Simponi трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Помощни вещества

Simponi съдържа сорбитол (E420). Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат Simponi.

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 взаимодействие.

Едновременно приложение с други биологични лекарствени продукти

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

Живи ваксини/терапевтични инфекциозни агенти

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

Терапевтични инфекциозни агенти не трябва да се прилагат едновременно със Simponi (вж. точка 4.4).

Метотрексат

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени 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

Няма достатъчно данни за употребата на голимумаб при бременни жени. Тъй като голимумаб инхибира TNF, приложението му по време на бременността може да засегне нормалния имуноен 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). Приложението на голимумаб при бременни жени не се препоръчва; 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, експонирани 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 човешкото мляко 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

Възможно е Simponi да оказва леко въздействие върху способността за шофиране и работа с машини. 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 и UC инфекция на горните дихателни пътища е била най-честата нежелана лекарствена реакция (НЛР), която се съобщава при 12,6% от пациентите, лекувани с голимумаб в сравнение с 10,7% при контролните пациенти. Най-сериозните НЛР, съобщени за голимумаб, включват сериозни инфекции (включително сепсис, пневмония, ТВ, инвазивни гъбични и опортюнистични инфекции), демиелинизиращи нарушения, лимфом, реактивация на HBV, ЗСН, автоимунни процеси (лупус-подобен синдром) и хематологични реакции (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

НЛР, наблюдавани в клинични изпитвания и съобщени при постмаркетинговата употреба на голимумаб в света, са описани в Таблица 1. В рамките на системно-органните класове нежеланите лекарствени реакции 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).

Таблица 1
Табличен списък на НЛР

Инфекции и инфестации	Много чести: Инфекция на горните дихателни пътища (назофарингит, фарингит, ларингит и ринит)
	Чести: Бактериални инфекции (като целулит), вирусни инфекции (като грип и херпес), бронхит, синусит, повърхностни гъбични инфекции
	Нечести: Септичен шок, сепсис, инфекция на долните дихателни пътища (като пневмония), опортюнистични инфекции (като инвазивни гъбични инфекции [хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза, пневмоцистоза], бактериална, атипична микобактериална и протозойна инфекция), абсцес, бактериален артрит
	Редки: Реактивация на вируса на хепатит В, туберкулоза, пиелонефрит, инфекциозен бурсит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени	Нечести: Неоплазми (като рак на кожата, сквамозноклетъчен карцином и меланоцитен невус)
	Редки: Лимфом, левкемия, меланом
	С неизвестна честота: Меркел-клетъчен карцином*, хепатолиенален Т-клетъчен лимфом*
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести: Анемия
	Нечести: Левкопения, тромбоцитопения, панцитопения
	С неизвестна честота: Апластична анемия*
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 ендемична гуша)
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести: Повишаване на нивата на кръвната захар, повишаване на нивата на липидите
Психични нарушения	Нечести: Депресия, безсъние
Нарушения на нервната система	Чести: Замайване, главоболие Нечести: Демиелинизиращи нарушения (централни или периферни), нарушено равновесие, дисгеузия, парестезия
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: Застойна сърдечна недостатъчност (новопоявила се или влошаване на вече съществуваща), аритмия, исхемични коронарни нарушения
Съдови нарушения	Чести: Артериална хипертония Нечести: Тромбоза (като дълбока венозна тромбоза или тромбоза на аортата), феномен на Raynaud, зачервяване на лицето
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести: Астма и свързани с астмата симптоми (като хриптене и бронхиална хиперактивност), интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	Чести: Диспепсия, гастроинтестинална и абдоминална болка, гадене Нечести: Констипация, възпалителни нарушения на червата (като гастрит и колит), гастроезофагеален рефлукс, стоматит
Хепатобилиарни нарушения	Чести: Повишаване на аланин аминотрансферазата, повишаване на аспартат аминотрансферазата Нечести: Холелитиаза, чернодробни нарушения
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: Пруритус, обрив Нечести: Псориазис (новопоявил се или влошаване на вече съществуващ псориазис, палмарен/плантарен и пустулозен), уртикария, васкулит (кожен), алоpecia, дерматит Редки: Ексфолиация на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Редки: Лупус-подобен синдром
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести: <u>Нарушения на пикочния мехур, бъбречни нарушения</u>

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)
	Нечести: Дискомфорт в областта на гръдния кош
	Редки: Забавено зарастване на рани
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести: Фрактури на костите

*: Наблюдавани при други TNF блокери, но не са наблюдавани при клинични проучвания с голимумаб.

Описание на избрани нежелани лекарствени 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: 60,9, 95% CI: 54,9, 67,3), в сравнение с 10,7% при контролните пациенти (честота на 100 човекогодина: 53,2; 95% CI: 44,4, 63,2). В контролирани и неконтролирани етапи на проучванията, с медиана на проследяване приблизително 2 години, честотата на инфекции на горните дихателни пътища на 100 човекогодина е била 41,6 случая; 95% CI: 40,1, 43,2 за лекуваните с голимумаб пациенти.

През контролирания период на основните изпитвания са наблюдавани инфекции при 22,8% от лекуваните с голимумаб пациенти (честота на 100 човекогодина: 130,4; 95% CI: 121,6, 139,7), в сравнение с 19,9% при контролните пациенти (честота на 100 човекогодина: 123,0; 95% CI: 109,4, 137,8). В контролирани и неконтролирани етапи на изпитванията, с медиана на проследяване приблизително 2 години, честотата на инфекции на 100 човекогодина е била 96,0 събития; 95% CI: 93,7, 98,4 за лекуваните с голимумаб пациенти.

През контролирания период на изпитванията за RA, PsA и AS са наблюдавани сериозни инфекции при 1,4% от лекуваните с голимумаб пациенти и 1,3% от пациентите в контролната група. Честотата на сериозните инфекции на 100 човекогодина при проследяване в контролирания период на изпитванията за RA, PsA и AS е била 7,4; 95% CI: 4,6, 11,1 за групата на голимумаб от 100 mg, 3,3; 95% CI 1,3, 6,9 за групата на голимумаб от 50 mg и 4,2; 95%CI: 1,8, 8,2 за плацебо групата. През контролирания период на изпитвания на индукционна терапия 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 приблизително 2 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 човекогодина е била 4,9; 95% CI: 4,3, 5,7, при пациентите, получавали 100 mg голимумаб и 3,1; 95% CI: 2,5, 3,9 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 приблизително 2 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 7 участници (1 в терапевтичните групи на 50 mg голимумаб и 6 в терапевтичните групи на 100 mg голимумаб), с честота (95% CI) на 100 човекогодина за периода на проследяване при 0,04 (0,00, 0,23) и 0,15 (0,05, 0,32) случая, съответно при голимумаб 50 mg и 100 mg, и 0,00 (0,00, 0,69) 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 2-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 2-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 приблизително 2 години, немеланомен рак на кожата е диагностициран при 5 от участниците, приемали плацебо, 8 от приемалите голимумаб 50 mg и 17 от приемалите голимумаб 100 mg при честота (95% CI) на 100 човекогодина за периода на проследяване 0,39 (0,26, 0,58) общо при голимумаб и 1,03 (0,33, 2,40) при плацебо.

По време на контролирания и неконтролирания период на основните изпитвания, с медиана на проследяване приблизително 2 години, злокачествени заболявания с изключение на немеланомен кожен рак и лимфом са диагностицирани при 3-ма участници, приемали плацебо, 17 от приемалите голимумаб 50 mg и 17 от приемалите голимумаб 100 mg при честота (95% CI) на 100 човекогодина за периода на проследяване 0,53 (0,37, 0,73) общо за голимумаб и 0,61 (0,13, 1,80) за плацебо (вж. точка 4.4).

Съобщения от клинични изпитвания за лечение на астма

В експлоративно 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) има 8 съобщения за 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 човекогодина проследяване на 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 плацебо-участниците честотата на поява (95% CI) на тези злокачествени заболявания на 100 човекогодина е била 0,00 (0,00, 2,94). Значимостта на тези резултати не е известна.

Неврологични нежелани реакции

В контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания, с медиана на проследяване приблизително 2 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 изпитването за лечение на AS при повече пациенти, лекувани с голимумаб, се е появило леко повишаване на АЛАТ (25,6%), отколкото при контролните пациенти (3,9%). По време на контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания за лечение на RA и PsA, с медиана на проследяване приблизително 3 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. При пациентите с AS честотата на леките повишавания на АЛАТ е по-висока при пациентите, лекувани с голимумаб, отколкото при контролните пациенти. В контролирания период на основните изпитвания на индукционна терапия 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 1 година, честотата на леките повишения на АЛАТ е 17,4% 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 псориазисен артрит. По време на контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания, с медиана на проследяване 3 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. В контролирания период на основни изпитвания на индукционна терапия 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 1 година, честотата на повишенията на АЛАТ ≥ 5 x ULN е 0,7% при пациенти, приемащи голимумаб по време на етапа на поддържаща терапия от проучването при UC.

В основни изпитвания за лечение на RA, PsA и AS, един пациент 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 5,1% 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 III за лечение на RA, PsA, AS, 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 нечесто.

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, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

В клинично проучване еднократни дози до 10 mg/kg са инжектирани интравенозно без прояви на токсичност, ограничаваша 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 гранулоцитно-макрофагеален колония-стимулиращ 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 съдово-ендотелния 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 \geq 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, 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.

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.

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.

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.

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. Ключовите резултати при доза Simponi 50 mg 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.

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 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. В тези проучвания на седмица 24, Simponi показва клинично и статистически значимо подобрение на показателите на HAQ 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 се е задържало до седмица 104.

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. 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 (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 псориазисен 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 предшествващо 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.

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^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 едновременно 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.

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 псориаатичния артрит (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, 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 отговорите се запазват през седмица 104.

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 + SD резултата е 0,27+1,3 в плацебо групата, в сравнение с - 0,16 + 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.

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.

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

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. Трайни резултати са наблюдавани при пациенти с ASAS 20 отговор на седмица 14 независимо от употребата на DMARD (MTX, сулфасалазин и/или хидроксихлороквин), състояние на антигена HLA-B27 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.

Улцерозен колит

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

Проучването за индукционна терапия (PURSUIT-Индукция) оценява пациентите с умерен до тежък активен улцерозен колит (Мауо скор 6 до 12; ендоскопски скор ≥ 2), които са имали незадоволителен отговор или непоносимост към стандартни терапии, или са били кортикостероид-зависими. В етапа на проучването за установяване на дозата, 761 пациенти са били рандомизирани да получат или 400 mg Simponi sc на седмица 0 и 200 mg на седмица 2, 200 mg Simponi sc на седмица 0 и 100 mg на седмица 2, или плацебо sc на седмица 0 и 2. Разрешен е съпътстващ прием на постоянни дози перорални аminosалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулатори. Оценен е ефектът на Simponi през седмица 6 в това проучване.

Резултатите от проучване за поддържаща терапия (PURSUIT-Поддържане) се основават на оценката на 456 пациенти, които са постигнали клиничен отговор от предшестваща индукционна терапия със Simponi. Пациентите са рандомизирани да получат Simponi 50 mg, Simponi 100 mg или плацебо, приложени подкожно на всеки 4 седмици. Разрешени са били съпътстващи постоянни дози перорални аminosалицилати и/или имуномодулатори. Дозите на кортикостероидите е трябвало да се намалят постепенно при започване на проучването за поддържаща терапия. Оценен е ефектът на Simponi през седмица 54 в това проучване.

Таблица 6
Основни резултати за клинична ефикасност от PURSUIT - Индукция и PURSUIT - Поддържане

PURSUIT-Индукция		
	Плацебо N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253
Процент пациенти		
Пациенти в клиничен отговор на седмица 6 ^a	30%	51%**
Пациенти в клинична ремисия на седмица 6 ^b	6%	18%**

Пациенти с лигавично оздравяване 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 скората 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 индукционна терапия на Simponi.

e Пациентите са оценени за активност на УС 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 лигавично оздравяване (пациенти с лигавично оздравяване 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 с плацебо (27%).

Сред 54% от пациентите (247/456), които са приемали съпътстващи кортикостероиди при започване на PURSUIT-Поддържане, пациентите, които са поддържали клиничен отговор до седмица 54 и не са приемали съпътстващи кортикостероиди на седмица 54, са повече в групата с доза 50 mg (38%, 30/78) и групата с доза 100 mg (30%, 25/82), в сравнение с групата с плацебо (21%, 18/87). Броят на пациентите, които са спрели кортикостероидите на седмица 54, е по-голям в групата с доза 50 mg (41%, 32/78) и групата с доза 100 mg (33%, 27/82), в сравнение с групата с плацебо (22%, 19/87).

На седмица 6, Simponi значимо подобрява качеството на живот, измерено с промяната от изходно ниво в специфично за болестта измерване, IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire, въпросник за възпалителна болест на червата). Сред пациентите, приемали поддържащо лечение със Simponi, подобрението в качеството на живот, измерено чрез IBDQ, е поддържано на седмица 54.

Имуногенност

В проучванията фаза III за лечение на RA, PsA и AS до седмица 52 при 5% (105/2 115) 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 показания са наблюдавани сходни стойности. Едновременният 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% [41/1 262] и 8% [64/853]).

Наличието на антитела срещу голимумаб може да повиши риска от реакции на мястото на инжектиране (вж. точка 4.4). 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

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Simponi във всички подгрупи на педиатричната популация при анкилозиращ спондилит и ревматоиден артрит (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Simponi в една или повече подгрупи на педиатричната популация при ювенилен идиопатичен артрит, псориаитичен артрит и улцерозен колит (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

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 едновременна употреба с MTX, лечението с 50 mg голимумаб подкожно на всеки 4 седмици води до средни (\pm стандартни отклонения) най-ниски серумни концентрации при 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.

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 при стационарно състояние от тези, лекувани едновременно с голимумаб и MTX. При ограничен брой пациенти с RA, лекувани с

голимумаб, прилаган подкожно за период от 6 месеца, едновременната употреба на МТХ намалява клирънса на голимумаб с приблизително 36%. Все пак, популационният фармакокинетичен анализ показва че, едновременната 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 е показала 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 при 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).

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 общите репродуктивни функции 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, оказан върху мъжките или върху женските мишки. При проучване за токсичност по отношение на растежа и развитието при мишки, след приложение на еднакво аналогично антитяло, както и при проучване на голимумаб при явански макак няма данни за майчина токсичност, ембриотоксичност или тератогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сорбитол (E420)

L-хистидин

L-хистидин монохидрохлорид монохидрат

Полисорбат 80

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

1 година

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.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,5 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (1,0 ml стъкло тип I) с фиксирана игла (стоманена) и капаче на иглата (гумено, съдържащо латекс) в предварително напълнена писалка. Simponi се доставя в опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена писалка и 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 Simponi 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 в 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 Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Нидерландия

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://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 IgG1к, получено от миша хибридомна клетъчна линия по рекомбинантна ДНК-технология.

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 20,5 mg сорбитол за доза от 50 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (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.

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 предшествашо лечение с модифициращи болестта антиревматоидни средства (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.

Анкилозиращ спондилит (AS)

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

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

Дозировка

Ревматоиден артрит

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

Simponi трябва да се прилага едновременно с MTX.

Псориаатичен артрит

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

Анкилозиращ спондилит

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

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

При пациенти с RA, PsA или AS 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 лекарствени 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, а след това - 50 mg 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.

Старческа възраст (≥ 65 години)

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

Бъбречно и чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Simponi при пациенти под 18-годишна възраст все още не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение

За подкожно приложение. След съответно обучение в техниката на подкожно инжектиране, пациентите могат сами да инжектират Simponi, ако техният лекар прецени за подходящо, с последващо медицинско наблюдение, ако е необходимо. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да инжектират цялото 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.

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

Инфекции

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

Simponi не трябва да се прилага при пациенти с клинично значима активна инфекция. Когато се обсъжда приложението на Simponi 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 инжектиране и да ги избягват.

Пациентите, приемащи TNF блокери, са по-податливи към развитие на тежки инфекции. При пациенти, лекувани със Simponi, има съобщения 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 със Simponi, трябва да бъдат внимателно проследявани и да бъдат подложени на цялостна диагностична оценка. При пациентите, развили нова сериозна инфекция или сепсис, приложението на Simponi 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 със Simponi трябва внимателно да се обсъдят, преди да се назначи лечение със Simponi.

Туберкулоза

Има съобщения за развитие на туберкулоза при пациенти, получаващи Simponi. 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 със Simponi, всички пациенти трябва да бъдат изследвани както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулоза. Изследването трябва да включва обстойна медицинска анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможен предшествващ контакт с туберкулоза и минало и/или настоящо имуносупресивно лечение. Трябва да се извършат съответните тестове за скрининг, т.е. кожен тест с туберкулин 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 Сигналната карта 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 със Simponi (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 от лечението със Simponi.

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

При пациенти, които имат няколко рискови фактори 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 със Simponi. Назначаването на туберкулостатично лечение, преди да се започне приложение на Simponi, 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 със Simponi, са възникнали случаи на активна туберкулоза по време на и след лечение за латентна туберкулоза. Пациентите, приемащи Simponi, 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 със Simponi 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 Simponi, 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 със Simponi. 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 със Simponi, трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция. Няма достатъчно данни за едновременно 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 със Simponi 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 най-различни злокачествени заболявания в т.ч. 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 Simponi фаза II и III при пациенти с RA, PsA и AS честотата на развитие на лимфом при пациентите, лекувани със Simponi, е по-висока от средната за общата популация. В постмаркетингови условия има съобщения за случаи на левкемия при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. 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 (hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL) в постмаркетинговия период (вж. точка 4.8). Този рядък тип Т-клетъчен лимфом е с много агресивен ход на заболяването и обикновено завършва фатално. Болшинството 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 със Simponi 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 със Simponi и тези от контролните групи.

Дисплазия/карцином на дебелото черво

Не е известно дали лечението с голimumаб 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 със Simponi, рисковете и ползите за отделните пациенти трябва внимателно да се преценят и да се обмисли дали да се продължи терапията.

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

В експлоративно 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 Simponi, се съобщава за меланом. При пациенти, лекувани с други TNF-блокиращи средства, се съобщава за Меркел-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 Simponi. В клинично изпитване на друг TNF-антагонист са наблюдавани влошаване на съществуваща застойна сърдечна недостатъчност и повишена смъртност в резултат на ЗСН. Simponi не е проучван при пациенти със ЗСН. Simponi 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 Simponi трябва да бъде прекратено (вж. точка 4.3).

Неврологични нежелани реакции

Приложението на TNF-антагонист, включително и Simponi, 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 със Simponi. Трябва да се обсъди прекратяване на лечението със Simponi, ако възникнат тези нарушения (вж. точка 4.8).

Операции

Опитът по отношение на безопасността на Simponi 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 със Simponi, 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 Simponi, 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 Simponi се развият симптоми, характерни за лупус-подобен синдром, и антителата срещу двойноверижната ДНК се позитивират, лечението със Simponi трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

Съществуват постмаркетингови съобщения за случаи на панцитопения, левкопения, неутропения, апластична анемия и тромбоцитопения при пациенти, получаващи TNF блокери. При клинични изпитвания със Simponi има редки съобщения за цитопении, включително панцитопения. 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 със Simponi.

Едновременно приложение на TNF-антагонисти и анакинра

Наблюдавани са сериозни инфекции и неутропения при клинични проучвания на едновременното приложение на анакинра и друг TNF блокер, етанерцепт, без съвместното им приложение да носи 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 Simponi и анакинра не се препоръчва.

Едновременно приложение на TNF-антагонисти и абатацепт

В клинични проучвания едновременното 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 Simponi и абатацепт не се препоръчва.

Едновременно приложение с други биологични лекарствени продукти

Няма достатъчно информация по отношение на едновременната употреба на Simponi с други биологични лекарствени продукти, използвани за лечение на същите заболявания, за които се използва Simponi. Едновременната употреба на Simponi 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 със Simponi, 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 инфекцията 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 едновременно със Simponi.

Алергични реакции

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

Свръхчувствителност към латекс

Капачето на иглата в 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 със Simponi, 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.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не са провеждани специфични проучвания на Simponi при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност. При пациенти с нарушена чернодробна функция Simponi трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Помощни вещества

Simponi съдържа сорбитол (E420). Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат Simponi.

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 взаимодействие.

Едновременно приложение с други биологични лекарствени продукти

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

Живи ваксини/терапевтични инфекциозни агенти

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

Терапевтични инфекциозни агенти не трябва да се прилагат едновременно със Simponi (вж. точка 4.4).

Метотрексат

Независимо от това, че едновременното приложение с МТХ води до по-високи равновесни концентрации на Simponi при пациенти с RA, PsA или AS, данните не говорят за необходимост от корекция на дозата нито на Simponi, нито на МТХ (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени 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

Няма достатъчно данни за употребата на голимумаб при бременни жени. Тъй като голимумаб инхибира TNF, приложението му по време на бременността може да засегне нормалния имуноен 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). Приложението на голимумаб при бременни жени не се препоръчва; 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 бременност/стта, 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, експонирани 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 човешкото мляко 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

Възможно е Simponi да оказва леко въздействие върху способността за шофиране и работа с машини. 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 и UC инфекция на горните дихателни пътища е била най-честата нежелана лекарствена реакция (НЛР), която се съобщава при 12,6% от пациентите, лекувани с голимумаб в сравнение с 10,7% при контролните пациенти. Най-сериозните НЛР, съобщени за голимумаб, включват сериозни инфекции (включително сепсис, пневмония, ТВ, инвазивни гъбични и опортюнистични инфекции), демиелинизиращи нарушения, лимфом, реактивация на HBV, ЗСН, автоимунни процеси (лупус-подобен синдром) и хематологични реакции (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

НЛР, наблюдавани в клинични изпитвания и съобщени при постмаркетинговата употреба на голимумаб в света, са описани в Таблица 1. В рамките на системно-органните класове нежеланите лекарствени реакции 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).

Таблица 1
Табличен списък на НЛР

Инфекции и инфестации	Много чести:	Инфекция на горните дихателни пътища (назофарингит, фарингит, ларингит и ринит)
	Чести:	Бактериални инфекции (като целулит), вирусни инфекции (като грип и херпес), бронхит, синусит, повърхностни гъбични инфекции
	Нечести:	Септичен шок, сепсис, инфекция на долните дихателни пътища (като пневмония), опортюнистични инфекции (като инвазивни гъбични инфекции [хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза, пневмоцистоза], бактериална, атипична микобактериална и протозойна инфекция), абсцес, бактериален артрит
	Редки:	Реактивация на вируса на хепатит В, туберкулоза, пиелонефрит, инфекциозен бурсит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени	Нечести:	Неоплазми (като рак на кожата, сквамозноклетъчен карцином и меланоцитен невус)
	Редки:	Лимфом, левкемия, меланом
	С неизвестна честота:	Меркел-клетъчен карцином*, хепатолиенален Т-клетъчен лимфом*
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести:	Анемия
	Нечести:	Левкопения, тромбоцитопения, панцитопения
	С неизвестна честота:	Апластична анемия*
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 ендемична гуша)
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести: Повишаване на нивата на кръвната захар, повишаване на нивата на липидите
Психични нарушения	Нечести: Депресия, безсъние
Нарушения на нервната система	Чести: Замайване, главоболие Нечести: Демиелинизиращи нарушения (централни или периферни), нарушено равновесие, дисгеузия, парестезия
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: Застойна сърдечна недостатъчност (новопоявила се или влошаване на вече съществуваща), аритмия, исхемични коронарни нарушения
Съдови нарушения	Чести: Артериална хипертония Нечести: Тромбоза (като дълбока венозна тромбоза или тромбоза на аортата), феномен на Raynaud, зачервяване на лицето
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести: Астма и свързани с астмата симптоми (като хриптене и бронхиална хиперактивност), интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	Чести: Диспепсия, гастроинтестинална и абдоминална болка, гадене Нечести: Констипация, възпалителни нарушения на червата (като гастрит и колит), гастроезофагеален рефлукс, стоматит
Хепатобилиарни нарушения	Чести: Повишаване на аланин аминотрансферазата, повишаване на аспартат аминотрансферазата Нечести: Холелитиаза, чернодробни нарушения
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: Пруритус, обрив Нечести: Псориазис (новопоявил се или влошаване на вече съществуващ псориазис, палмарен/плантарен и пустулозен), уртикария, васкулит (кожен), алоpecia, дерматит Редки: Ексфолиация на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Редки: Лупус-подобен синдром
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести: <u>Нарушения на пикочния мехур, бъбречни нарушения</u>

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) Нечести: Дискомфорт в областта на гръдния кош
	Редки: Забавено зарастване на рани
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести: Фрактури на костите

*: Наблюдавани при други TNF блокери, но не са наблюдавани при клинични проучвания с голимумаб.

Описание на избрани нежелани лекарствени 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: 60,9, 95% CI: 54,9, 67,3), в сравнение с 10,7% при контролните пациенти (честота на 100 човекогодина: 53,2; 95% CI: 44,4, 63,2). В контролирани и неконтролирани етапи на проучванията, с медиана на проследяване приблизително 2 години, честотата на инфекции на горните дихателни пътища на 100 човекогодина е била 41,6 случая; 95% CI: 40,1, 43,2 за лекуваните с голимумаб пациенти.

През контролирания период на основните изпитвания са наблюдавани инфекции при 22,8% от лекуваните с голимумаб пациенти (честота на 100 човекогодина: 130,4; 95% CI: 121,6, 139,7), в сравнение с 19,9% при контролните пациенти (честота на 100 човекогодина: 123,0; 95% CI: 109,4, 137,8). В контролирани и неконтролирани етапи на изпитванията, с медиана на проследяване приблизително 2 години, честотата на инфекции на 100 човекогодина е била 96,0 събития; 95% CI: 93,7, 98,4 за лекуваните с голимумаб пациенти.

През контролирания период на изпитванията за RA, PsA и AS са наблюдавани сериозни инфекции при 1,4% от лекуваните с голимумаб пациенти и 1,3% от пациентите в контролната група. Честотата на сериозните инфекции на 100 човекогодина при проследяване в контролирания период на изпитванията за RA, PsA и AS е била 7,4; 95% CI: 4,6, 11,1 за групата на голимумаб от 100 mg, 3,3; 95% CI 1,3, 6,9 за групата на голимумаб от 50 mg и 4,2; 95%CI: 1,8, 8,2 за плацебо групата. През контролирания период на изпитвания на индукционна терапия 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 приблизително 2 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 човекогодина е била 4,9; 95% CI: 4,3, 5,7, при пациентите, получавали 100 mg голимумаб и 3,1; 95% CI: 2,5, 3,9 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 приблизително 2 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 7 участници (1 в терапевтичните групи на 50 mg голимумаб и 6 в терапевтичните групи на 100 mg голимумаб), с честота (95% CI) на 100 човекогодина за периода на проследяване при 0,04 (0,00, 0,23) и 0,15 (0,05, 0,32) случая, съответно при голимумаб 50 mg и 100 mg, и 0,00 (0,00, 0,69) 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 2-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 2-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 приблизително 2 години, немеланомен рак на кожата е диагностициран при 5 от участниците, приемали плацебо, 8 от приемалите голимумаб 50 mg и 17 от приемалите голимумаб 100 mg при честота (95% CI) на 100 човекогодина за периода на проследяване 0,39 (0,26, 0,58) общо при голимумаб и 1,03 (0,33, 2,40) при плацебо.

По време на контролирания и неконтролирания период на основните изпитвания с медиана на проследяване приблизително 2 години, злокачествени заболявания с изключение на немеланомен кожен рак и лимфом са диагностицирани при 3-ма участници, приемали плацебо, 17 от приемалите голимумаб 50 mg и 17 от приемалите голимумаб 100 mg при честота (95% CI) на 100 човекогодина за периода на проследяване 0,53 (0,37, 0,73) общо за голимумаб и 0,61 (0,13, 1,80) за плацебо (вж. точка 4.4).

Съобщения от клинични изпитвания за лечение на астма

В експлоративно 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) има 8 съобщения за 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 човекогодина проследяване на 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 плацебо-участниците честотата на поява (95% CI) на тези злокачествени заболявания на 100 човекогодина е била 0,00 (0,00, 2,94). Значимостта на тези резултати не е известна.

Неврологични нежелани реакции

В контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания, с медиана на проследяване приблизително 2 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 изпитването за лечение на AS при повече пациенти, лекувани с голимумаб, се е появило леко повишаване на АЛАТ (25,6%), отколкото при контролните пациенти (3,9%). По време на контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания за лечение на RA и PsA с медиана на проследяване приблизително 3 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. При пациентите с AS честотата на леките повишавания на АЛАТ е по-висока при пациентите, лекувани с голимумаб, отколкото при контролните пациенти. В контролирания период на основните изпитвания на индукционна терапия 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 1 година, честотата на леките повишения на АЛАТ е 17,4% 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 псориазиен артрит. По време на контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания, с медиана на проследяване 3 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. В контролирания период на основни изпитвания на индукционна терапия 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 1 година, честотата на повишенията на АЛАТ ≥ 5 x ULN е 0,7% при пациенти, приемащи голимумаб по време на етапа на поддържаща терапия от проучването при UC.

В основни изпитвания за лечение на RA, PsA и AS, един пациент 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 5,1% 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 III за лечение на RA, PsA, AS, 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 нечесто.

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, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

В клинично проучване еднократни дози до 10 mg/kg са инжектирани интравенозно без прояви на токсичност, ограничаваша 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 гранулоцитно-макрофагеален колония-стимулиращ 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 съдово-ендотелния 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 \geq 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 точки 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, 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.

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.

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.

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.

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. Ключовите резултати при доза Simponi 50 mg 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.

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 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. В тези проучвания на седмица 24, Simponi показва клинично и статистически значимо подобрение на показателите на HAQ 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 се е задържало до седмица 104.

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. 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 (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 псориазисен 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 предшествващо 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 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.

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^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 едновременно 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.

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 псориаатичния артрит (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, 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 отговорите се запазват през седмица 104.

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 + SD резултата е 0,27+1,3 в плацебо групата, в сравнение с - 0,16 + 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.

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.

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

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. Трайни резултати са наблюдавани при пациенти с ASAS 20 отговор на седмица 14 независимо от употребата на DMARD (MTX, сулфасалазин и/или хидроксихлороквин), състояние на антигена HLA-B27 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.

Улцерозен колит

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

Проучването за индукционна терапия (PURSUIT-Индукция) оценява пациентите с умерен до тежък активен улцерозен колит (Маю скор 6 до 12; ендоскопски скор ≥ 2), които са имали незадоволителен отговор или непоносимост към стандартни терапии, или са били кортикостероид-зависими. В етапа на проучването за установяване на дозата, 761 пациенти са били рандомизирани да получат или 400 mg Simponi sc на седмица 0 и 200 mg на седмица 2, 200 mg Simponi sc на седмица 0 и 100 mg на седмица 2, или плацебо sc на седмица 0 и 2. Разрешен е съпътстващ прием на постоянни дози перорални аminosалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулатори. Оценен е ефектът на Simponi през седмица 6 в това проучване.

Резултатите от проучване за поддържаща терапия (PURSUIT-Поддържане) се основават на оценката на 456 пациенти, които са постигнали клиничен отговор от предшестваща индукционна терапия със Simponi. Пациентите са рандомизирани да получат Simponi 50 mg, Simponi 100 mg или плацебо, приложени подкожно на всеки 4 седмици. Разрешени са били съпътстващи постоянни дози перорални аminosалицилати и/или имуномодулатори. Дозите на кортикостероидите е трябвало да се намалят постепенно при започване на проучването за поддържаща терапия. Оценен е ефектът на Simponi през седмица 54 в това проучване.

Таблица 6
Основни резултати за клинична ефикасност от PURSUIT - Индукция и PURSUIT - Поддържане

PURSUIT-Индукция		
	Плацебо N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253
Процент пациенти		
Пациенти в клиничен отговор на седмица 6 ^a	30%	51%**
Пациенти в клинична ремисия на седмица 6 ^b	6%	18%**

Пациенти с лигавично оздравяване 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 скората 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 индукционна терапия на Simponi.

e Пациентите са оценени за активност на УС 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 лигавично оздравяване (пациенти с лигавично оздравяване 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 с плацебо (27%).

Сред 54% от пациентите (247/456), които са приемали съпътстващи кортикостероиди при започване на PURSUIT-Поддържане, пациентите, които са поддържали клиничен отговор до седмица 54 и не са приемали съпътстващи кортикостероиди на седмица 54, са повече в групата с доза 50 mg (38%, 30/78) и групата с доза 100 mg (30%, 25/82), в сравнение с групата с плацебо (21%, 18/87). Броят на пациентите, които са спрели кортикостероидите на седмица 54, е по-голям в групата с доза 50 mg (41%, 32/78) и групата с доза 100 mg (33%, 27/82), в сравнение с групата с плацебо (22%, 19/87).

На седмица 6, Simponi значимо подобрява качеството на живот, измерено с промяната от изходно ниво в специфично за болестта измерване, IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire, въпросник за възпалителна болест на червата). Сред пациентите, приемали поддържащо лечение със Simponi, подобрението в качеството на живот, измерено чрез IBDQ, е поддържано на седмица 54.

Имуногенност

В проучванията фаза III за лечение на RA, PsA и AS до седмица 52 при 5% (105/2 115) 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 показания са наблюдавани сходни стойности. Едновременният 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% [41/1 262] и 8% [64/853]).

Наличието на антитела срещу голимумаб може да повиши риска от реакции на мястото на инжектиране (вж. точка 4.4). 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

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Simponi във всички подгрупи на педиатричната популация при анкилозиращ спондилит и ревматоиден артрит (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Simponi в една или повече подгрупи на педиатричната популация при ювенилен идиопатичен артрит, псориазис и улцерозен колит (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

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 едновременна употреба с MTX, лечението с 50 mg голимумаб подкожно на всеки 4 седмици води до средни (\pm стандартни отклонения) най-ниски серумни концентрации при 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.

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 при стационарно състояние от тези, лекувани едновременно с голимумаб и MTX. При ограничен брой пациенти с RA, лекувани с

голимумаб, прилаган подкожно за период от 6 месеца, едновременната употреба на МТХ намалява клирънса на голимумаб с приблизително 36%. Все пак, популационният фармакокинетичен анализ показва че, едновременната 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 е показала 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 при 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).

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 общите репродуктивни функции 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, оказан върху мъжките или върху женските мишки. При проучване за токсичност по отношение на растежа и развитието при мишки, след приложение на еднакво аналогично антитяло, както и при проучване на голимумаб при явански макак няма данни за майчина токсичност, ембриотоксичност или тератогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сорбитол (E420)

L-хистидин

L-хистидин монохидрохлорид монохидрат

Полисорбат 80

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

1 година

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.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,5 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (1,0 ml стъкло тип I) с фиксирана игла (стоманена) и капаче на иглата (гумено, съдържащо латекс) в предварително напълнена спринцовка. Simponi се доставя в опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена спринцовка и 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. Във всяка опаковка Simponi 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 в 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 Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Нидерландия

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Simponi 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 41 mg сорбитол на доза от 100 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка SmartJect (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.

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 антиревматоидни средства (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.

Анкилозиращ спондилит (AS)

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

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

Дозировка

Ревматоиден артрит

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

Simponi трябва да се прилага едновременно с MTX.

Псориаатичен артрит

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

Анкилозиращ спондилит

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

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

При пациенти с RA, PsA или AS 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 лекарствени 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, а след това - 50 mg 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.

Старческа възраст (≥ 65 години)

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

Бъбречно и чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Simponi при пациенти под 18-годишна възраст все още не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение

За подкожно приложение. След съответно обучение в техниката на подкожно инжектиране, пациентите могат сами да инжектират Simponi, ако техният лекар прецени за подходящо, с последващо медицинско наблюдение, ако е необходимо. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да инжектират цялото 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.

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

Инфекции

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

Simponi не трябва да се прилага при пациенти с клинично значима активна инфекция. Когато се обсъжда приложението на Simponi 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 инжектиране и да ги избягват.

Пациентите, приемащи TNF блокери, са по-податливи към развитие на тежки инфекции. При пациенти, лекувани със Simponi, има съобщения 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 със Simponi, трябва да бъдат внимателно проследявани и да бъдат подложени на цялостна диагностична оценка. При пациентите, развили нова сериозна инфекция или сепсис, приложението на Simponi 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 със Simponi трябва внимателно да се обсъдят, преди да се назначи лечение със Simponi.

Туберкулоза

Има съобщения за развитие на туберкулоза при пациенти, получаващи Simponi. 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 със Simponi, всички пациенти трябва да бъдат изследвани както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулоза. Изследването 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 тест с туберкулин 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 Сигналната карта 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 със Simponi (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 от лечението със Simponi.

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

При пациенти, които имат няколко рискови фактори 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 със Simponi. Назначаването на туберкулостатично лечение, преди да се започне приложение на Simponi, 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 със Simponi, са възникнали случаи на активна туберкулоза по време на и след лечение за латентна туберкулоза. Пациентите, приемащи Simponi, 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 със Simponi 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 Simponi, 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 със Simponi. 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 със Simponi, трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция. Няма достатъчно данни за едновременно 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 със Simponi 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 най-различни злокачествени заболявания в т.ч. 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 Simponi фаза II и III при пациенти с RA, PsA и AS честотата на развитие на лимфом при пациентите, лекувани със Simponi, е по-висока от средната за общата популация. В постмаркетингови условия има съобщения за случаи на левкемия при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. 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 (hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL) в постмаркетинговия период (вж. точка 4.8). Този рядък тип Т-клетъчен лимфом е с много агресивен ход на заболяването и обикновено завършва фатално. Болшинството 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 със Simponi 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 II 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 със Simponi и тези от контролните групи.

Дисплазия/карцином на дебелото черво

Не е известно дали лечението с голimumаб 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 със Simponi, рисковете и ползите за отделните пациенти трябва внимателно да се преценят и да се обмисли дали да се продължи терапията.

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

В експлоративно 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 Simponi, се съобщава за меланом. При пациенти, лекувани с други TNF-блокиращи средства, се съобщава за Меркел-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 Simponi. В клинично изпитване на друг TNF-антагонист са наблюдавани влошаване на съществуваща застойна сърдечна недостатъчност и повишена смъртност в резултат на ЗСН. Simponi не е проучван при пациенти със ЗСН. Simponi 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 Simponi трябва да бъде прекратено (вж. точка 4.3).

Неврологични нежелани реакции

Приложението на TNF-антагонист, включително и Simponi, 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 със Simponi. Трябва да се обсъди прекратяване на лечението със Simponi, ако възникнат тези нарушения (вж. точка 4.8).

Операции

Опитът по отношение на безопасността на Simponi 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 със Simponi, 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 Simponi, 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 Simponi се развият симптоми, характерни за лупус-подобен синдром, и антителата срещу двойноверижната ДНК се позитивират, лечението със Simponi трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

Съществуват постмаркетингови съобщения за случаи на панцитопения, левкопения, неутропения, апластична анемия и тромбоцитопения при пациенти, получаващи TNF блокери. При клинични изпитвания със Simponi има редки съобщения за цитопении, включително панцитопения. 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 със Simponi.

Едновременно приложение на TNF-антагонисти и анакинра

Наблюдавани са сериозни инфекции и неутропения при клинични проучвания на едновременното приложение на анакинра и друг TNF блокер, етанерцепт, без съвместното им приложение да носи 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 Simponi и анакинра не се препоръчва.

Едновременно приложение на TNF-антагонисти и абатацепт

В клинични проучвания едновременното 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 Simponi и абатацепт не се препоръчва.

Едновременно приложение с други биологични лекарствени продукти

Няма достатъчно информация по отношение на едновременната употреба на Simponi с други биологични лекарствени продукти, използвани за лечение на същите заболявания, за които се използва Simponi. Едновременната употреба на Simponi 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 със Simponi, 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 едновременно със Simponi.

Алергични реакции

При постмаркетинговия опит са съобщени сериозни системни реакции на свръхчувствителност (включително анафилактична реакция) след приложение на Simponi. Някои от тези реакции са настъпили след първото приложение на Simponi. Ако се развие анафилактична или друга сериозна алергична реакция, приложението на Simponi 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 със Simponi, 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.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не са провеждани специфични проучвания на Simponi при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност. При пациенти с нарушена чернодробна функция Simponi трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Помощни вещества

Simponi съдържа сорбитол (E420). Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат Simponi.

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 взаимодействие.

Едновременно приложение с други биологични лекарствени продукти

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

Живи ваксини/терапевтични инфекциозни агенти

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

Терапевтични инфекциозни агенти не трябва да се прилагат едновременно със Simponi (вж. точка 4.4).

Метотрексат

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени 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

Няма достатъчно данни за употребата на голимумаб при бременни жени. Тъй като голимумаб инхибира TNF, приложението му по време на бременността може да засегне нормалния имуноен 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). Приложението на голимумаб при бременни жени не се препоръчва; 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, експонирани 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 човешкото мляко 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

Възможно е Simponi да оказва леко въздействие върху способността за шофиране и работа с машини. 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 и UC инфекция на горните дихателни пътища е била най-честата нежелана лекарствена реакция (НЛР), която се съобщава при 12,6% от пациентите, лекувани с голимумаб в сравнение с 10,7% при

контролните пациенти. Най-сериозните НЛР, съобщени за голимумаб, включват сериозни инфекции (включително сепсис, пневмония, ТВ, инвазивни гъбични и опортюнистични инфекции), демиелинизиращи нарушения, лимфом, реактивация на HBV, ЗСН, автоимунни процеси (лупус-подобен синдром) и хематологични реакции (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

НЛР, наблюдавани в клинични изпитвания и съобщени при постмаркетинговата употреба на голимумаб в света, са описани в Таблица 1. В рамките на системно-органните класове нежеланите лекарствени реакции 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).

Таблица 1
Табличен списък на НЛР

Инфекции и инфестации	Много чести:	Инфекция на горните дихателни пътища (назофарингит, фарингит, ларингит и ринит)
	Чести:	Бактериални инфекции (като целулит), вирусни инфекции (като грип и херпес), бронхит, синусит, повърхностни гъбични инфекции
	Нечести:	Септичен шок, сепсис, инфекция на долните дихателни пътища (като пневмония), опортюнистични инфекции (като инвазивни гъбични инфекции [хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза, пневмоцистоза], бактериална, атипична микобактериална и протозойна инфекция), абсцес, бактериален артрит
	Редки:	Реактивация на вируса на хепатит В, туберкулоза, пиелонефрит, инфекциозен бурсит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени	Нечести:	Неоплазми (като рак на кожата, сквамозноклетъчен карцином и меланоцитен невус)
	Редки:	Лимфом, левкемия, меланом
	С неизвестна честота:	Меркел-клетъчен карцином*, хепатолиенален Т-клетъчен лимфом*
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести:	Анемия
	Нечести:	Левкопения, тромбоцитопения, панцитопения
	С неизвестна честота:	Апластична анемия*
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 ендемична гуша)
Нарушения на метаболизма и храненето		

	Нечести:	Повишаване на нивата на кръвната захар, повишаване на нивата на липидите
Психични нарушения	Нечести:	Депресия, безсъние
Нарушения на нервната система	Чести: Нечести:	Замайване, главоболие Демиелинизиращи нарушения (централни или периферни), нарушено равновесие, дисгеузия, парестезия
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:	Застойна сърдечна недостатъчност (новопоявила се или влошаване на вече съществуваща), аритмия, исхемични коронарни нарушения
Съдови нарушения	Чести: Нечести:	Артериална хипертония Тромбоза (като дълбока венозна тромбоза или тромбоза на аортата), феномен на Raynaud, зачервяване на лицето
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести:	Астма и свързани с астмата симптоми (като хриптене и бронхиална хиперактивност), интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	Чести: Нечести:	Диспепсия, гастроинтестинална и абдоминална болка, гадене Констипация, възпалителни нарушения на червата (като гастрит и колит), гастроэзофагеален рефлукс, стоматит
Хепатобилиарни нарушения	Чести: Нечести:	Повишаване на аланин аминотрансферазата, повишаване на аспартат аминотрансферазата Холелитиаза, чернодробни нарушения
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: Нечести: Редки:	Пруритус, обрив Псориазис (новопоявил се или влошаване на вече съществуващ псориазис, палмарен/плантарен и пустулозен), уртикария, васкулит (кожен), алопеция, дерматит Ексфолиация на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Редки:	Лупус-подобен синдром
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести:	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)
Нечести:	Дискомфорт в областта на гръдния кош
Редки:	Забавено зарастване на рани
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Нечести:	Фрактури на костите

*: Наблюдавани при други TNF блокери, но не са наблюдавани при клинични проучвания с голимумаб.

Описание на избрани нежелани лекарствени 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: 60,9, 95% CI: 54,9, 67,3), в сравнение с 10,7% при контролните пациенти (честота на 100 човекогодина: 53,2; 95% CI: 44,4, 63,2). В контролирани и неконтролирани етапи на проучванията, с медиана на проследяване приблизително 2 години, честотата на инфекции на горните дихателни пътища на 100 човекогодина е била 41,6 случая; 95% CI: 40,1, 43,2 за лекуваните с голимумаб пациенти.

През контролирания период на основните изпитвания са наблюдавани инфекции при 22,8% от лекуваните с голимумаб пациенти (честота на 100 човекогодина: 130,4; 95% CI: 121,6, 139,7), в сравнение с 19,9% при контролните пациенти (честота на 100 човекогодина: 123,0; 95% CI: 109,4, 137,8). В контролирани и неконтролирани етапи на изпитванията, с медиана на проследяване приблизително 2 години, честотата на инфекции на 100 човекогодина е била 96,0 събития; 95% CI: 93,7, 98,4 за лекуваните с голимумаб пациенти.

През контролирания период на изпитванията за RA, PsA и AS са наблюдавани сериозни инфекции при 1,4% от лекуваните с голимумаб пациенти и 1,3% от пациентите в контролната група. Честотата на сериозните инфекции на 100 човекогодина при проследяване в контролирания период на изпитванията за RA, PsA и AS е била 7,4; 95% CI: 4,6, 11,1 за групата на голимумаб от 100 mg, 3,3; 95% CI 1,3, 6,9 за групата на голимумаб от 50 mg и 4,2; 95%CI: 1,8, 8,2 за плацебо групата. През контролирания период на изпитвания на индукционна терапия 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 приблизително 2 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 човекогодина е била 4,9; 95% CI: 4,3, 5,7, при пациентите, получавали 100 mg голимумаб и 3,1; 95% CI: 2,5, 3,9 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 приблизително 2 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 7 участници (1 в терапевтичните групи на 50 mg голимумаб и 6 в терапевтичните групи на 100 mg голимумаб), с честота (95% CI) на 100 човекогодина за периода на проследяване при 0,04 (0,00, 0,23) и 0,15 (0,05, 0,32) случая, съответно при голимумаб 50 mg и 100 mg, и 0,00 (0,00, 0,69) 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 2-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 2-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 приблизително 2 години, немеланомен рак на кожата е диагностициран при 5 от участниците, приемали плацебо, 8 от приемалите голимумаб 50 mg и 17 от приемалите голимумаб 100 mg при честота (95% CI) на 100 човекогодина за периода на проследяване 0,39 (0,26, 0,58) общо при голимумаб и 1,03 (0,33, 2,40) при плацебо.

По време на контролирания и неконтролирания период на основните изпитвания, с медиана на проследяване приблизително 2 години, злокачествени заболявания с изключение на немеланомен кожен рак и лимфом са диагностицирани при 3-ма участници, приемали плацебо, 17 от приемалите голимумаб 50 mg и 17 от приемалите голимумаб 100 mg при честота (95% CI) на 100 човекогодина за периода на проследяване 0,53 (0,37, 0,73) общо за голимумаб и 0,61 (0,13, 1,80) за плацебо (вж. точка 4.4).

Съобщения от клинични изпитвания за лечение на астма

В експлоративно 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) има 8 съобщения за 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 човекогодина проследяване на 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 плацебо-участниците честотата на поява (95% CI) на тези злокачествени заболявания на 100 човекогодина е била 0,00 (0,00, 2,94). Значимостта на тези резултати не е известна.

Неврологични нежелани реакции

В контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания, с медиана на проследяване приблизително 2 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 изпитването за лечение на AS при повече пациенти, лекувани с голимумаб, се е появило леко повишаване на АЛАТ (25,6%), отколкото при контролните пациенти (3,9%). По време на контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания за лечение на RA и PsA, с медиана на проследяване приблизително 3 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. При пациентите с AS честотата на леките повишавания на АЛАТ е по-висока при пациентите, лекувани с голимумаб, отколкото при контролните пациенти. В контролирания период на основните изпитвания на индукционна терапия 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 1 година, честотата на леките повишения на АЛАТ е 17,4% 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 3 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. В контролирания период на основни изпитвания на индукционна терапия 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 1 година, честотата на повишенията на АЛАТ ≥ 5 x ULN е 0,7% при пациенти, приемащи голимумаб по време на етапа на поддържаща терапия от проучването при UC.

В основни изпитвания за лечение на RA, PsA и AS, един пациент 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 5,1% 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 III за лечение на RA, PsA, AS, 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 нечесто.

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, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

В клинично проучване еднократни дози до 10 mg/kg са инжектирани интравенозно без прояви на токсичност, ограничаваша 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 гранулоцитно-макрофагеален колония-стимулиращ 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 съдово-ендотелния 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 \geq 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, 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.

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.

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.

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.

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. Ключовите резултати при доза Simponi 50 mg 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 запазили до седмица 104.

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 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. В тези проучвания на седмица 24, Simponi показва клинично и статистически значимо подобрение на показателите на HAQ 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 се е задържало до седмица 104.

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. 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 (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 предшествващо 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.

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^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 едновременно 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.

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, 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 отговорите се запазват през седмица 104.

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 + SD резултата е 0,27+1,3 в плацебо групата, в сравнение с - 0,16 + 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.

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.

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

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. Трайни резултати са наблюдавани при пациенти с ASAS 20 отговор на седмица 14 независимо от употребата на DMARD (MTX, сулфасалазин и/или хидроксихлороквин), състояние на антигена HLA-B27 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.

Улцерозен колит

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

Проучването за индукционна терапия (PURSUIT-Индукция) оценява пациентите с умерен до тежък активен улцерозен колит (Маю скор 6 до 12; ендоскопски скор ≥ 2), които са имали незадоволителен отговор или непоносимост към стандартни терапии, или са били кортикостероид-зависими. В етапа на проучването за установяване на дозата, 761 пациенти са били рандомизирани да получат или 400 mg Simponi sc на седмица 0 и 200 mg на седмица 2, 200 mg Simponi sc на седмица 0 и 100 mg на седмица 2, или плацебо sc на седмица 0 и 2. Разрешен е съпътстващ прием на постоянни дози перорални аminosалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулатори. Оценен е ефектът на Simponi през седмица 6 в това проучване.

Резултатите от проучване за поддържаща терапия (PURSUIT-Поддържане) се основават на оценката на 456 пациенти, които са постигнали клиничен отговор от предшестваща индукционна терапия със Simponi. Пациентите са рандомизирани да получат Simponi 50 mg, Simponi 100 mg или плацебо, приложени подкожно на всеки 4 седмици. Разрешени са били съпътстващи постоянни дози перорални аminosалицилати и/или имуномодулатори. Дозите на кортикостероидите е трябвало да се намалят постепенно при започване на проучването за поддържаща терапия. Оценен е ефектът на Simponi през седмица 54 в това проучване.

Таблица 6
Основни резултати за клинична ефикасност от PURSUIT - Индукция и PURSUIT - Поддържане

PURSUIT-Индукция			
	Плацебо N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253	
Процент пациенти			
Пациенти в клиничен отговор на седмица 6 ^a	30%	51%**	
Пациенти в клинична ремисия на седмица 6 ^b	6%	18%**	
Пациенти с лигавично оздравяване 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 скората 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 индукционна терапия на Simponi.

^e Пациентите са оценени за активност на 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 лигавично оздравяване (пациенти с лигавично оздравяване 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 с плацебо (27%).

Сред 54% от пациентите (247/456), които са приемали съпътстващи кортикостероиди при започване на PURSUIT-Поддържане, пациентите, които са поддържали клиничен отговор до седмица 54 и не са приемали съпътстващи кортикостероиди на седмица 54, са повече в групата с доза 50 mg (38%, 30/78) и групата с доза 100 mg (30%, 25/82), в сравнение с групата с плацебо (21%, 18/87). Броят на пациентите, които са спрели кортикостероидите на седмица 54, е по-голям в групата с доза 50 mg (41%, 32/78) и групата с доза 100 mg (33%, 27/82), в сравнение с групата с плацебо (22%, 19/87).

На седмица 6, Simponi значимо подобрява качеството на живот, измерено с промяната от изходно ниво в специфично за болестта измерване, IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire, въпросник за възпалителна болест на червата). Сред пациентите, приемали поддържащо лечение със Simponi, подобрението в качеството на живот, измерено чрез IBDQ, е поддържано на седмица 54.

Имуногенност

В проучванията фаза III за лечение на RA, PsA и AS до седмица 52 при 5% (105/2 115) 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 показания са наблюдавани сходни стойности. Едновременният 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% [41/1 262] и 8% [64/853]).

Наличието на антитела срещу голимумаб може да повиши риска от реакции на мястото на инжектиране (вж. точка 4.4). 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

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Simponi във всички подгрупи на педиатричната популация при анкилозиращ спондилит и ревматоиден артрит (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Simponi в една или повече подгрупи на педиатричната популация при ювенилен идиопатичен артрит, псориазис и улцерозен колит (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

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 едновременна употреба с MTX, лечението с 50 mg голимумаб подкожно на всеки 4 седмици води до средни (\pm стандартни отклонения) най-ниски серумни концентрации при 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.

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 при стационарно състояние от тези, лекувани едновременно с голимумаб и MTX. При ограничен брой пациенти с RA, лекувани с голимумаб, прилаган подкожно за период от 6 месеца, едновременната употреба на MTX намалява клирънса на голимумаб с приблизително 36%. Все пак, популационният фармакокинетичен анализ показва че, едновременната 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 е показала 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 при 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 общите репродуктивни функции 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, оказан върху мъжките или върху женските мишки. При проучване за токсичност по отношение на растежа и развитието при мишки, след приложение на еднакво аналогично антитяло, както и при проучване на голимумаб при явански макак няма данни за майчина токсичност, ембриотоксичност или тератогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сорбитол (E420)

L-хистидин

L-хистидин монохидрохлорид монохидрат

Полисорбат 80

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

1 година

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.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

1 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (1,0 ml стъкло тип I) с фиксирана игла (стоманена) и капаче на иглата (гумено, съдържащо латекс) в предварително напълнена писалка. Simroni се доставя в опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена писалка и 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

Simroni се доставя като предварително напълнена писалка за еднократна употреба, наречена SmartJect. Във всяка опаковка Simroni има инструкции за употреба, в които подробно е описано как се използва писалката. След изваждане на предварително напълнената писалка от хладилника, преди инжектирането на Simroni 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. Simroni не трябва да се използва, ако разтворът е с променен цвят, мътен или съдържащ видими чужди частици.

Подробни указания за подготовянето и приложението на Simroni в 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 Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Нидерландия

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://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.

Помощно вещество с известно действие:

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (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.

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 антиревматоидни средства (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.

Анкилозиращ спондилит (AS)

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

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

Дозировка

Ревматоиден артрит

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

Simponi трябва да се прилага едновременно с MTX.

Псориаатичен артрит

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

Анкилозиращ спондилит

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

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

При пациенти с RA, PsA или AS 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 лекарствени 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, а след това - 50 mg 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.

Старческа възраст (≥ 65 години)

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

Бъбречно и чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Simponi при пациенти под 18-годишна възраст все още не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение

За подкожно приложение. След съответно обучение в техниката на подкожно инжектиране, пациентите могат сами да инжектират Simponi, ако техният лекар прецени за подходящо, с последващо медицинско наблюдение, ако е необходимо. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да инжектират цялото 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.

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

Инфекции

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

Simponi не трябва да се прилага при пациенти с клинично значима активна инфекция. Когато се обсъжда приложението на Simponi 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 инжектиране и да ги избягват.

Пациентите, приемащи TNF блокери, са по-податливи към развитие на тежки инфекции. При пациенти, лекувани със Simponi, има съобщения 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 със Simponi, трябва да бъдат внимателно проследявани и да бъдат подложени на цялостна диагностична оценка. При пациентите, развили нова сериозна инфекция или сепсис, приложението на Simponi 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 със Simponi трябва внимателно да се обсъдят, преди да се назначи лечение със Simponi.

Туберкулоза

Има съобщения за развитие на туберкулоза при пациенти, получаващи Simponi. 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 със Simponi, всички пациенти трябва да бъдат изследвани както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулоза. Изследването 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 тест с туберкулин 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 Сигналната карта 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 със Simponi (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 от лечението със Simponi.

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

При пациенти, които имат няколко рискови фактори 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 със Simponi. Назначаването на туберкулостатично лечение, преди да се започне приложение на Simponi, 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 със Simponi, са възникнали случаи на активна туберкулоза по време на и след лечение за латентна туберкулоза. Пациентите, приемащи Simponi, 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 със Simponi 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 Simponi, 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 със Simponi. 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 със Simponi, трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция. Няма достатъчно данни за едновременно 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 със Simponi 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 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 най-различни злокачествени заболявания в т.ч. 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 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 Simponi фаза II и III при пациенти с RA, PsA и AS честотата на развитие на лимфом при пациентите, лекувани със Simponi, е по-висока от средната за общата популация. В постмаркетингови условия има съобщения за случаи на левкемия при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. 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 (hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL) в постмаркетинговия период (вж. точка 4.8). Този рядък тип Т-клетъчен лимфом е с много агресивен ход на заболяването и обикновено завършва фатално. Болшинството 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 със Simponi 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 II 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 със Simponi и тези от контролните групи.

Дисплазия/карцином на дебелото черво

Не е известно дали лечението с голimumаб 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 със Simponi, рисковете и ползите за отделните пациенти трябва внимателно да се преценят и да се обмисли дали да се продължи терапията.

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

В експлоративно 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 Simponi, се съобщава за меланом. При пациенти, лекувани с други TNF-блокиращи средства, се съобщава за Меркел-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 Simponi. В клинично изпитване на друг TNF-антагонист са наблюдавани влошаване на съществуваща застойна сърдечна недостатъчност и повишена смъртност в резултат на ЗСН. Simponi не е проучван при пациенти със ЗСН. Simponi 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 Simponi трябва да бъде прекратено (вж. точка 4.3).

Неврологични нежелани реакции

Приложението на TNF-антагонист, включително и Simponi, 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 със Simponi. Трябва да се обсъди прекратяване на лечението със Simponi, ако възникнат тези нарушения (вж. точка 4.8).

Операции

Опитът по отношение на безопасността на Simponi 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 със Simponi, 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 Simponi, 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 Simponi се развият симптоми, характерни за лупус-подобен синдром, и антителата срещу двойноверижната ДНК се позитивират, лечението със Simponi трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

Съществуват постмаркетингови съобщения за случаи на панцитопения, левкопения, неутропения, апластична анемия и тромбоцитопения при пациенти, получаващи TNF блокери. При клинични изпитвания със Simponi има редки съобщения за цитопении, включително панцитопения. 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 със Simponi.

Едновременно приложение на TNF-антагонисти и анакинра

Наблюдавани са сериозни инфекции и неутропения при клинични проучвания на едновременното приложение на анакинра и друг TNF блокер, етанерцепт, без съвместното им приложение да носи 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 Simponi и анакинра не се препоръчва.

Едновременно приложение на TNF-антагонисти и абатацепт

В клинични проучвания едновременното 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 Simponi и абатацепт не се препоръчва.

Едновременно приложение с други биологични лекарствени продукти

Няма достатъчно информация по отношение на едновременната употреба на Simponi с други биологични лекарствени продукти, използвани за лечение на същите заболявания, за които се използва Simponi. Едновременната употреба на Simponi 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 със Simponi, 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 едновременно със Simponi.

Алергични реакции

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

Свръхчувствителност към латекс

Капачето на иглата в 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 и AS 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 със Simponi, 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.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не са провеждани специфични проучвания на Simponi при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност. При пациенти с нарушена чернодробна функция Simponi трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Помощни вещества

Simponi съдържа сорбитол (E420). Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат Simponi.

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 взаимодействие.

Едновременно приложение с други биологични лекарствени продукти

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

Живи ваксини/терапевтични инфекциозни агенти

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

Терапевтични инфекциозни агенти не трябва да се прилагат едновременно със Simponi (вж. точка 4.4).

Метотрексат

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени 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

Няма достатъчно данни за употребата на голимумаб при бременни жени. Тъй като голимумаб инхибира TNF, приложението му по време на бременността може да засегне нормалния имуноен 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). Приложението на голимумаб при бременни жени не се препоръчва; 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 бременност/стта, 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, експонирани 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 човешкото мляко 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

Възможно е Simponi да оказва леко въздействие върху способността за шофиране и работа с машини. 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 и UC инфекция на горните дихателни пътища е била най-честата нежелана лекарствена реакция (НЛР), която се съобщава при 12,6% от пациентите, лекувани с голимумаб в сравнение с 10,7% при

контролните пациенти. Най-сериозните НЛР, съобщени за голимумаб, включват сериозни инфекции (включително сепсис, пневмония, ТВ, инвазивни гъбични и опортюнистични инфекции), димелинизиращи нарушения, лимфом, реактивация на HBV, ЗСН, автоимунни процеси (лупус-подобен синдром) и хематологични реакции (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

НЛР, наблюдавани в клинични изпитвания и съобщени при постмаркетинговата употреба на голимумаб в света, са описани в Таблица 1. В рамките на системно-органните класове нежеланите лекарствени реакции 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).

Таблица 1
Табличен списък на НЛР

Инфекции и инфестации	Много чести:	Инфекция на горните дихателни пътища (назофарингит, фарингит, ларингит и ринит)
	Чести:	Бактериални инфекции (като целулит), вирусни инфекции (като грип и херпес), бронхит, синусит, повърхностни гъбични инфекции
	Нечести:	Септичен шок, сепсис, инфекция на долните дихателни пътища (като пневмония), опортюнистични инфекции (като инвазивни гъбични инфекции [хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза, пневмоцистоза], бактериална, атипична микобактериална и протозойна инфекция), абсцес, бактериален артрит
	Редки:	Реактивация на вируса на хепатит В, туберкулоза, пиелонефрит, инфекциозен бурсит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени	Нечести:	Неоплазми (като рак на кожата, сквамозноклетъчен карцином и меланоцитен невус)
	Редки:	Лимфом, левкемия, меланом
	С неизвестна честота:	Меркел-клетъчен карцином*, хепатолиенален Т-клетъчен лимфом*
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести:	Анемия
	Нечести:	Левкопения, тромбоцитопения, панцитопения
	С неизвестна честота:	Апластична анемия*
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 ендемична гуша)
Нарушения на метаболизма и храненето		

	Нечести:	Повишаване на нивата на кръвната захар, повишаване на нивата на липидите
Психични нарушения	Нечести:	Депресия, безсъние
Нарушения на нервната система	Чести: Нечести:	Замайване, главоболие Демиелинизиращи нарушения (централни или периферни), нарушено равновесие, дисгеузия, парестезия
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:	Застойна сърдечна недостатъчност (новопоявила се или влошаване на вече съществуваща), аритмия, исхемични коронарни нарушения
Съдови нарушения	Чести: Нечести:	Артериална хипертония Тромбоза (като дълбока венозна тромбоза или тромбоза на аортата), феномен на Raynaud, зачервяване на лицето
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести:	Астма и свързани с астмата симптоми (като хриптене и бронхиална хиперактивност), интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	Чести: Нечести:	Диспепсия, гастроинтестинална и абдоминална болка, гадене Констипация, възпалителни нарушения на червата (като гастрит и колит), гастроэзофагеален рефлукс, стоматит
Хепатобилиарни нарушения	Чести: Нечести:	Повишаване на аланин аминотрансферазата, повишаване на аспартат аминотрансферазата Холелитиаза, чернодробни нарушения
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: Нечести: Редки:	Пруритус, обрив Псориазис (новопоявил се или влошаване на вече съществуващ псориазис, палмарен/плантарен и пустулозен), уртикария, васкулит (кожен), алопеция, дерматит Ексфолиация на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Редки:	Лупус-подобен синдром
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести:	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)
Нечести:	Дискомфорт в областта на гръдния кош
Редки:	Забавено зарастване на рани
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Нечести:	Фрактури на костите

*: Наблюдавани при други TNF блокери, но не са наблюдавани при клинични проучвания с голимумаб.

Описание на избрани нежелани лекарствени 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: 60,9, 95% CI: 54,9, 67,3), в сравнение с 10,7% при контролните пациенти (честота на 100 човекогодина: 53,2; 95% CI: 44,4, 63,2). В контролирани и неконтролирани етапи на проучванията, с медиана на проследяване приблизително 2 години, честотата на инфекции на горните дихателни пътища на 100 човекогодина е била 41,6 случая; 95% CI: 40,1, 43,2 за лекуваните с голимумаб пациенти.

През контролирания период на основните изпитвания са наблюдавани инфекции при 22,8% от лекуваните с голимумаб пациенти (честота на 100 човекогодина: 130,4; 95% CI: 121,6, 139,7), в сравнение с 19,9% при контролните пациенти (честота на 100 човекогодина: 123,0; 95% CI: 109,4, 137,8). В контролирани и неконтролирани етапи на изпитванията, с медиана на проследяване приблизително 2 години, честотата на инфекции на 100 човекогодина е била 96,0 събития; 95% CI: 93,7, 98,4 за лекуваните с голимумаб пациенти.

През контролирания период на изпитванията за RA, PsA и AS са наблюдавани сериозни инфекции при 1,4% от лекуваните с голимумаб пациенти и 1,3% от пациентите в контролната група. Честотата на сериозните инфекции на 100 човекогодина при проследяване в контролирания период на изпитванията за RA, PsA и AS е била 7,4; 95% CI: 4,6, 11,1 за групата на голимумаб от 100 mg, 3,3; 95% CI 1,3, 6,9 за групата на голимумаб от 50 mg и 4,2; 95%CI: 1,8, 8,2 за плацебо групата. През контролирания период на изпитвания на индукционна терапия 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 приблизително 2 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 човекогодина е била 4,9; 95% CI: 4,3, 5,7, при пациентите, получавали 100 mg голимумаб и 3,1; 95% CI: 2,5, 3,9 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 приблизително

2 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 7 участници (1 в терапевтичните групи на 50 mg голимумаб и 6 в терапевтичните групи на 100 mg голимумаб), с честота (95% CI) на 100 човекогодина за периода на проследяване при 0,04 (0,00, 0,23) и 0,15 (0,05, 0,32) случая, съответно при голимумаб 50 mg и 100 mg, и 0,00 (0,00, 0,69) 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 2-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 2-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 приблизително 2 години, немеланомен рак на кожата е диагностициран при 5 от участниците, приемали плацебо, 8 от приемалите голимумаб 50 mg и 17 от приемалите голимумаб 100 mg при честота (95% CI) на 100 човекогодина за периода на проследяване 0,39 (0,26, 0,58) общо при голимумаб и 1,03 (0,33, 2,40) при плацебо.

По време на контролирания и неконтролирания период на основните изпитвания с медиана на проследяване приблизително 2 години, злокачествени заболявания с изключение на немеланомен кожен рак и лимфом са диагностицирани при 3-ма участници, приемали плацебо, 17 от приемалите голимумаб 50 mg и 17 от приемалите голимумаб 100 mg при честота (95% CI) на 100 човекогодина за периода на проследяване 0,53 (0,37, 0,73) общо за голимумаб и 0,61 (0,13, 1,80) за плацебо (вж. точка 4.4).

Съобщения от клинични изпитвания за лечение на астма

В експлоративно 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) има 8 съобщения за 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 човекогодина проследяване на 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 плацебо-участниците честотата на поява (95% CI) на тези злокачествени заболявания на 100 човекогодина е била 0,00 (0,00, 2,94). Значимостта на тези резултати не е известна.

Неврологични нежелани реакции

В контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания, с медиана на проследяване приблизително 2 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 изпитването за лечение на AS при повече пациенти, лекувани с голимумаб, се е появило леко повишаване на АЛАТ (25,6%), отколкото при контролните пациенти (3,9%). По време на контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания за лечение на RA и PsA с медиана на проследяване приблизително 3 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. При пациентите с AS честотата на леките повишавания на АЛАТ е по-висока при пациентите, лекувани с голимумаб, отколкото при контролните пациенти. В контролирания период на основните изпитвания на индукционна терапия 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 1 година, честотата на леките повишения на АЛАТ е 17,4% 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 3 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. В контролирания период на основни изпитвания на индукционна терапия 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 1 година, честотата на повишенията на АЛАТ ≥ 5 x ULN е 0,7% при пациенти, приемащи голимумаб по време на етапа на поддържаща терапия от проучването при UC.

В основни изпитвания за лечение на RA, PsA и AS, един пациент 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 5,1% 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 III за лечение на RA, PsA, AS, 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 нечесто.

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, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

В клинично проучване еднократни 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 E-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 гранулоцитно-макрофагеален колония-стимулиращ фактор (GM-CSF).

В сравнение с групите на плацебо е наблюдавано и подобрение по отношение на стойностите на C-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 съдово-ендотелния 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 точки 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, 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.

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.

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.

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.

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. Ключовите резултати при доза Simponi 50 mg 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.

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 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. В тези проучвания на седмица 24, Simponi показва клинично и статистически значимо подобрене на показателите на HAQ 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 се е задържало до седмица 104.

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. 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

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 псориазичен 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 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.

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^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 едновременно 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.

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 псориаатичния артрит (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, 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 отговорите се запазват през седмица 104.

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 + SD резултата е 0,27+1,3 в плацебо групата, в сравнение с - 0,16 + 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.

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.

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

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. Трайни резултати са наблюдавани при пациенти с ASAS 20 отговор на седмица 14 независимо от употребата на DMARD (MTX, сулфасалазин и/или хидроксихлороквин), състояние на антигена HLA-B27 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.

Улцерозен колит

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

Проучването за индукционна терапия (PURSUIT-Индукция) оценява пациентите с умерен до тежък активен улцерозен колит (Mayo скор 6 до 12; ендоскопски скор ≥ 2), които са имали незадоволителен отговор или непоносимост към стандартни терапии, или са били кортикостероид-зависими. В етапа на проучването за установяване на дозата, 761 пациенти са били рандомизирани да получат или 400 mg Simponi sc на седмица 0 и 200 mg на седмица 2, 200 mg Simponi sc на седмица 0 и 100 mg на седмица 2, или плацебо sc на седмица 0 и 2. Разрешен е съпътстващ прием на постоянни дози перорални аminosалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулатори. Оценен е ефектът на Simponi през седмица 6 в това проучване.

Резултатите от проучване за поддържаща терапия (PURSUIT-Поддържане) се основават на оценката на 456 пациенти, които са постигнали клиничен отговор от предшестваща индукционна терапия със Simponi. Пациентите са рандомизирани да получат Simponi 50 mg, Simponi 100 mg или плацебо, приложени подкожно на всеки 4 седмици. Разрешени са били съпътстващи постоянни дози перорални аminosалицилати и/или имуномодулатори. Дозите на кортикостероидите е трябвало да се намалят постепенно при започване на проучването за поддържаща терапия. Оценен е ефектът на Simponi през седмица 54 в това проучване.

Таблица 6
Основни резултати за клинична ефикасност от PURSUIT - Индукция и PURSUIT - Поддържане

PURSUIT-Индукция		
	Плацебо N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253
Процент пациенти		
Пациенти в клиничен отговор на седмица 6 ^a	30%	51%**
Пациенти в клинична ремисия на седмица 6 ^b	6%	18%**
Пациенти с лигавично оздравяване 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 индукционна терапия на Simponi.

^e Пациентите са оценени за активност на 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 лигавично оздравяване (пациенти с лигавично оздравяване 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 с плацебо (27%).

Сред 54% от пациентите (247/456), които са приемали съпътстващи кортикостероиди при започване на PURSUIT-Поддържане, пациентите, които са поддържали клиничен отговор до седмица 54 и не са приемали съпътстващи кортикостероиди на седмица 54, са повече в групата с доза 50 mg (38%, 30/78) и групата с доза 100 mg (30%, 25/82), в сравнение с групата с плацебо (21%, 18/87). Броят на пациентите, които са спрели кортикостероидите на седмица 54, е по-голям в групата с доза 50 mg (41%, 32/78) и групата с доза 100 mg (33%, 27/82), в сравнение с групата с плацебо (22%, 19/87).

На седмица 6, Simponi значимо подобрява качеството на живот, измерено с промяната от изходно ниво в специфично за болестта измерване, IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire, въпросник за възпалителна болест на червата). Сред пациентите, приемали поддържащо лечение със Simponi, подобриеното в качеството на живот, измерено чрез IBDQ, е поддържано на седмица 54.

Имуногенност

В проучванията фаза III за лечение на RA, PsA и AS до седмица 52 при 5% (105/2 115) 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. Едновременният 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% [41/1 262] и 8% [64/853]).

Наличието на антитела срещу голимумаб може да повиши риска от реакции на мястото на инжектиране (вж. точка 4.4). 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 развитието на антитела с тези на други продукти е неуместно.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Simponi във всички подгрупи на педиатричната популация при анкилозиращ спондилит и ревматоиден артрит (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Simponi в една или повече подгрупи на педиатричната популация при ювенилен идиопатичен артрит, псориазичен артрит и улцерозен колит (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

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 едновременна употреба с MTX, лечението с 50 mg голимумаб подкожно на всеки 4 седмици води до средни (\pm стандартни отклонения) най-ниски серумни концентрации при 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.

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 при стационарно състояние от тези, лекувани едновременно с голимумаб и MTX. При ограничен брой пациенти с RA, лекувани с голимумаб, прилаган подкожно за период от 6 месеца, едновременната употреба на MTX намалява клирънса на голимумаб с приблизително 36%. Все пак, популационният

фармакокинетичен анализ показва че, едновременната 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 е показала 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 при 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 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 общите репродуктивни функции 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, оказан върху мъжките или върху женските мишки. При проучване за токсичност по отношение на растежа и развитието при мишки, след приложение на еднакво аналогично антитяло, както и при проучване на голимумаб при явански макак няма данни за майчина токсичност, ембриотоксичност или тератогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сорбитол (E420)

L-хистидин

L-хистидин монохидрохлорид монохидрат

Полисорбат 80

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

1 година

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.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

1 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (1,0 ml стъкло тип I) с фиксирана игла (стоманена) и капаче на иглата (гумено, съдържащо латекс) в предварително напълнена спринцовка. Simroni се доставя в опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена спринцовка и 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

Simroni се доставя като предварително напълнена спринцовка. Във всяка опаковка Simroni има инструкции за употреба, в които подробно е описано как се използва спринцовката. След изваждане на предварително напълнената спринцовка от хладилника, преди инжектирането на Simroni 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. Simroni не трябва да се използва, ако разтворът е с променен цвят, мътен или съдържащ видими чужди частици.

Подробни указания за подготовянето и приложението на Simroni в 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 Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Нидерландия

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://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

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**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР 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 при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР 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 минимизиране на риска).

Ако подаването на актуализиран периодичен доклад за безопасност и актуализиран ПУР съвпадне, те може да се подадат едновременно.

- **Допълнителни мерки за минимизиране на риска**

Преди да пусне продукта на пазара, Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да се увери, че всички лекари, които се очаква да предписват/използват Simponi, ще получат информационен пакет за лекаря, който съдържа следното:

- Кратка характеристика на продукта
- Информация за лекаря
- Сигнална карта на пациента

Информацията за лекаря трябва да съдържа следните основни елементи:

- Рискът от сериозни инфекции, включително опортюнистични бактериални, вирусни и гъбични инфекции при пациенти, лекувани със Simponi,
- Необходимостта да се правят изследвания на пациентите за активна и латентна туберкулоза преди започване на лечението, включително използване на подходящи скринингови тестове,
- Противопоказанието за приложение на Simponi при пациенти с анамнеза за умерена до тежка сърдечна недостатъчност (клас III/IV по NYHA) и потенциалния риск от влошаване на застойна сърдечна недостатъчност при употреба на Simponi,
- Рискът от остри реакции, свързани с инжектирането и забавени сериозни системни реакции на свръхчувствителност, необходимостта от инструктиране на пациентите за техниките на прилагане и указания за медицинските специалисти за съобщаване на грешки при приложение,
- Препоръката за периодични прегледи на кожата, особено при пациенти с рискови фактори за рак на кожата.
- Ролята и приложението на сигналната карта на пациента.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, 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), L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции.

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 да поседи 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 Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/546/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Simponi 50 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 1 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА В МЕЖДИННА ОПАКОВКА/ЧАСТ ОТ ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА НЯКОЛКО ОПАКОВКИ (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), L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (SmartJect)

1 предварително напълнена писалка

Частите от опаковката не могат да се продават поотделно.

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 да поседи 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 Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/546/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Simponi 50 mg

ДАНИИ, 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), L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат,
полисорбат 80, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (SmartJect)

Групова опаковка: 3 опаковки, всяка съдържаща по 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 да поседи 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 Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Нидерландия

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

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Simponi 50 mg

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

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

**ДАНИИ, 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), L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции.

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 да поседи 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 Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/546/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Simponi 50 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 1 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В МЕЖДИННА ОПАКОВКА/ЧАСТ ОТ ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА НЯКОЛКО ОПАКОВКИ (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), L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка

Частите от опаковката не могат да се продават поотделно.

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 да поседи 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 Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/546/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Simponi 50 mg

ДАНИИ, 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), L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Групова паковка: 3 опаковки, всяка съдържаща по 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 да поседи 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 Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Нидерландия

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

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Simponi 50 mg

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 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), L-хистидин, L-хистидин монохлорид монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции.

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:

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 Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/546/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Simponi 100 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 1 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА В МЕЖДИННА ОПАКОВКА/ЧАСТ ОТ ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА НЯКОЛКО ОПАКОВКИ (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), L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (SmartJect)

1 предварително напълнена писалка

Частите от опаковката не могат да се продават поотделно.

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 Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 СВ Leiden
Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/546/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Simponi 100 mg

ДАНИИ, 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), L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (SmartJect)

Групова опаковка: 3 опаковки, всяка съдържаща по 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:

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 Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Нидерландия

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

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Simponi 100 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

В КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

Преди да започнете да използвате Simroni:

- 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

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

ДАНИИ, 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), L-хистидин, L-хистидин монохлорид монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции.

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:

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 Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Нидерландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/546/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Simponi 100 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С 1 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В МЕЖДИННА ОПАКОВКА/ЧАСТ ОТ ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА НЯКОЛКО ОПАКОВКИ (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), L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
1 предварително напълнена спринцовка
Частите от опаковката не могат да се продават поотделно.

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 ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/546/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Simponi 100 mg

ДАНИИ, 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), L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Групова паковка: 3 опаковки, всяка съдържаща по 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:

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 Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Нидерландия

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

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Simponi 100 mg

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 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

Simroni Сигнална карта на пациента

Тази сигнална карта съдържа важна информация за безопасност, която трябва да Ви е известна преди започване на лечение и по време на лечението със Simroni.

Покажете тази карта на всеки лекар, който участва във Вашето лечение.

1. Инфекции

По време на лечението със Simroni 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 Simroni

- Уведомете Вашия лекар, ако имате инфекция. Не трябва да се лекувате със Simroni, 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 _____ Дата _____
Изследване _____ Дата _____
- Уведомете Вашия лекар, ако знаете или се съмнявате, че сте носител на вируса на хепатит В.

1.2. По време на лечението със Simroni и след това

- Незабавно потърсете медицинска помощ, ако развиете симптоми на инфекция – като треска, умора, кашлица (упорита), задух, грипopodobни симптоми, загуба на тегло, нощни изпотявания, диария, кожни рани, проблеми със зъбите или парене при уриниране.

2. Сърдечна недостатъчност

2.1. Преди лечението със Simroni

- Уведомете Вашия лекар, ако имате сърдечна недостатъчност. Не трябва да се лекувате със Simroni, ако имате умерено тежка до тежка сърдечна недостатъчност.

2.2. По време на лечението със Simroni и след това

- Незабавно потърсете медицинска помощ, ако развиете симптоми на сърдечна недостатъчност (напр. задух или подуване на краката).

3. Дати на приложението на Simroni

Първо приложение: _____

Последващи приложения: _____

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 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 лекарствени 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 Сигнална 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 активна съставка, наречена голимумаб.

Simponi принадлежи към група лекарства, наречени „инхибитори на TNF“. То се използва при възрастни хора за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Ревматоиден артрит
- Псориатичен артрит
- Анкилозиращ спондилит
- 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

Анкилозиращият спондилит е възпалително заболяване на гръбначния стълб. Ако имате анкилозиращ спондилит, 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 (ТВ) или друга тежка инфекция.
- ако имате умерено тежка или тежка сърдечна недостатъчност.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените се отнася за Вас, обърнете се към 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 треска, 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 (ТВ)

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако по време на лечението или след него развиете симптоми на ТВ. Симптомите на ТВ включват упорита кашлица, загуба на тегло, умора, треска или нощни изпотявания.

- Рядко са докладвани случаи на ТВ при пациенти, лекувани със Simponi, включително при пациенти, които са приемали лекарства за ТВ. Вашият лекар ще Ви назначи изследвания, за да провери дали имате ТВ, като ще запише резултатите от тях във Вашата Сигнална карта на пациента.
- Много е важно да уведомите Вашия лекар, ако някога сте боледували от ТВ или сте били в близък контакт с болен или боледувал от ТВ.

- Ако Вашият лекар прецени, че сте изложени на повишен риск от развитие на ТВ, преди да започнете да използвате Simponi, може да бъдете лекувани с лекарства за ТВ.

Вирусът на хепатит В (HBV)

- Уведомете Вашия лекар, ако сте носители на HBV или ако имате, или сте имали HBV, преди да започнете лечение със Simponi.
- Уведомете Вашия лекар, ако смятате, че сте застрашени от заразяване с HBV.
- Вашият лекар ще Ви изследва за HBV.
- При пациенти, които са носители на HBV, 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 за 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 имали фатален изход.
- В редки случаи при пациенти, приемащи други TNF-блокери, е наблюдаван особен и тежък тип лимфом, наречен хепатолиенален Т-клетъчен лимфом. Болшинството 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 пушешите много 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 в състоянието 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.
- 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 диагностицирано демиелинизиращо нарушение 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 Сигнална 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 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 развиете треска, която не отминава, лесно Ви се появяват кръвонасядания или кървите, 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, обърнете се към 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 вливане на BCG, използвано 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 и юноши

Не се препоръчва употребата на Simponi при деца и юноши (под 18 години), тъй като не е проучван в тази възрастова 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, псориатичен артрит или анкилозираш спондилит.
- 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, обърнете се към 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. Ефектите на това лекарство при бременни жени не са известни. Не се препоръчва употребата на Simponi при бременни жени. 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.
- сте (потенциална) кърмачка. 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 други медицински специалисти за своето лечение със Simponi, преди Вашето бебе да бъде ваксинирано (за повече информация вижте точката 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 може да окаже слабо влияние върху способността Ви да шофирате и да използвате инструменти или машини. След приложение на Simponi може да се появи замаяване. Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини.

Simponi съдържа латекс и сорбитол

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

Simponi съдържа сорбитол (E420). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете този препарат.

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.

В каква доза се прилага Simponi

Ревматоиден артрит, псориазис, анкилозиращ спондилит

- Препоръчаната 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.

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	<ul style="list-style-type: none">• 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.• 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 като инжекция под кожата (подкожно).
- В началото Вашият лекар или 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.

Обърнете се към Вашия лекар, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията. В края на тази листовка ще намерите подробни „инструкции за инжектиране”.

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 се обърнете към Вашия лекар или фармацевт. Винаги носете със себе си картонената кутия, дори тя да е празна.

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 възнамерявате 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 първия прием на Simponi.
- **сериозни инфекции (включително ТВ, бактериални инфекции включително сериозни инфекции на кръвта и пневмония, тежки гъбични инфекции и други опортюнистични инфекции) (нечести).** Симптоми на инфекция могат да включват повишена температура, умора, кашлица (упорита), задух, грипopodobни симптоми, загуба на тегло, нощно изпотвяване, диария, кожни 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, тъмно-кафяво оцветяване на урината, болка в дясната страна на корема, температура, гадене, повръщане и силна умора.
- **заболяване на нервната система като множествена склероза (нечесто).** 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).** Симптоми на лимфома могат да включват подуване на лимфните възли, загуба на тегло или повишена температура.
- **сърдечна недостатъчност (нечесто).** Симптоми на сърдечна недостатъчност могат да включват симптоми като задух или подуване на ходилата Ви.
- **признаци на нарушение на имунната система, наречено лупус (рядко).** Симптоми могат да включват ставна болка или обрив по бузите или ръцете, който е чувствителен на слънцето
- **заболяване на кръвта.** Симптоми на заболяване на кръвта могат да включват неотминаваща температура, много лесно насиняване или кървене, или много бледо лице.

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 (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
- Повърхностни гъбични инфекции
- Бактериални инфекции (като целулит)
- Нисък брой червени кръвни клетки
- Позитивен кръвен тест за лупус
- Алергични реакции
- Лошо храносмилане
- Болка в стомаха
- Гадене
- Грип
- Бронхит
- Инфекция на синусите

- Херпес
- Повишаване на кръвното налягане
- Треска
- Реакции на мястото на инжектиране (включително зачервяване, уплътняване, болка, кръвонасядане, сърбеж, изтръпване и раздразване)
- Чувство на слабост

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 пациенти):

- Абсцес
- Ракови заболявания, включително рак на кожата и неканцерозни тумори и бучки, включително бенки
- Псориазис (включително по дланите и/или ходилата, и/или под формата на кожни мехури)
- Нисък брой на тромбоцитите
- Нисък брой на белите кръвни клетки
- Общ 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
- Проблеми със съня
- Чувство на потиснатост
- Нарушения в равновесието
- Изменения във вкуса
- Изтръпване или „мравучкане“
- Изменения в зрението
- Усещане за неравномерен сърдечен ритъм
- Стесняване на кръвоносните съдове на сърцето
- Съсиреди в кръвта
- Болка и обезцветяване на пръстите на ръцете или краката
- Зачервяване на лицето
- Астма, задъхване, хриптене
- Запек
- Хронично възпалително заболяване на белите дробове
- Нарушения на стомаха и червата, които включват възпаление на обвивката на стомаха и дебелото черво, което може да причини треска
- Киселини
- Болка и язви в устата
- Камъни в жлъчката
- Косопад
- Обрив и сърбеж на кожата
- Нарушения на черния дроб
- Нарушения на пикочния мехур
- Нарушения на бъбреците
- Нарушения на гърдите
- Менструални нарушения
- Фрактури на костите
- Дискомфорт в областта на гърдния кош
- Възпаление на кръвоносните съдове на кожата Ви, което води до обрив

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 пациенти):

- Инфекция на ставите или на тъканите около тях
- Бъбречна инфекция
- Забавено зарастване на рани

- Възпаление на кръвоносните съдове на вътрешните органи
- Левкемия
- Меланом (вид рак на кожата)
- Люспеста, лющеща се кожа
- Нарушения на имунната система, които може да засегнат белия дроб, кожата и лимфните възли (най-често представени като саркоидоза)

Нежелани реакции с неизвестна честота:

- Невъзможност на костния мозък да произвежда кръвни клетки
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Рядък тип рак на кръвта, засягащ предимно млади хора (хепатолиенален Т-клетъчен лимфом)

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 **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). 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 я предпазите от светлина.
- 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 битови отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. 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), L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 и вода за инжекции.

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 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 и 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

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft. Tel.:
+36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465808
cllc@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

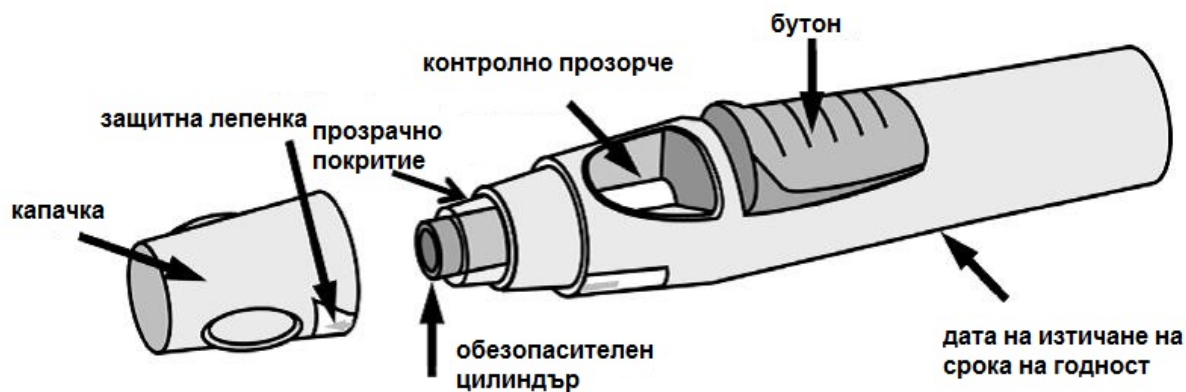
ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ

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 писалката
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". В тази листовка за по-кратко на някои места „предварително напълнената писалка “SmartJect” е изписано като „писалка”.



Фигура 1

1. Подготовка за използване на писалката

- Никога не разклащайте писалката.
- Не сваляйте капачката на писалката, докато не бъдете инструктирани да направите това.

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 (след надписа „EXP”) на писалката.
- Също така може да проверите и срока на годност, отпечатан върху картонената опаковка.

Не използвайте писалката, ако срокът на годност е изтекъл. Срокът 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 писалката.

Не използвайте писалката, ако лепенката е скъсана. Моля, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.

Изчакайте 30 минути, за да може писалката да достигне стайна температура

- За да сте сигурни, че лекарството е инжектирано правилно, извадете писалката от кутията и я оставете да поседи на стайна температура в продължение на 30 минути, на място, недостъпно за деца.

Не затопляйте писалката по никакъв друг начин (например в микровълнова фурна или в гореща вода).

Не сваляйте капачето на писалката, 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.

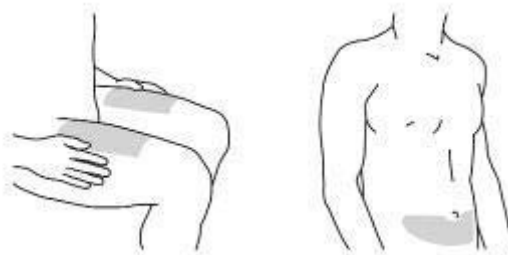
Проверете течността в писалката

- Погледнете в контролното прозорче, за да се уверите, че течността в писалката 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 писалката, 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 обикновено се инжектира по предната повърхност в средната част на бедрата.
- Може да се инжектира и 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 на тялото.



Фигура 2

Избиране на място за инжектиране от болногледач (вижте фигура 3)

- 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 3

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

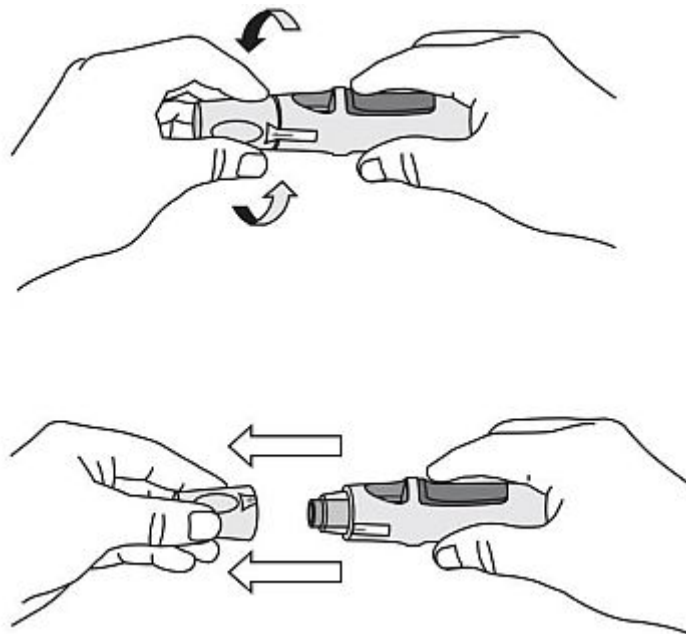
Капачката не трябва да се отстранява, докато не сте готови да си инжектирате лекарството.

Лекарството трябва да се инжектира до 5 минути след махането на капачката.

Отстранете капачето (фигура 4)

- 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 писалката. Не използвайте писалката, ако сте я изпуснали, след като капачката е махната. Ако това се случи, моля, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.



Фигура 4

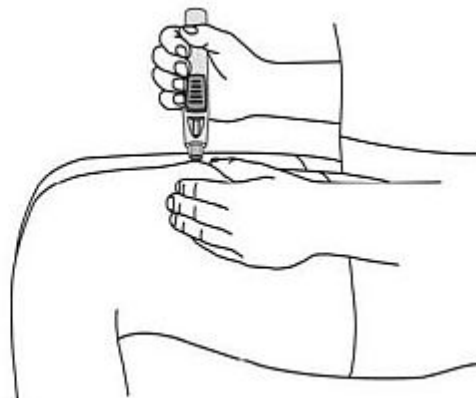
Опрете писалката в кожата и я притиснете добре (вижте фигури 5 и 6)

- Хванете удобно писалката в ръка. **НЕ** натискайте все още бутона.

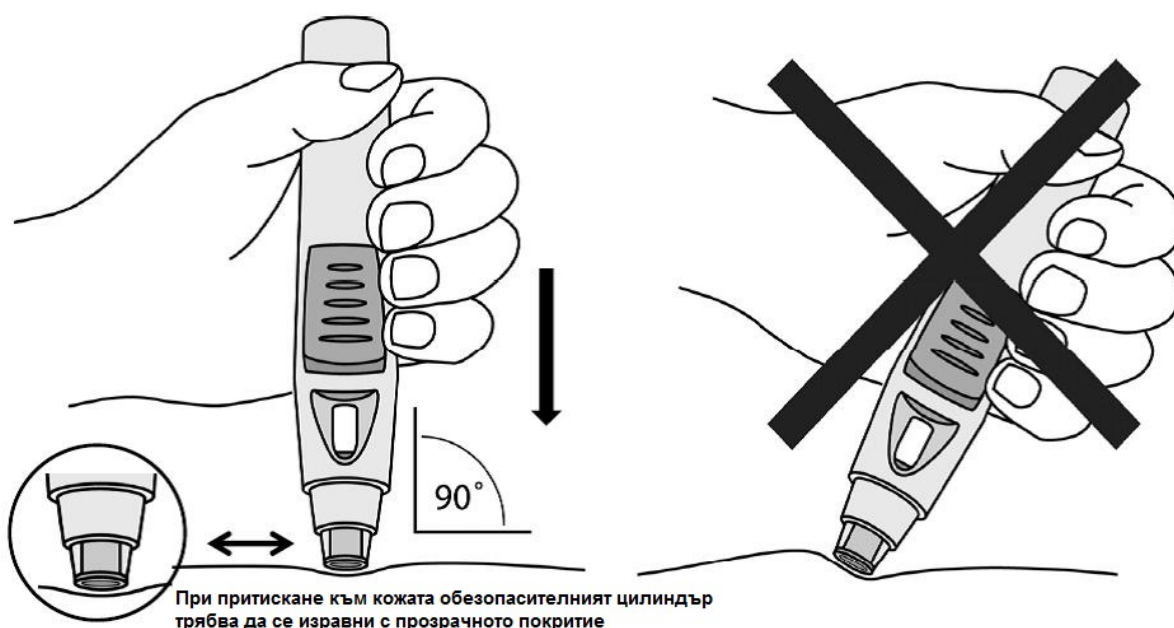
- Изберете един от двата начина за инжектиране. Препоръчва се инжектиране, без да се захваща кожна гънка (Фигура 5а). Въпреки това, ако предпочитате, може да захванете кожна гънка, за да имате по-здрава повърхност за инжектиране (Фигура 5б).
- Допрете отворения край на писалката до кожата си под прав ъгъл (90 градуса) и я притиснете добре докато обезопасителният цилиндър се плъзне изцяло в прозрачното покритие (Фигура 6).



Фигура 5а



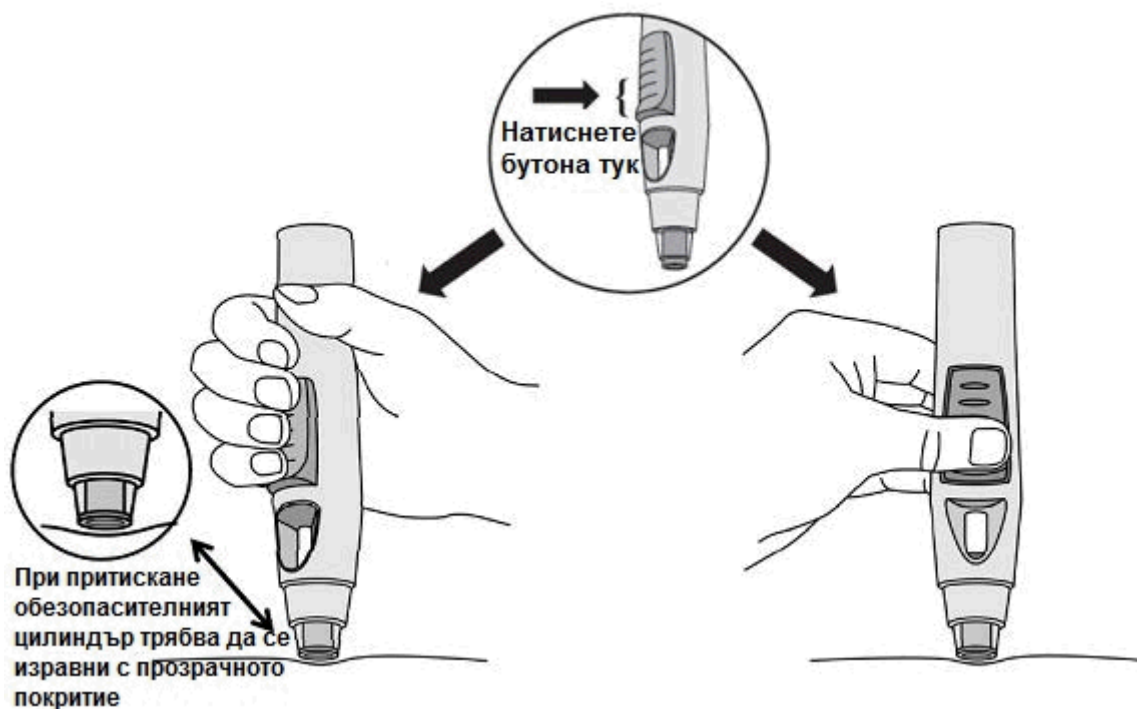
Фигура 5б



Фигура 6

Натиснете бутона, за да инжектирате лекарството (вижте фигура 7)

- Като притискате писалката към кожата, натиснете с пръсти или палец предната повдигната част на бутона. Няма да успеете да натиснете бутона, ако писалката 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.



Фигура 7

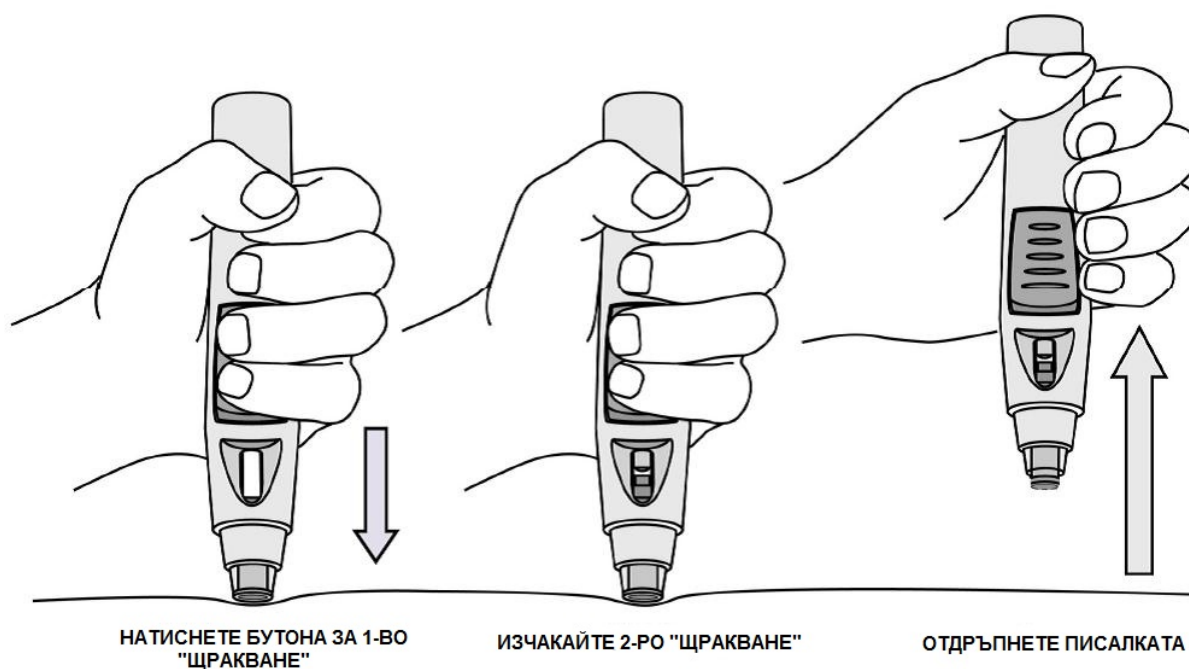
- **Ще чуете силно „щракване“ – не се тревожете.** Това първо „щракване“ означава, че иглата е вкарана и инжектирането на лекарството е започнало. Може да почувствате или да не почувствате убождането на иглата в този момент.

Не отделяйте писалката от кожата. Ако отдръпнете писалката от кожата, може да не поставите пълната доза от лекарството.

Задръжте писалката, докато не чуете второ „щракване“ (вижте фигура 8)

- **Продължете да притискате писалката в кожата, докато не чуете второ „щракване“.** Това обикновено отнема 3-6 секунди, но понякога може да отнеме до 15 секунди докато чуете второто „щракване“.
- Второто „щракване“ означава, че инжектирането е приключило и иглата се е върнала в писалката.
- Отдръпнете писалката от мястото на инжектиране.

Ако имате проблем със слуха, отбройте 15 секунди от натискането на бутона, след което отдръпнете писалката от мястото на инжектиране.



Фигура 8

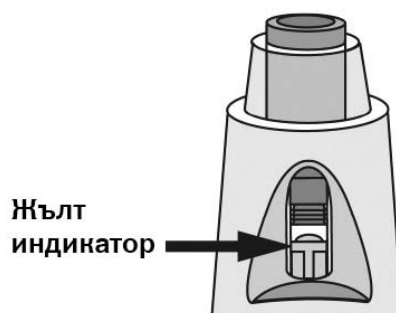
4. След инжектирането

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 масажирате кожата.

Проверете прозорчето – жълт индикатор показва, че приложението е правилно (вижте фигура 9)

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 писалката (вижте фигура 10)

- Незабавно изхвърлете писалката в специално кошче за остри отпадъци. Уверете се, че изхвърляте кошчето точно така, както Ви е инструктирал Вашият 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 лекарствени 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 Сигнална 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 активна съставка, наречена голимумаб.

Simponi принадлежи към група лекарства, наречени „инхибитори на TNF“. То се използва при възрастни хора за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Ревматоиден артрит
- Псориатичен артрит
- Анкилозиращ спондилит
- 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

Анкилозиращият спондилит е възпалително заболяване на гръбначния стълб. Ако имате анкилозиращ спондилит, 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 (ТВ) или друга тежка инфекция.
- ако имате умерено тежка или тежка сърдечна недостатъчност.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените се отнася за Вас, обърнете се към 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 треска, 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 (ТВ)

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако по време на лечението или след него развиете симптоми на ТВ. Симптомите на ТВ включват упорита кашлица, загуба на тегло, умора, треска или нощни изпотявания.

- Рядко са докладвани случаи на ТВ при пациенти, лекувани със Simponi, включително при пациенти, които са приемали лекарства за ТВ. Вашият лекар ще Ви назначи изследвания, за да провери дали имате ТВ, като ще запише резултатите от тях във Вашата Сигнална карта на пациента.
- Много е важно да уведомите Вашия лекар, ако някога сте боледували от ТВ или сте били в близък контакт с болен или боледувал от ТВ.

- Ако Вашият лекар прецени, че сте изложени на повишен риск от развитие на ТВ, преди да започнете да използвате Simponi може да бъдете лекувани с лекарства за ТВ.

Вирусът на хепатит В (HBV)

- Уведомете Вашия лекар, ако сте носители на HBV или ако имате, или сте имали HBV, преди да започнете лечение със Simponi.
- Уведомете Вашия лекар, ако смятате, че сте застрашени от заразяване с HBV.
- Вашият лекар ще Ви изследва за HBV.
- При пациенти, които са носители на HBV, 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 за 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 имали фатален изход.
- В редки случаи при пациенти, приемащи други TNF-блокери, е наблюдаван особен и тежък тип лимфом, наречен хепатолиенален Т-клетъчен лимфом. Болшинството 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 пушешите много 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 в състоянието 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.
- 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 диагностицирано демиелинизиращо нарушение 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 Сигнална 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 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 развиете треска, която не отминава, лесно Ви се появяват кръвонасядания или кървите, 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, обърнете се към 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 вливане на BCG, използвано 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 и юноши

Не се препоръчва употребата на Simponi при деца и юноши (под 18 години), тъй като не е проучван в тази възрастова 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, псориатичен артрит или анкилозираш спондилит.
- 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, обърнете се към 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. Ефектите на това лекарство при бременни жени не са известни. Не се препоръчва употребата на Simponi при бременни жени. 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.
- сте (потенциална) кърмачка. 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 други медицински специалисти за своето лечение със Simponi, преди Вашето бебе да бъде ваксинирано (за повече информация вижте точката 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 може да окаже слабо влияние върху способността Ви да шофирате и да използвате инструменти или машини. След приложение на Simponi може да се появи замаяване. Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини.

Simponi съдържа латекс и сорбитол

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

Simponi съдържа сорбитол (E420). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете този препарат.

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.

В каква доза се прилага Simponi

Ревматоиден артрит, псориазичен артрит, анкилозиращ спондилит

- Препоръчаната 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.

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) последвано от 100 mg (съдържанието на 2 предварително напълнени писалки) 2 седмици по-късно.
Поддържащо лечение	<ul style="list-style-type: none">• 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.• 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 като инжекция под кожата (подкожно).
- В началото Вашият лекар или 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.

Обърнете се към Вашия лекар, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията. В края на тази листовка ще намерите подробни „инструкции за инжектиране”.

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 се обърнете към Вашия лекар или фармацевт. Винаги носете със себе си картонената кутия, дори тя да е празна.

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 възнамерявате 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 първия прием на Simponi.
- **сериозни инфекции (включително ТВ, бактериални инфекции включително сериозни инфекции на кръвта и пневмония, тежки гъбични инфекции и други опортюнистични инфекции) (нечести).** Симптоми на инфекция могат да включват повишена температура, умора, кашлица (упорита), задух, грипopodobни симптоми, загуба на тегло, нощно изпотяване, диария, кожни 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, тъмно-кафяво оцветяване на урината, болка в дясната страна на корема, температура, гадене, повръщане и силна умора.
- **заболяване на нервната система като множествена склероза (нечесто).** 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).** Симптоми на лимфома могат да включват подуване на лимфните възли, загуба на тегло или повишена температура.
- **сърдечна недостатъчност (нечесто).** Симптоми на сърдечна недостатъчност могат да включваа симптоми като задух или подуване на ходилата Ви.
- **признаци на нарушение на имунната система, наречено лупус (рядко).** Симптоми могат да включват ставна болка или обрив по бузите или ръцете, който е чувствителен на слънцето
- **заболяване на кръвта.** Симптоми на заболяване на кръвта могат да включват неотминаваща температура, много лесно насиняване или кървене, или много бледо лице.

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 (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
- Повърхностни гъбични инфекции
- Бактериални инфекции (като целулит)
- Нисък брой червени кръвни клетки
- Позитивен кръвен тест за лупус
- Алергични реакции
- Лошо храносмилане
- Болка в стомаха
- Гадене
- Грип
- Бронхит
- Инфекция на синусите

- Херпес
- Повишаване на кръвното налягане
- Треска
- Реакции на мястото на инжектиране (включително зачервяване, уплътняване, болка, кръвонасядане, сърбеж, изтръпване и раздразване)
- Чувство на слабост

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 пациенти):

- Абсцес
- Ракови заболявания, включително рак на кожата и неканцерозни тумори и бучки, включително бенки
- Псориазис (включително по дланите и/или ходилата, и/или под формата на кожни мехури)
- Нисък брой на тромбоцитите
- Нисък брой на белите кръвни клетки
- Общ 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
- Проблеми със съня
- Чувство на потиснатост
- Нарушения в равновесието
- Изменения във вкуса
- Изтръпване или „мравучкане“
- Изменения в зрението
- Усещане за неравномерен сърдечен ритъм
- Стесняване на кръвоносните съдове на сърцето
- Съсиреди в кръвта
- Болка и обезцветяване на пръстите на ръцете или краката
- Зачервяване на лицето
- Астма, задъхване, хриптене
- Запек
- Хронично възпалително заболяване на белите дробове
- Нарушения на стомаха и червата, които включват възпаление на обвивката на стомаха и дебелото черво, което може да причини треска
- Киселини
- Болка и язви в устата
- Камъни в жлъчката
- Косопад
- Обрив и сърбеж на кожата
- Нарушения на черния дроб
- Нарушения на пикочния мехур
- Нарушения на бъбреците
- Нарушения на гърдите
- Менструални нарушения
- Фрактури на костите
- Дискомфорт в областта на гръдния кош
- Възпаление на кръвоносните съдове на кожата Ви, което води до обрив

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 пациенти):

- Инфекция на ставите или на тъканите около тях
- Бъбречна инфекция
- Забавено зарастване на рани

- Възпаление на кръвоносните съдове на вътрешните органи
- Левкемия
- Меланом (вид рак на кожата)
- Люспеста, лющеща се кожа
- Нарушения на имунната система, които може да засегнат белия дроб, кожата и лимфните възли (най-често представени като саркоидоза)

Нежелани реакции с неизвестна честота:

- Невъзможност на костния мозък да произвежда кръвни клетки
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Рядък тип рак на кръвта, засягащ предимно млади хора (хепатолиенален Т-клетъчен лимфом)

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 [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). 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 я предпазите от светлина.
- 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 битови отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. 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), L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 и вода за инжекции.

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 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 и 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

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft. Tel.:
+36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465808
cllc@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

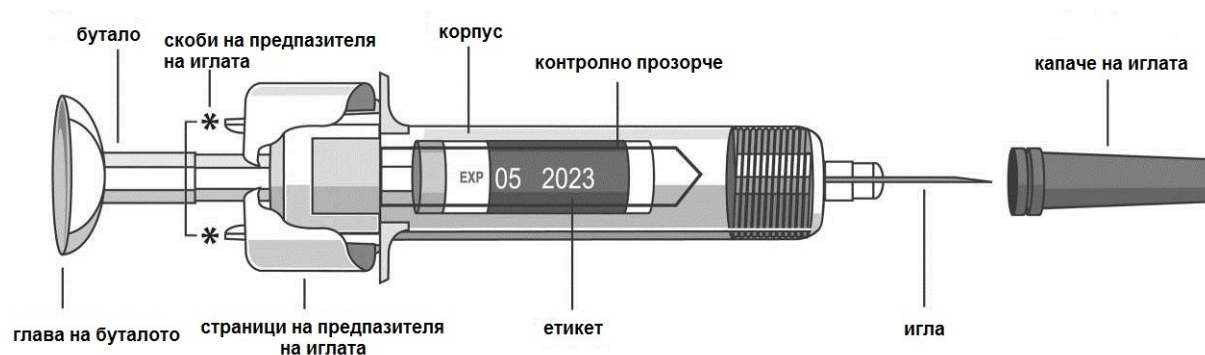
ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ

Ако желаете сами да инжектирате Simroni, 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 спринцовката
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. В тази листовка за по-кратко на някои места „предварително напълнената спринцовка“ е изписана като „спринцовка“.



Фигура 1

1. Подготовка за използване на спринцовката

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

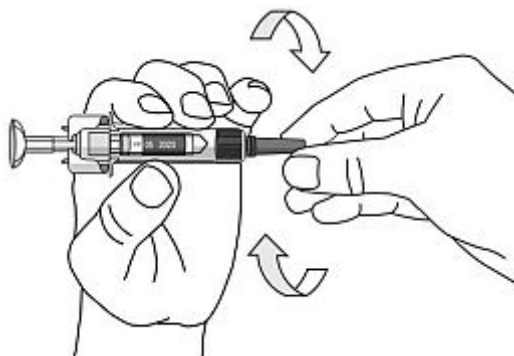
- броят предварително напълнени спринцовки и количеството активно вещество на доза са правилни
 - Ако дозата Ви е 50 mg, ще вземете една предварително напълнена спринцовки от 50 mg
 - Ако дозата Ви е 100 mg, ще вземете две предварително напълнени спринцовки от 50 mg и ще трябва да си направите две инжекции. 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 (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.
- Можете също така да проверите срока на годност, отпечатан върху картонената опаковка.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако срокът на годност е изтекъл. Срокът 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 спринцовката да достигне стайна температура

- За да сте сигурни, че лекарството е injектирано правилно, извадете спринцовката от кутията и я оставете да поседи на стайна температура в продължение на 30 минути, на място, недостъпно за деца.

Не затопляйте спринцовката по никакъв друг начин (например в микровълнова фурна или в гореща вода).

Не сваляйте капачето на иглата на спринцовката, 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.

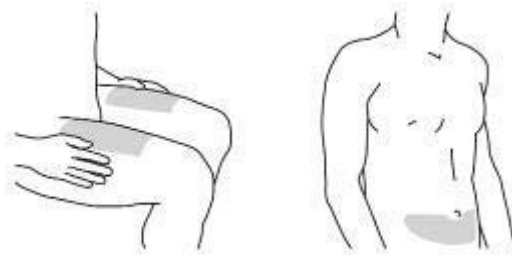
Проверете течността в спринцовката

- 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 спринцовката 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 спринцовката, 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)

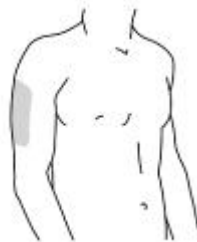
- Лекарството обикновено се инжектира по предната повърхност в средната част на бедрата.
- Може да се инжектира и в долната част на корема под пъпа, с изключение на зоната приблизително 5 cm под пъпа.
- Не си инжектирайте лекарството в зони, в които кожата е болезнена, с кръвонасядания, зачервена, лющеща 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.

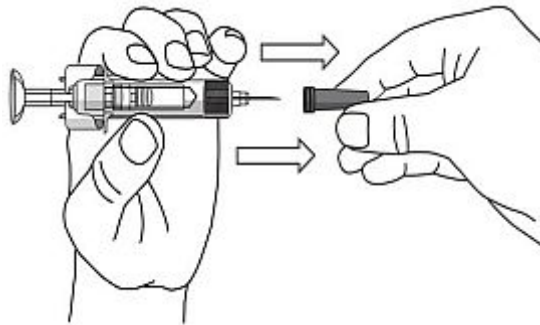
Не докосвайте буталото, докато махате капачето на иглата.

Отстранете капачето на иглата (вижте фигура 5)

- Когато сте готови да си инжектирате лекарството, с една ръка хванете корпуса на спринцовката.
- Изтеглетe 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 спринцовката, ако сте я изпуснали, след като капачето е махнато. Ако това се случи, моля, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.



Фигура 5

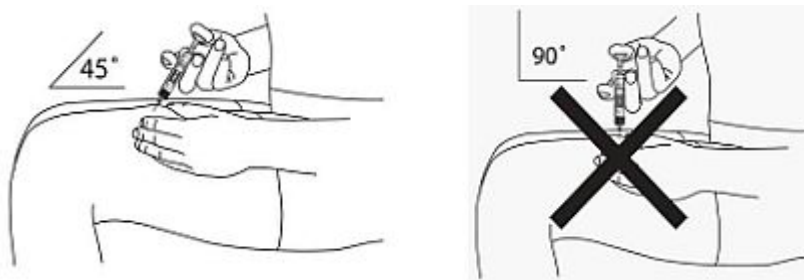
Положение на спринцовката при инжектиране

- Хванете корпуса на спринцовката 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.

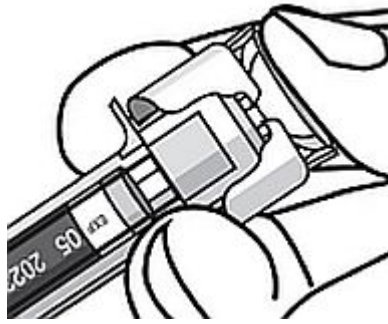
Инжектиране на лекарството

- 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).



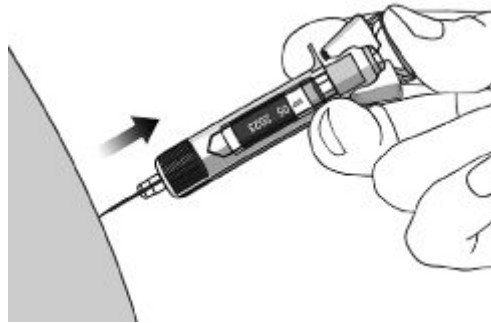
Фигура 6

- Инжектирайте цялото количество от лекарството, като натискате буталото дотогава, докато главата му застане между страниците на протектора на иглата (вижте фигура 7).



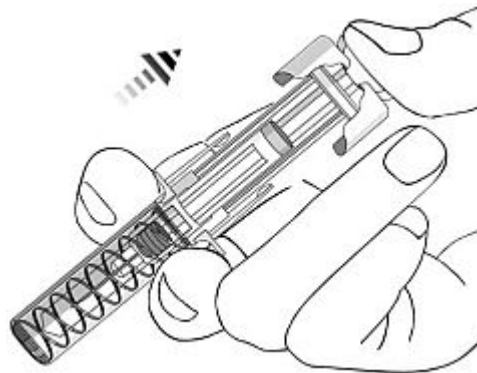
Фигура 7

- 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 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 задържете в продължение на 10 секунди.
- Ако е необходимо, можете да покриете мястото на инжектиране с малка лепенка. Не масажирате кожата.

Изхвърлете спринцовката (вижте фигура 10)

- Незабавно изхвърлете спринцовката в специално кошче за остри отпадъци. Уверете се, че изхвърляте кошчето 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 спринцовката.

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 лекарствени 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 Сигнална 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 активна съставка, наречена голимумаб.

Simponi принадлежи към група лекарства, наречени „инхибитори на TNF“. То се използва при възрастни хора за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Ревматоиден артрит
- Псориатичен артрит
- Анкилозиращ спондилит
- 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

Анкилозиращият спондилит е възпалително заболяване на гръбначния стълб. Ако имате анкилозиращ спондилит, 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 б).
- ако имате туберкулоза (ТВ) или друга тежка инфекция.
- ако имате умерено тежка или тежка сърдечна недостатъчност.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените се отнася за Вас, обърнете се към 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 треска, 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 (ТВ)

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако по време на лечението или след него развиете симптоми на ТВ. Симптомите на ТВ включват упорита кашлица, загуба на тегло, умора, треска или нощни изпотявания.

- Рядко са докладвани случаи на ТВ при пациенти, лекувани със Simponi, включително при пациенти, които са приемали лекарства за ТВ. Вашият лекар ще Ви назначи изследвания, за да провери дали имате ТВ, като ще запише резултатите от тях във Вашата Сигнална карта на пациента.
- Много е важно да уведомите Вашия лекар, ако някога сте боледували от ТВ или сте били в близък контакт с болен или боледувал от ТВ.

- Ако Вашият лекар прецени, че сте изложени на повишен риск от развитие на ТВ, преди да започнете да използвате Simponi, може да бъдете лекувани с лекарства за ТВ.

Вирусът на хепатит В (HBV)

- Уведомете Вашия лекар, ако сте носители на HBV или ако имате, или сте имали HBV, преди да започнете лечение със Simponi.
- Уведомете Вашия лекар, ако смятате, че сте застрашени от заразяване с HBV.
- Вашият лекар ще Ви изследва за HBV.
- При пациенти, които са носители на HBV, 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, кокцидиомикоза 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 за 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 имали фатален изход.
- В редки случаи при пациенти, приемащи други TNF-блокери, е наблюдаван особен и тежък тип лимфом, наречен хепатолиенален Т-клетъчен лимфом. Болшинството 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 пушешите много 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 в състоянието 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.
- 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 диагностицирано демиелинизиращо нарушение 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 Сигнална 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 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 развиете треска, която не отминава, лесно Ви се появяват кръвонасядания или кървите, 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, обърнете се към 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 вливане на BCG, използвано 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 и юноши

Не се препоръчва употребата на Simponi при деца и юноши (под 18 години), тъй като не е проучван в тази възрастова 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, псориатичен артрит или анкилозираш спондилит.
- 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, обърнете се към 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. Ефектите на това лекарство при бременни жени не са известни. Не се препоръчва употребата на Simponi при бременни жени. 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.
- сте (потенциална) кърмачка. 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 други медицински специалисти за своето лечение със Simponi, преди Вашето бебе да бъде ваксинирано (за повече информация вижте точката 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 може да окаже слабо влияние върху способността Ви да шофирате и да използвате инструменти или машини. След приложение на Simponi може да се появи замаяване. Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини.

Simponi съдържа латекс и сорбитол

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

Simponi съдържа сорбитол (E420). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете този препарат.

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.

В каква доза се прилага Simponi

Ревматоиден артрит, псориазис, анкилозиращ спондилит

- Препоръчаната 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 4 предварително напълнени писалки), последвана от 100 mg (съдържанието на 2 предварително напълнени писалки) 2 седмици по-късно.
Поддържащо лечение	<ul style="list-style-type: none"> • 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. • 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 като инжекция под кожата (подкожно).
- В началото Вашият лекар или 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.

Обърнете се към Вашия лекар, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията. В края на тази листовка ще намерите подробни „инструкции за инжектиране”.

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 се обърнете към Вашия лекар или фармацевт. Винаги носете със себе си картонената кутия, дори тя да е празна.

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 възнамерявате 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 първия прием на Simponi.
 - **сериозни инфекции (включително ТВ, бактериални инфекции включително сериозни инфекции на кръвта и пневмония, тежки гъбични инфекции и други опортюнистични инфекции) (нечести).** Симптоми на инфекция могат да включват повишена температура, умора, кашлица (упорита), задух, грипopodobни симптоми, загуба на тегло, нощно изпотяване, диария, кожни 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, тъмно-кафяво оцветяване на урината, болка в дясната страна на корема, температура, гадене, повръщане и силна умора.
 - **заболяване на нервната система като множествена склероза (нечесто).** 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).** Симптоми на лимфома могат да включват подуване на лимфните възли, загуба на тегло или повишена температура.
 - **сърдечна недостатъчност (нечесто).** Симптоми на сърдечна недостатъчност могат да включват симптоми като задух или подуване на ходилата Ви.
 - **признаци на нарушение на имунната система, наречено лупус (рядко).** Симптоми могат да включват ставна болка или обрив по бузите или ръцете, който е чувствителен на слънцето
 - **заболяване на кръвта.** Симптоми на заболяване на кръвта могат да включват неотминаваща температура, много лесно насиняване или кървене, или много бледо лице.
- 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 (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
- Повърхностни гъбични инфекции
- Бактериални инфекции (като целулит)
- Нисък брой червени кръвни клетки
- Позитивен кръвен тест за лупус
- Алергични реакции
- Лошо храносмилане
- Болка в стомаха
- Гадене
- Грип
- Бронхит
- Инфекция на синусите

- Херпес
- Повишаване на кръвното налягане
- Треска
- Реакции на мястото на инжектиране (включително зачервяване, уплътняване, болка, кръвонасядане, сърбеж, изтръпване и раздразване)
- Чувство на слабост

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 пациенти):

- Абсцес
- Ракови заболявания, включително рак на кожата и неканцерозни тумори и бучки, включително бенки
- Псориазис (включително по дланите и/или ходилата, и/или под формата на кожни мехури)
- Нисък брой на тромбоцитите
- Нисък брой на белите кръвни клетки
- Общ 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
- Проблеми със съня
- Чувство на потиснатост
- Нарушения в равновесието
- Изменения във вкуса
- Изтръпване или „мравучкане“
- Изменения в зрението
- Усещане за неравномерен сърдечен ритъм
- Стесняване на кръвоносните съдове на сърцето
- Съсиреди в кръвта
- Болка и обезцветяване на пръстите на ръцете или краката
- Зачервяване на лицето
- Астма, задъхване, хриптене
- Запек
- Хронично възпалително заболяване на белите дробове
- Нарушения на стомаха и червата, които включват възпаление на обвивката на стомаха и дебелото черво, което може да причини треска
- Киселини
- Болка и язви в устата
- Камъни в жлъчката
- Косопад
- Обрив и сърбеж на кожата
- Нарушения на черния дроб
- Нарушения на пикочния мехур
- Нарушения на бъбреците
- Нарушения на гърдите
- Менструални нарушения
- Фрактури на костите
- Дискомфорт в областта на гръдния кош
- Възпаление на кръвоносните съдове на кожата Ви, което води до обрив

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 пациенти):

- Инфекция на ставите или на тъканите около тях
- Бъбречна инфекция
- Забавено зарастване на рани

- Възпаление на кръвоносните съдове на вътрешните органи
- Левкемия
- Меланом (вид рак на кожата)
- Люспеста, лющеща се кожа
- Нарушения на имунната система, които може да засегнат белия дроб, кожата и лимфните възли (най-често представени като саркоидоза)

Нежелани реакции с неизвестна честота:

- Невъзможност на костния мозък да произвежда кръвни клетки
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Рядък тип рак на кръвта, засягащ предимно млади хора (хепатолиенален Т-клетъчен лимфом)

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 [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). 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 я предпазите от светлина.
- 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 битови отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. 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), L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 и вода за инжекции.

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 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 и 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

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft. Tel.:
+36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465808
cllc@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

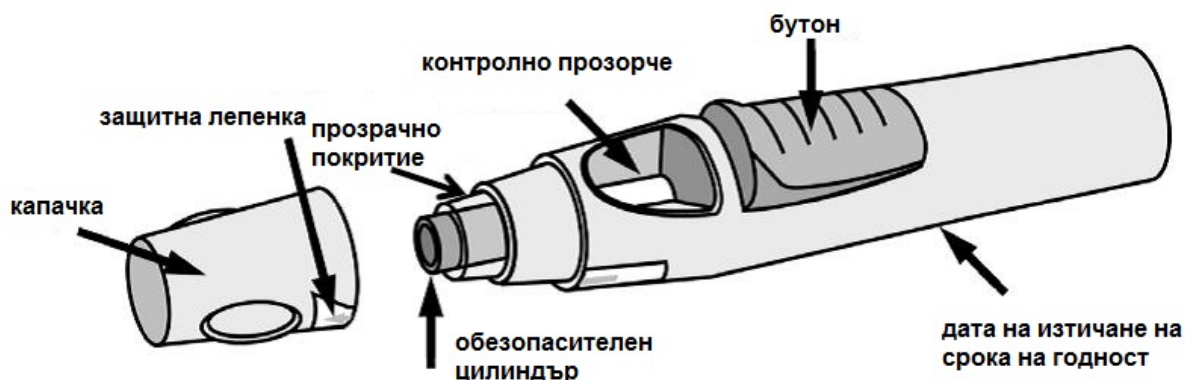
ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ

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 писалката
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". В тази листовка за по-кратко на някои места „предварително напълнената писалка "SmartJect" е изписано като „писалка“.



Фигура 1

1. Подготовка за използване на писалката

- Никога не разклащайте писалката.
- Не сваляйте капачката на писалката, докато не бъдете инструктирани да направите това.

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 (след надписа „EXP“) на писалката.
 - Също така може да проверите и срока на годност, отпечатан върху картонената опаковка.
- Не използвайте писалката, ако срокът на годност е изтекъл. Срокът 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 писалката.

Не използвайте писалката, ако лепенката е скъсана. Моля, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.

Изчакайте 30 минути, за да може писалката да достигне стайна температура

- За да сте сигурни, че лекарството е инжектирано правилно, извадете писалката от кутията и я оставете да поседи на стайна температура в продължение на 30 минути, на място, недостъпно за деца.

Не затопляйте писалката по никакъв друг начин (например в микровълнова фурна или в гореща вода).

Не сваляйте капачето на писалката, 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.

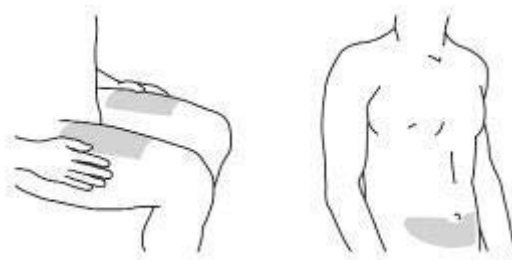
Проверете течността в писалката

- Погледнете в контролното прозорче, за да се уверите, че течността в писалката 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 писалката, 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 обикновено се инжектира по предната повърхност в средната част на бедрата.
- Може да се инжектира и 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 на тялото.



Фигура 2

Избиране на място за инжектиране от болногледач (вижте фигура 3)

- 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 3

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

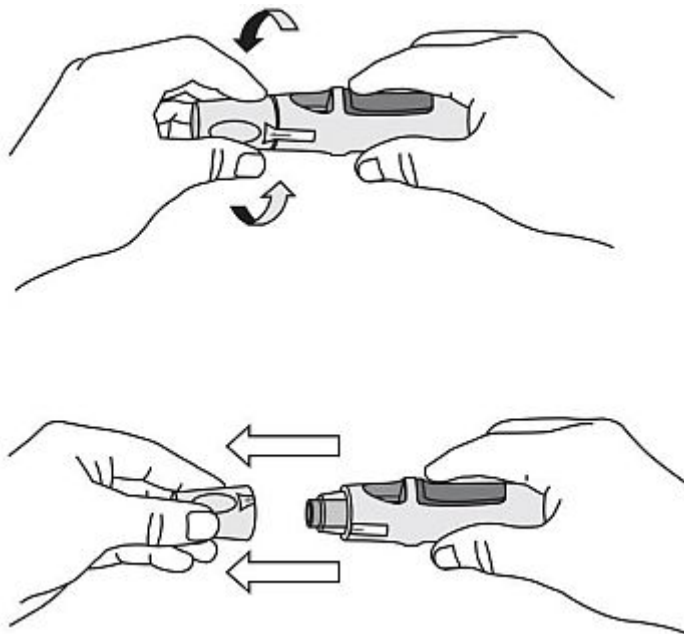
Капачката не трябва да се отстранява, докато не сте готови да си инжектирате лекарството.

Лекарството трябва да се инжектира до 5 минути след махането на капачката.

Отстранете капачето (фигура 4)

- 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 писалката. Не използвайте писалката, ако сте я изпуснали, след като капачката е махната. Ако това се случи, моля, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.



Фигура 4

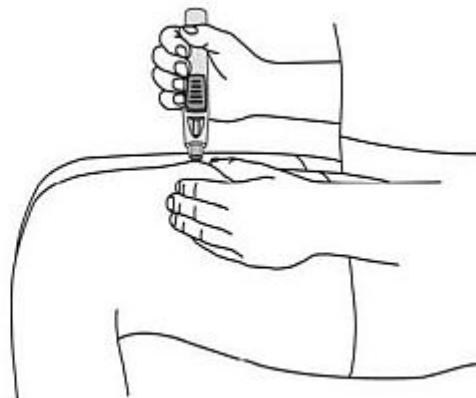
Опрете писалката в кожата и я притиснете добре (вижте фигури 5 и 6)

- Хванете удобно писалката в ръка. **НЕ** натискайте все още бутона.

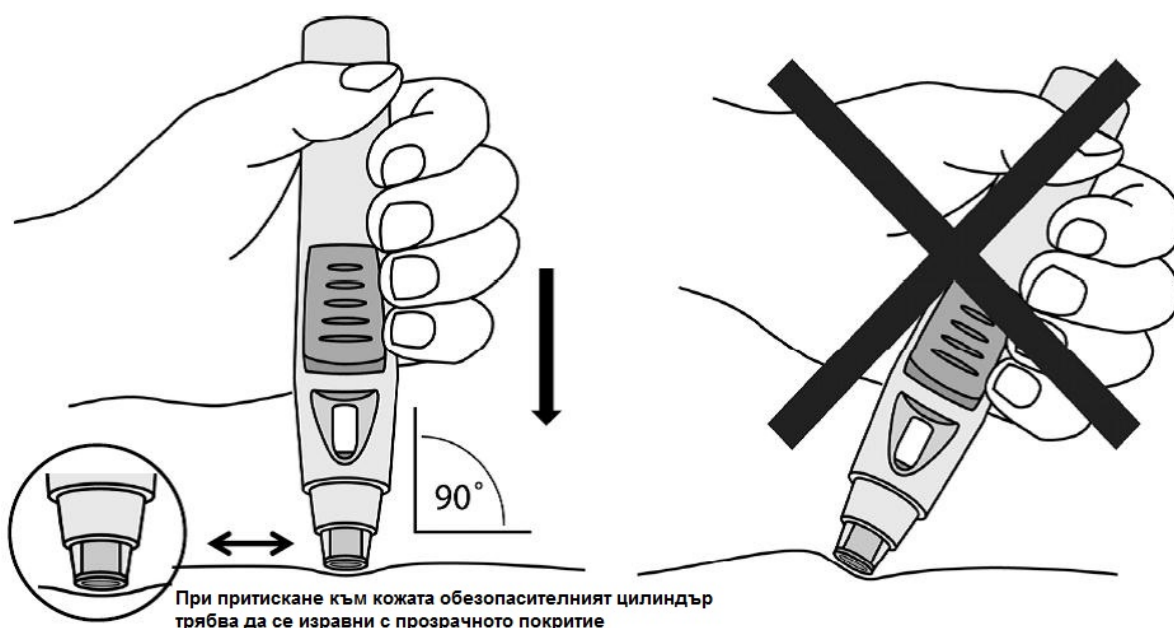
- Изберете един от двата начина за инжектиране. Препоръчва се инжектиране, без да се захваща кожна гънка (Фигура 5а). Въпреки това, ако предпочитате, може да захванете кожна гънка, за да имате по-здрава повърхност за инжектиране (Фигура 5б).
- Допрете отворения край на писалката до кожата си под прав ъгъл (90 градуса) и я притиснете добре докато обезопасителният цилиндър се плъзне изцяло в прозрачното покритие (Фигура 6).



Фигура 5а



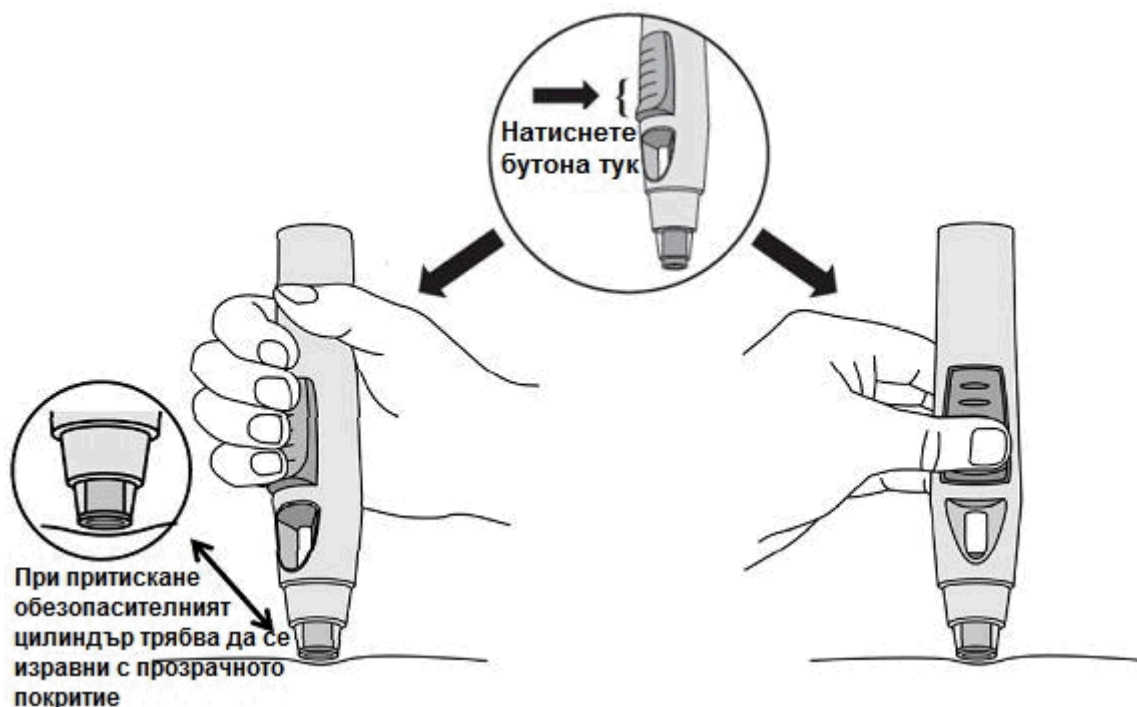
Фигура 5б



Фигура 6

Натиснете бутона, за да инжектирате лекарството (вижте фигура 7)

- Като притискате писалката към кожата, натиснете с пръсти или палец предната повдигната част на бутона. Няма да успеете да натиснете бутона, ако писалката 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.



Фигура 7

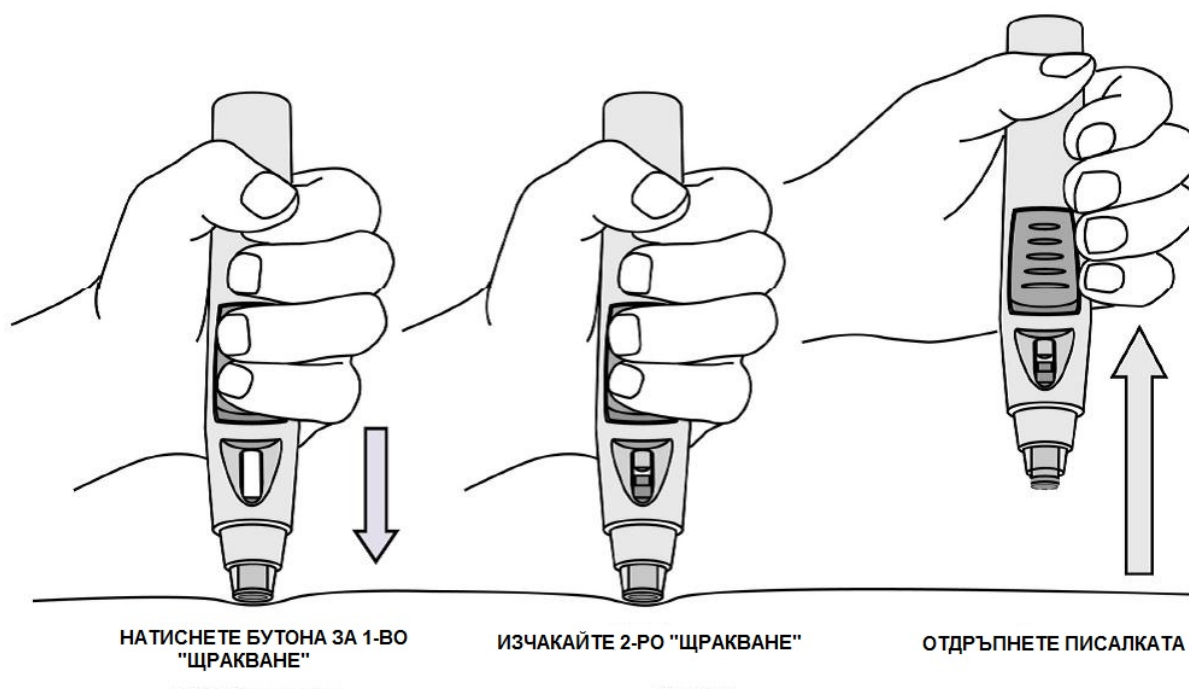
- **Ще чуete силно „щракване” – не се тревожете.** Това първо „щракване” означава, че иглата е вкарана и инжектирането на лекарството е започнало. Може да почувствате или да не почувствате убождането на иглата в този момент.

Не отделяйте писалката от кожата. Ако отдръпнете писалката от кожата, може да не поставите пълната доза от лекарството.

Задръжте писалката, докато не чуete второ „щракване” (вижте фигура 8)

- **Продължете да притискате писалката в кожата, докато не чуete второ „щракване”.** Това обикновено отнема 3-6 секунди, но понякога може да отнеме до 15 секунди докато чуete второто „щракване”.
- Второто „щракване” означава, че инжектирането е приключило и иглата се е върнала в писалката.
- Отдръпнете писалката от мястото на инжектиране.

Ако имате проблем със слуха, отбройте 15 секунди от натискането на бутона, след което отдръпнете писалката от мястото на инжектиране.



Фигура 8

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 масажирате кожата.

Проверете прозорчето – жълт индикатор показва, че приложението е правилно (вижте фигура 9)

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 писалката (вижте фигура 10)

- Незабавно изхвърлете писалката в специално кошче за остри отпадъци. Уверете се, че изхвърляте кошчето точно така, както Ви е инструктирал Вашият 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 лекарствени 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 Сигнална 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 активна съставка, наречена голимумаб.

Simponi принадлежи към група лекарства, наречени „инхибитори на TNF“. То се използва при възрастни хора за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Ревматоиден артрит
- Псориатичен артрит
- Анкилозиращ спондилит
- 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

Анкилозиращият спондилит е възпалително заболяване на гръбначния стълб. Ако имате анкилозиращ спондилит, 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 (ТВ) или друга тежка инфекция.
- ако имате умерено тежка или тежка сърдечна недостатъчност.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените се отнася за Вас, обърнете се към 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 треска, 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 (ТВ)

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако по време на лечението или след него развиете симптоми на ТВ. Симптомите на ТВ включват упорита кашлица, загуба на тегло, умора, треска или нощни изпотявания.

- Рядко са докладвани случаи на ТВ при пациенти, лекувани със Simponi, включително при пациенти, които са приемали лекарства за ТВ. Вашият лекар ще Ви назначи изследвания, за да провери дали имате ТВ, като ще запише резултатите от тях във Вашата Сигнална карта на пациента.
- Много е важно да уведомите Вашия лекар, ако някога сте боледували от ТВ или сте били в близък контакт с болен или боледувал от ТВ.

- Ако Вашият лекар прецени, че сте изложени на повишен риск от развитие на ТВ, преди да започнете да използвате Simponi може да бъдете лекувани с лекарства за ТВ.

Вирусът на хепатит В (HBV)

- Уведомете Вашия лекар, ако сте носители на HBV или ако имате, или сте имали HBV, преди да започнете лечение със Simponi.
- Уведомете Вашия лекар, ако смятате, че сте застрашени от заразяване с HBV.
- Вашият лекар ще Ви изследва за HBV.
- При пациенти, които са носители на HBV, 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 за 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 имали фатален изход.
- В редки случаи при пациенти, приемащи други TNF-блокери, е наблюдаван особен и тежък тип лимфом, наречен хепатолиенален Т-клетъчен лимфом. Болшинството 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 пушешите много 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 в състоянието 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.
- 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 диагностицирано демиелинизиращо нарушение 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 Сигнална 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 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 развиете треска, която не отминава, лесно Ви се появяват кръвонасядания или кървите, 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, обърнете се към 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 вливане на BCG, използвано 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 и юноши

Не се препоръчва употребата на Simponi при деца и юноши (под 18 години), тъй като не е проучван в тази възрастова 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, псориатичен артрит или анкилозираш спондилит.
- 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, обърнете се към 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. Ефектите на това лекарство при бременни жени не са известни. Не се препоръчва употребата на Simponi при бременни жени. 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.
- сте (потенциална) кърмачка. 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 други медицински специалисти за своето лечение със Simponi, преди Вашето бебе да бъде ваксинирано (за повече информация вижте точката 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 може да окаже слабо влияние върху способността Ви да шофирате и да използвате инструменти или машини. След приложение на Simponi може да се появи замаяване. Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини.

Simponi съдържа латекс и сорбитол

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

Simponi съдържа сорбитол (E420). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете този препарат.

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.

В каква доза се прилага Simponi

Ревматоиден артрит, псориазис, анкилозиращ спондилит

- Препоръчаната 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

- Таблицата по-долу показва как обичайно ще приемате това лекарство.

Начало на лечението	Начална доза от 200 mg (съдържанието на 4 предварително напълнени писалки) последвано от 100 mg (съдържанието на 2 предварително напълнени писалки) 2 седмици по-късно.
Поддържащо лечение	<ul style="list-style-type: none"> • 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. • 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 като инжекция под кожата (подкожно).
- В началото Вашият лекар или 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.

Обърнете се към Вашия лекар, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията. В края на тази листовка ще намерите подробни „инструкции за инжектиране”.

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 се обърнете към Вашия лекар или фармацевт. Винаги носете със себе си картонената кутия, дори тя да е празна.

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 възнамерявате 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 първия прием на Simponi.
- **сериозни инфекции (включително ТВ, бактериални инфекции включително сериозни инфекции на кръвта и пневмония, тежки гъбични инфекции и други опортюнистични инфекции) (нечести).** Симптоми на инфекция могат да включват повишена температура, умора, кашлица (упорита), задух, грипopodobни симптоми, загуба на тегло, нощно изпотяване, диария, кожни 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, тъмно-кафяво оцветяване на урината, болка в дясната страна на корема, температура, гадене, повръщане и силна умора.
- **заболяване на нервната система като множествена склероза (нечесто).** 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).** Симптоми на лимфома могат да включват подуване на лимфните възли, загуба на тегло или повишена температура.
- **сърдечна недостатъчност (нечесто).** Симптоми на сърдечна недостатъчност могат да включва симптоми като задух или подуване на ходилата Ви.
- **признаци на нарушение на имунната система, наречено лупус (рядко).** Симптоми могат да включват ставна болка или обрив по бузите или ръцете, който е чувствителен на слънцето
- **заболяване на кръвта.** Симптоми на заболяване на кръвта могат да включват неотминаваща температура, много лесно насиняване или кървене, или много бледо лице.

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 (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
- Повърхностни гъбични инфекции
- Бактериални инфекции (като целулит)
- Нисък брой червени кръвни клетки
- Позитивен кръвен тест за лупус
- Алергични реакции
- Лошо храносмилане
- Болка в стомаха
- Гадене
- Грип
- Бронхит
- Инфекция на синусите

- Херпес
- Повишаване на кръвното налягане
- Треска
- Реакции на мястото на инжектиране (включително зачервяване, уплътняване, болка, кръвонасядане, сърбеж, изтръпване и раздразване)
- Чувство на слабост

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 пациенти):

- Абсцес
- Ракови заболявания, включително рак на кожата и неканцерозни тумори и бучки, включително бенки
- Псориазис (включително по дланите и/или ходилата, и/или под формата на кожни мехури)
- Нисък брой на тромбоцитите
- Нисък брой на белите кръвни клетки
- Общ 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
- Проблеми със съня
- Чувство на потиснатост
- Нарушения в равновесието
- Изменения във вкуса
- Изтръпване или „мравучкане“
- Изменения в зрението
- Усещане за неравномерен сърдечен ритъм
- Стесняване на кръвоносните съдове на сърцето
- Съсиреди в кръвта
- Болка и обезцветяване на пръстите на ръцете или краката
- Зачервяване на лицето
- Астма, задъхване, хриптене
- Запек
- Хронично възпалително заболяване на белите дробове
- Нарушения на стомаха и червата, които включват възпаление на обвивката на стомаха и дебелото черво, което може да причини треска
- Киселини
- Болка и язви в устата
- Камъни в жлъчката
- Косопад
- Обрив и сърбеж на кожата
- Нарушения на черния дроб
- Нарушения на пикочния мехур
- Нарушения на бъбреците
- Нарушения на гърдите
- Менструални нарушения
- Фрактури на костите
- Дискомфорт в областта на гръдния кош
- Възпаление на кръвоносните съдове на кожата Ви, което води до обрив

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 пациенти):

- Инфекция на ставите или на тъканите около тях
- Бъбречна инфекция
- Забавено зарастване на рани

- Възпаление на кръвоносните съдове на вътрешните органи
- Левкемия
- Меланом (вид рак на кожата)
- Люспеста, лющеща се кожа
- Нарушения на имунната система, които може да засегнат белия дроб, кожата и лимфните възли (най-често представени като саркоидоза)

Нежелани реакции с неизвестна честота:

- Невъзможност на костния мозък да произвежда кръвни клетки
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Рядък тип рак на кръвта, засягащ предимно млади хора (хепатолиенален Т-клетъчен лимфом)

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 **националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**. 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 я предпазите от светлина.
- 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 битови отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. 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), L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 и вода за инжекции.

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 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 и 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

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft. Tel.:
+36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465808
cllc@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

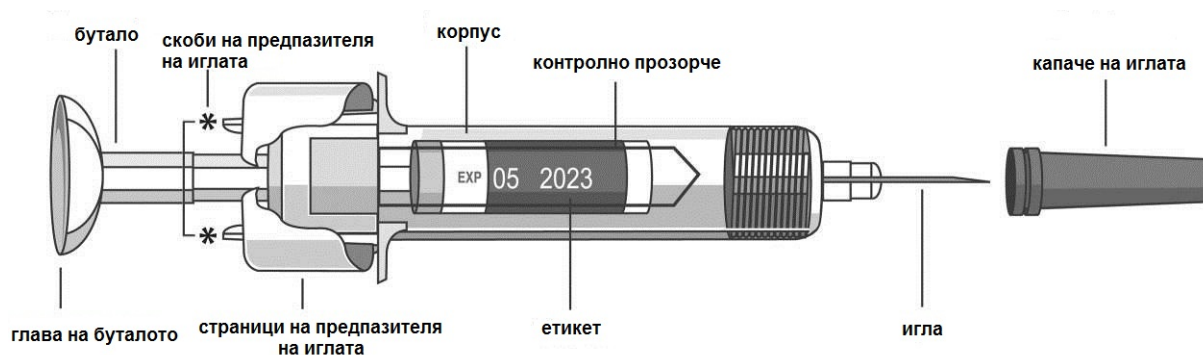
ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ

Ако желаете сами да инжектирате Simroni, 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 спринцовката
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. В тази листовка за по-кратко на някои места „предварително напълнената спринцовка“ е изписана като „спринцовка“.



Фигура 1

1. Подготовка за използване на спринцовката

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

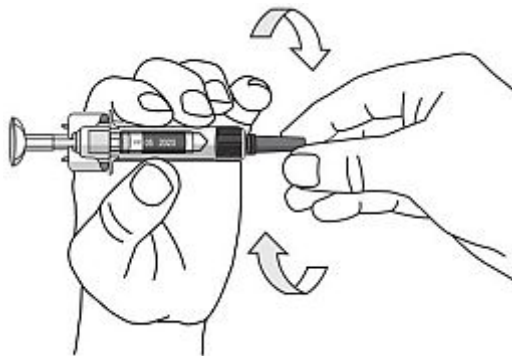
Проверете предварително напълнените спринцовки, за да се уверите, че

- 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 (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.
- Можете също така да проверите срока на годност, отпечатан върху картонената опаковка.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако срокът на годност е изтекъл. Срокът 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 спринцовката да достигне стайна температура

- За да сте сигурни, че лекарството е инжектирано правилно, извадете спринцовката от кутията и я оставете да поседи на стайна температура в продължение на 30 минути, на място, недостъпно за деца.

Не затопляйте спринцовката по никакъв друг начин (например в микровълнова фурна или в гореща вода).

Не сваляйте капачето на иглата на спринцовката, 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 спринцовката

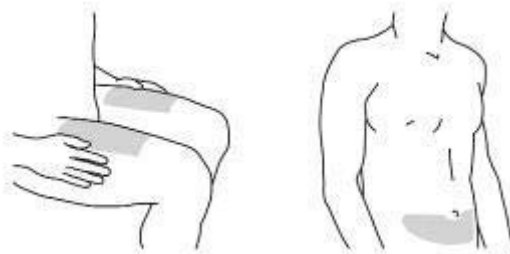
- Хванете предварително напълнената спринцовка за корпуса, така че капачето на иглата да сочи надолу.
- Погледнете в контролното прозорче, за да се уверите, че течността в спринцовката е бистра или леко опалесцентна (с перлен блясък) и безцветна до светложълта. Разтворът може да се използва, ако съдържа 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 спринцовката, 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.

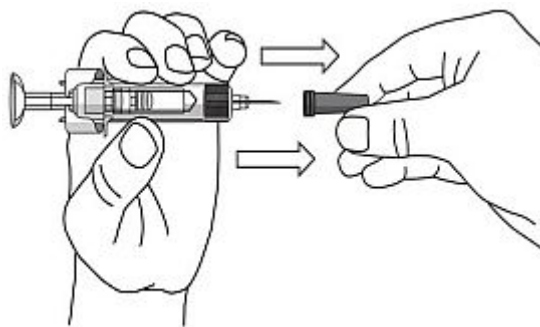
Отстранете капачето на иглата (вижте фигура 5)

- Когато сте готови да си инжектирате лекарството, с една ръка хванете корпуса на спринцовката.
- 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 допускате тя да докосне никаква повърхност.

Не използвайте спринцовката, ако сте я изпуснали, след като капачето е махнато. Ако това се случи, моля, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.



Фигура 5

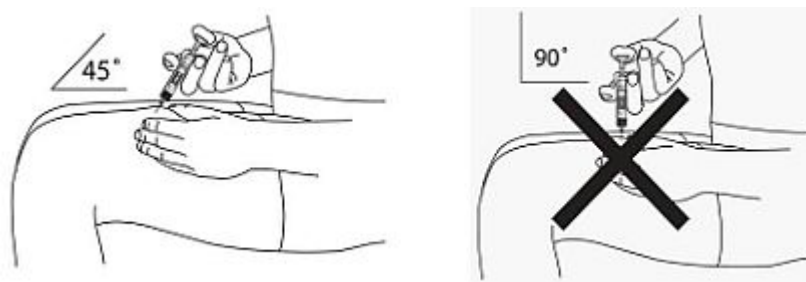
Положение на спринцовката при инжектиране

- Хванете корпуса на спринцовката 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.

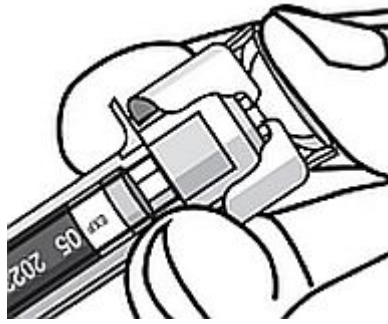
Инжектиране на лекарството

- 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).



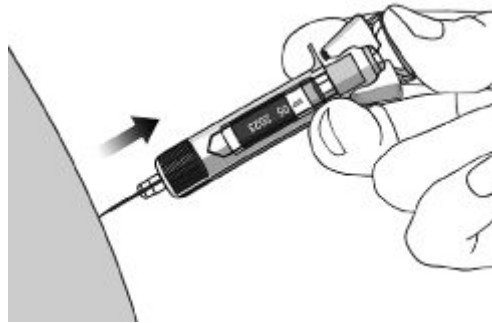
Фигура 6

- Инжектирайте цялото количество от лекарството, като натискате буталото дотогава, докато главата му застане между страниците на протектора на иглата (вижте фигура 7).



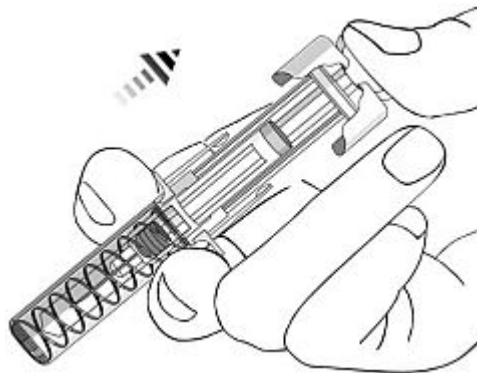
Фигура 7

- 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 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 задържете в продължение на 10 секунди.
- Ако е необходимо, можете да покриете мястото на инжектиране с малка лепенка. Не масажирате кожата.

Изхвърлете спринцовката (вижте фигура 10)

- Незабавно изхвърлете спринцовката в специално кошче за остри отпадъци. Уверете се, че изхвърляте кошчето 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 спринцовката.

Ако смятате, че при инжектирането нещо се е объркало или не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.



Фигура 10