

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Simponi 45 mg/0,45 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena pildspalvveida pilnšļirce satur 45 mg golimumaba (*golimumab*) * 0,45 ml. 1 ml šķīduma satur 100 mg golimumaba.

Ar katru pildspalvveida pilnšļirci var ievadīt no 0,1 ml līdz 0,45 ml (kas atbilst 10 mg līdz 45 mg golimumaba) ar soli 0,05 ml.

* Monoklonāla cilvēka IgG1 κ antiViela, kas ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību iegūta no grauzēju hibridomas šūnu līnijas.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 18,45 mg sorbīta (E420) 45 mg devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (injekcija), *VarioJect*.

Šķīdums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Juvenils idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts (pJIA)

Simponi lietošana kombinācijā ar metotreksātu (MTX) indicēta poliartikulārā idiopātiskā juvenilā artrīta ārstēšanai bērniem no 2 gadu vecuma, kuri uz iepriekšējo MTX terapiju nav atbilstoši reaģējuši.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst sākt un tā jāuzrauga kvalificētiem ārstiem ar pieredzi slimību, kuru gadījumā indicēts Simponi, noteikšanā un terapijā. Pacientiem, kuri lieto Simponi, jāizsniedz Pacienta atgādinājuma kartīte, kas ir pievienota iepakojumam.

Devas

45 mg/0,45 ml pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta pediatrikajiem pacientiem. Katra pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta vienreizējai lietošanai vienam pacientam, un tūlīt pēc lietošanas tā jāizmet.

Pediatriiskā populācija

Juvenils idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts bērniem ar ķermeņa masu zem 40 kg

Simponi ieteicamā deva bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg un kuriem ir poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts, ir 30 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma; maksimālā reizes deva ir 40 mg, ko

ievada vienreiz mēnesī, katru mēnesi vienā un tajā pašā datumā. Parakstāmais injekcijas tilpums jāizvēlas atbilstoši pacienta auguma garumam un ķermeņa masai, kā parādīts 1. tabulā.

1. tabula.

Simponi deva mililitros (ml) atkarībā no pJIA pacientu auguma garuma un ķermeņa masas

		Kopējā ķermeņa masa (kg)						
		10-12	13-17	18-22	23-27	28-32	33-37	38-39
		Devu (ml)						
Auguma garums (cm)	70 līdz < 75	0,15	0,15	0,2				
	75 līdz < 85	0,15	0,15	0,2	0,2			
	85 līdz < 95	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	
	95 līdz < 105	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3
	105 līdz < 115	0,15	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,3
	115 līdz < 125	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,35
	125 līdz < 135		0,2	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	135 līdz < 145		0,25	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	145 līdz < 155			0,25	0,3	0,35	0,35	0,4
	155 līdz < 165			0,3	0,3	0,35	0,35	0,4
165 līdz < 175				0,35	0,35	0,4	0,4	
175 līdz < 180					0,35	0,4	0,4	

Poliartikulārs juvenils idiopātiskais artrīts bērniem ar vismaz 40 kg ķermeņa masu

Bērniem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg, ir pieejama 50 mg pildspalvveida pilnšļirce vai pilnšļirce. Par Simponi 50 mg lietošanu, skatīt Simponi 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē vai šķīdums injekcijām pilnšļircē ZA 4.2. apakšpunktā.

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti rodas pēc 12 - 14 terapijas nedēļām (pēc 3 – 4 devām). Terapijas turpināšana atkārtoti jāapsver bērniem, kuriem šajā laikā nav pierādījumu par terapeitisku uzlabojumu.

Simponi nav piemērots lietošanai pacientiem līdz 2 gadu vecumam pJIA indikācijai.

Izlaista deva

Ja pacients aizmirst plānotajā datumā injicēt Simponi, aizmirstā deva jāinjicē pēc iespējas drīz pēc tam, kad pacients par to atcerējies. Pacienti jāinstruē neinjicēt dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Nākamā deva jāievada, ievērojot turpmākos norādījumus:

- ja deva nokavēta par mazāk kā divām nedēļām, pacientam jāinjicē aizmirstā deva un jāpaliek pie sākotnējā grafika;
- ja deva nokavēta par vairāk kā divām nedēļām, pacientam jāinjicē aizmirstā deva un, sākot ar šīs injekcijas datumu, jāizveido jauns grafiks.

Īpašas pacientu grupas

Nieru un aknu darbības traucējumi

Simponi lietošana šajās pacientu grupās nav pētīta. Nav iespējams sniegt ieteikumus par devu.

Pediātriskā populācija

Golimumaba lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar pJIA vecumā līdz 2 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Simponi paredzēts subkutānai lietošanai. Ja ārsts to uzskata par piemērotu un nepieciešamības gadījumā veic turpmākus izmeklējumus, pēc piemērotas apmācības subkutānu injekciju veikšanā

pacienti var sev injicēt paši. Pacienti jāinstruē injicēt parakstīto Simponi devu, ievērojot vispusīgos iepakojumā pieejamos norādījumus par lietošanu.

Norādījumus par ievadīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva tuberkuloze (TB) vai cita veida smaga infekcija, piemēram, sepse, kā arī oportūniska infekcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Mērena vai smaga sirds mazspēja (III/IV klase pēc *NYHA*) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, skaidri jāuzraksta ievadīto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas slimības

Pacientiem pirms golimumaba terapijas sākšanas, tās laikā un pēc tās rūpīgi jākontrolē, vai nerodas infekcijas slimības, tai skaitā tuberkuloze. Tā kā golimumaba eliminācija var ilgt pat 5 mēnešus, pacientu kontrole jāturpina visā šajā laikā. Ja pacientam rodas nopietna infekcija vai sepse, terapiju ar golimumabu nedrīkst turpināt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Golimumabu nedrīkst lietot pacientiem ar klīniski nozīmīgu, aktīvu infekcijas slimību. Piesardzība jāievēro, apsverot golimumaba lietošanu pacientiem ar hronisku infekciju vai atkārtotu infekciju anamnēzē. Pacienti atbilstoši jāinformē par iespējamiem infekcijas riska faktoriem un jāiesaka no tiem izvairīties.

TNF blokatoru lietotāji ir daudz uzņēmīgāki pret nopietnām infekcijas slimībām.

Pacientiem, kas lietojuši golimumabu, ziņots par baktēriju (tai skaitā sepsi un pneimoniju), mikobaktēriju (tai skaitā tuberkuloze), invazīvām sēnīšu un oportūniskām infekcijām, tai skaitā letāliem to gadījumiem. Daži nopietnas infekcijas gadījumi radušies pacientiem, kuriem vienlaikus tiek veikta imūnsupresīva terapija, kas šādiem pacientiem papildus pamatsaslimšanai var radīt noslieci uz infekciju. Pacienti, kuriem golimumaba terapijas laikā rodas jauna infekcija, rūpīgi jānovēro, un šādiem pacientiem jāveic pilnīga diagnostiska izvērtēšana. Golimumaba lietošana jāpārtrauc, ja pacientam rodas jauna nopietna infekcija vai sepse, un jāsāk atbilstoša antimikrobiska vai pretsēnīšu terapija, līdz infekcija tiek kontrolēta.

Pacientiem, kas uzturējušies reģionos, kur invazīvas sēnīšu infekcijas slimības, piemēram, histoplazmoze, kokcidiomikoze vai blastomikoze, ir endēmiskas, vai uz šādiem reģioniem ceļojuši, pirms golimumaba terapijas sākšanas rūpīgi jānovērtē tās sniegtais ieguvums un radītais risks. Ja riska grupas pacientiem, kas tiek ārstēti ar golimumabu, attīstās nopietna sistēmiska slimība, var būt aizdomas par invazīvo sēnīšu infekciju. Ja iespējams, šiem pacientiem pretsēnīšu zāļu ievadīšana būtu jāveic konsultējoties ar ārstu, kas specializējies pacientu ar invazīvo sēnīšu infekciju ārstēšanā.

Tuberkuloze

Saņemti ziņojumi par tuberkulozi golimumabu lietojušiem pacientiem. Jāpiezīmē, ka vairumā šo ziņojumu tuberkuloze bija ekstrapulmonāra un izpaudās ar vietēju vai diseminētu slimības formu.

Pirms golimumaba terapijas sākšanas visiem pacientiem jānovērtē aktīvas un neaktīvas ('latentas') tuberkulozes iespēja. Šajā vērtējumā jāiekļauj detalizēta medicīniskā anamnēze ar personisku tuberkulozes anamnēzi vai informāciju par iepriekšējo saskari ar tuberkulozi, kā arī iepriekš un/vai pašlaik lietotu imūnsupresīvu terapiju. Visiem pacientiem jāveic atbilstoši skrīningizmeklējumi, t.i.,

tuberkulīna ādas vai asins raudze un krūškurvja rentgenogramma (var būt piemērojamas vietējās vadlīnijas). Informāciju par šo izmeklējumu veikšanu ieteicams reģistrēt Pacienta atgādinājuma kartītē. Zaļu ordinētājiem tiek atgādināts par tuberkulīna ādas raudzes viltus negatīva rezultāta risku, īpaši pacientiem ar smagu slimību vai nomāktu imūnsistēmu.

Ja tiek noteikta aktīvas tuberkulozes diagnoze, terapiju ar golimumabu nedrīkst sākt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja rodas aizdomas par latentu tuberkulozi, jākonsultējas ar ārstu, kuram ir pieredze tuberkulozes ārstēšanā. Visos turpmāk aprakstītajos gadījumos ļoti rūpīgi jāapsver golimumaba terapijas sniegtā ieguvuma/radītā riska līdzsvars.

Ja tiek noteikta neaktīva ('latenta') tuberkuloze, pirms golimumaba lietošanas sākšanas jāskatās tās ārstēšana ar prettuberkulozes līdzekļiem atbilstoši vietējām vadlīnijām.

Pacientiem, kuriem ir vairāki vai nozīmīgi tuberkulozes riska faktori un negatīvs rezultāts latentas tuberkulozes izmeklējumā, pirms golimumaba lietošanas sākšanas jāapsver prettuberkulozes terapija. Pirms golimumaba lietošanas prettuberkulozes terapija jāapsver arī pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē, ja nav iespējams pierādīt adekvātas terapijas kursa veikšanu.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar golimumabu latentas tuberkulozes terapijas laikā un pēc tās, tika novēroti aktīvas tuberkulozes gadījumi. Pacientus, kuri lieto golimumabu, rūpīgi jānovēro, vai nerodas aktīvas tuberkulozes pazīmes un simptomi, ieskaitot pacientus, kuriem latentas tuberkulozes izmeklējumu rezultāti ir negatīvi, pacientus, kuri lieto latentas tuberkulozes terapiju, vai pacientus, kuriem agrāk tika ārstēta tuberkulozes infekcija.

Visiem pacientiem jānorāda meklēt medicīnisku palīdzību, ja golimumaba terapijas laikā vai pēc tās rodas izpausmes/simptomi, kas liecina par tuberkulozi (piemēram, pastāvīgs klepus, novājēšana/ķermeņa masas samazināšanās, subfebrils drudzis).

B hepatīta vīrusa reaktivizēšanās

Pacientiem, kuri lietojuši TNF antagonistu, tai skaitā golimumabu, un ir hroniski B hepatīta vīrusa nēsātāji (t.i., pozitīva reakcija virsmas antigēna testā), radusies B hepatīta reaktivizēšanās. Dažos no šiem gadījumiem bijis letāls galarezultāts.

Pirms ārstēšanas ar golimumabu pacienti jāpārbauda attiecībā uz B hepatīta infekciju. Pacientiem, kam ir pozitīvi B hepatīta infekcijas testa rezultāti, ieteicams konsultēties ar B hepatīta ārstēšanā pieredzējušu ārstu.

B hepatīta vīrusa nēsātājiem, kuriem nepieciešama ārstēšana ar golimumabu, visā terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc tās pabeigšanas rūpīgi jānovēro, vai nerodas aktīvas B hepatīta infekcijas izpausmes un simptomi. Nav pieejama adekvāta informācija par B hepatīta vīrusa nēsātāju ārstēšanu ar pretvīrusu terapiju vienlaicīgi ar TNF antagonista terapiju, lai novērstu B hepatīta reaktivizēšanos. Pacientiem, kuriem B hepatīts reaktivizējas, golimumaba lietošana jāpārtrauc un jāskatās efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu balstterapiju.

Ļaundabīgas un limfoproliferatīvas slimības

Iespējamā TNF blokatoru terapijas nozīme ļaundabīgu slimību izcelsmē nav zināma. Pamatojoties uz pašreizējām zināšanām, nevar izslēgt iespējamu limfomas, leukēmijas vai citu ļaundabīgu slimību rašanās risku pacientiem, kas lietojuši TNF antagonistu. Apsverot TNF bloķējošu terapiju pacientiem ar ļaundabīgu slimību anamnēzē un šādas terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem radusies ļaundabīga slimība, jāievēro piesardzība.

Ļaundabīgi jaunveidojumi bērniem

Pēc reģistrācijas apstākļos ar TNF blokatoriem ārstētiem bērniem, pusaudžiem un gados jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadu vecumam) gadījumos, kad ārstēšana sāka līdz 18 gadu vecumam, ir

aprakstīti ļaundabīgi jaunveidojumi, no kuriem daži bijuši ar letālu iznākumu. Aptuveni pusē gadījumu tās bija limfomas. Pārējos gadījumos ir novēroti daudzu un dažādu veidu ļaundabīgi jaunveidojumi, tostarp arī reti ļaundabīgi jaunveidojumi, kas parasti saistīti ar imūnās sistēmas darbības nomākumu. Ar TNF blokatoriem ārstētiem bērniem un pusaudžiem nav iespējams izslēgt ļaundabīgu jaunveidojumu attīstības risku.

Limfoma un leukēmija

Visu TNF bloķējošo līdzekļu, tai skaitā golimumaba, klīnisko pētījumu kontrolētajā daļā pacientiem, kuri lietojuši anti-TNF terapiju, novēroja vairāk limfomas gadījumu nekā kontroles grupas pacientiem. Simponi reimatoīdā artrīta (RA), psoriātiskā artrīta (PsA) un ankilozējošā spondilīta (AS) IIb un III fāzes klīniskajos pētījumos saslimstība ar limfomu Simponi lietojušiem pacientiem bija lielāka nekā sagaidāmā saslimstība vispārējā iedzīvotāju populācijā. Ar golimumabu ārstētajiem pacientiem ir aprakstīti leukēmijas gadījumi. Pacienti ar ilgstošu ļoti aktīvu reimatoīdo artrītu un iekaisīgu slimību, kas apgrūtina riska vērtēšanu, ir pakļauti palielinātam limfomu un leukēmijas fona riskam.

Pacientiem, kuri ārstēti ar citiem TNF blokatoriem, pēcreģistrācijas periodā ziņots par retiem hepatosplēnisko T šūnu limfomas (*hepatosplenic T-cell lymphoma*; HSTCL) gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šis reti sastopamais T šūnu limfomas paveids ir ļoti agresīvas gaitas slimība, kas parasti ir letāla. Vairums gadījumu bija pusaudžiem un jauniem pieaugušiem vīriešiem, kuriem gandrīz visiem vienlaikus tika ārstēta iekaisīga zarnu slimība ar azatiopriņu (AZA) vai 6-merkaptopurīnu (6-MP). Rūpīgi jāapsver iespējamais AZA vai 6-MP kombinēšanas risks ar golimumabu. Ar TNF blokatoriem ārstētiem pacientiem nevar izslēgt hepatosplēnisko T šūnu limfomas risku.

Ļaundabīgas slimības, izņemot limfomu

Simponi IIb un III fāzes RA, PsA, AS un čūlainā kolīta (ČK) klīnisko pētījumu kontrolētajā daļā saslimstība ar ļaundabīgām slimībām, kas nebija limfoma (izņemot nemelanomas ādas vēzi), golimumaba un kontroles grupā bija līdzīga.

Lokzarnas displāzija/karcinoma

Nav zināms, vai ārstēšana ar golimumabu ietekmē displāzijas vai lokzarnas vēža rašanās risku. Visiem pacientiem ar čūlaino kolītu, kuriem ir palielināts displāzijas vai lokzarnas karcinomas risks (piemēram, pacientiem ar ilgstošu čūlaino kolītu vai primāru sklerotizējošu holangītu) vai kuriem anamnēzē ir displāzija vai lokzarnas karcinoma, pirms ārstēšanas un visā slimības laikā regulāri jāpārbauda, vai nav displāzijas. Šiem izmeklējumiem jāietver kolonoskopija un biopsija (atbilstoši vietējiem ieteikumiem). Ar golimumabu ārstētiem pacientiem, kuriem pirmreizēji diagnosticē displāziju, uzmanīgi jāpārvērtē individuālais risks un guvumi, kā arī jāapsver, vai turpināt terapiju.

Pētnieciskā klīniskajā pētījumā, kurā golimumaba lietošana vērtēta pacientiem ar smagu pastāvīgu astmu, pacientiem golimumaba grupā bija vairāk ļaundabīgas slimības gadījumu nekā kontroles grupas pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šī atklājuma nozīme nav zināma.

Pētnieciskā klīniskajā pētījumā, kurā vērtēta cita anti-TNF līdzekļa infliksimaba lietošana pacientiem ar mērenu vai smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), pacientiem infliksimaba terapijas grupā bija vairāk ļaundabīgu, galvenokārt plaušu vai galvas un kakla, audzēju gadījumu nekā kontroles grupas pacientiem. Visiem pacientiem anamnēzē bija nopietna smēķēšana. Tādēļ, lietojot jebkuru TNF antagonistu HOPS pacientiem, kā arī pacientiem ar nopietnas smēķēšanas radītu palielinātu ļaundabīgas slimības risku, jāievēro piesardzība.

Ādas vēži

Pacientiem, kuriem ārstēšanā lietoja TNF blokatorus, ieskaitot golimumabu, ziņots par melanomu un Merkela šūnu karcinomu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ieteicama periodiska ādas pārbaude, īpaši pacientiem ar ādas vēža riska faktoriem.

Sastrēguma sirds mazspēja (SSM)

TNF blokatoru (tostarp arī golimumaba) lietošanas laikā ir aprakstīti sastrēguma sirds mazspējas (SSM) saasināšanās, kā arī pirmreizējas SSM gadījumi. Dažos gadījumos bija letāls iznākums. Cita TNF antagonista klīniskajā pētījumā novērota sastrēguma sirds mazspējas stāvokļa pasliktināšanās un mirstības palielināšanās. Golimumaba darbība pacientiem ar SSM nav pētīta. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II klase pēc NYHA) golimumabs jālieto piesardzīgi. Pacienti rūpīgi jānovēro, un pacientiem, kuriem rodas jauni vai pasliktinās jau esoši sirds mazspējas simptomi, golimumaba lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Neiroloģiskas komplikācijas

TNF blokatoru (tostarp arī golimumaba) lietošana ir bijusi saistīta ar pirmreizējiem vai pastiprinātiem klīniskiem simptomiem un/vai radiogrāfiski iegūtiem pierādījumiem, kas liecina par traucējumiem, kas saistīti ar centrālās nervu sistēmas demielinizāciju, tostarp arī multiplo sklerozi un perifēriem ar demielinizāciju saistītiem traucējumiem. Pacientiem, kuriem jau ir demielinizējoša slimība vai tā nesen sākusies, pirms golimumaba terapijas sākšanas rūpīgi jāapsver anti-TNF terapijas sniegtais ieguvums un radītais risks.

Ja attīstās šādi traucējumi, jāapsver golimumaba lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kirurģiskas operācijas

Pieredze par golimumaba terapijas drošumu pacientiem, kuriem veiktas ķirurģiskas procedūras, tai skaitā artroplastija, ir ierobežota. Ja plānota ķirurģiska procedūra, jāievēro līdzekļa ilgais izvadīšanas pusperiods. Pacientam, kuram golimumaba terapijas laikā nepieciešama ķirurģiska operācija, rūpīgi jānovēro, vai nerodas infekcijas izpausmes un jāsāk atbilstoši terapeitiski pasākumi.

Imūnsistēmas nomākšana

Iespējams, ka TNF bloķējošie līdzekļi, tai skaitā golimumabs, ietekmē organisma aizsargreakciju pret infekciju un ļaundabīgām slimībām, jo TNF mediē iekaisumu un modulē šūnu imūnās reakcijas.

Autoimūnās norises

Anti-TNF terapijas radītais relatīvais TNF_α deficīts var izraisīt autoimūno norišu sākšanos. Ja pacientam pēc terapijas ar golimumabu rodas simptomi, kas liecina par vilkēdei līdzīgo sindromu, un ir pozitīvs rezultāts izmeklējumā, kurā nosaka antivielas pret dubultspirāles DNS, golimumaba terapija jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hematoloģiskas reakcijas

Pacientiem, kuri saņem TNF blokatorus, tajā skaitā Simponi, ziņots par pancitopēniju, leikopēniju, neitropēniju, agranulocitozi, aplastisko anēmiju un trombocitopēniju. Visiem pacientiem jānorāda nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja rodas par asins sastāva pārmaiņām liecinoši simptomi (piemēram, pastāvīgs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums). Pacientiem ar apstiprinātām nozīmīgām hematoloģiskām patoloģijām jāapsver golimumaba terapijas pārtraukšana.

Vienlaicīga TNF antagonistu un anakinras lietošana

Klīniskajos pētījumos, kuros vienlaikus tika lietota anakinra un cits TNF blokators – etanercept, novērotas smagas infekcijas un neitropēnija bez papildu klīniskā ieguvuma. Šīs kombinētās terapijas laikā novēroto blakusparādību veida dēļ līdzīga toksiska iedarbība iespējama arī anakinras un citu TNF blokatoru kombinētās lietošanas gadījumā. Golimumaba un anakinras kombinācija nav ieteicama.

Vienlaicīga TNF antagonistu un abatacepta lietošana

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga TNF antagonistu un abatacepta lietošana bijusi saistīta ar palielinātu infekciju, arī smagu infekciju, risku, salīdzinot ar TNF antagonista monoterapiju, bez palielināta klīniskā ieguvuma. Golimumaba un abatacepta kombinācija nav ieteicama.

Lietošana vienlaicīgi ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem

Nav pietiekami daudz datu par golimumaba lietošanu vienlaicīgi ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem, kurus lieto tādu pašu stāvokļu, kā golimumaba gadījumā, ārstēšanā. Golimumaba lietošana vienlaicīgi

ar šādiem bioloģiskiem līdzekļiem nav ieteicama, jo pastāv paaugstināts infekcijas risks un iespējamās citas farmakoloģiskās mijiedarbības.

Terapijas maiņa starp bioloģiskajiem slimības gaitu modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (DMARD)

Nomainot terapiju no viena bioloģiskā līdzekļa uz citu, jāievēro piesardzība un jāturpina novērot, vai pacientam nerodas infekcijas pazīmes, jo bioloģiskās aktivitātes pārklāšanās dēļ var vēl vairāk paaugstināties nevēlamo blakusparādību, tostarp infekcijas, risks.

Vakcinācija/terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Pacientus, kuri ārstēti ar golimumabu, var vakcinēt, izņemot vakcinēšanu ar dzīvām vakcīnām (skatīt 4.5 un 4.6. apakšpunktu). Pacientiem, kuri saņem anti-TNF terapiju pieejami ierobežoti dati par reakciju pret vakcinēšanu, izmantojot dzīvas vakcīnas vai sekundāru infekcijas pārvešanu ar dzīvām vakcīnām. Dzīvo vakcīnu lietošana var izraisīt klīniskas infekcijas, tajā skaitā diseminēto infekciju.

Cita veida terapeitisko infekcijas izraisītāju lietošana, piemēram, dzīvu, novājinātu baktēriju (piemēram, BCG instalācija urīnpūslī vēža terapijai), var izraisīt klīniskas infekcijas, ieskaitot diseminēto infekciju. Ieteicams nelietot terapeitiskos infekcijas ierosinātājus vienlaikus ar golimumabu.

Alerģiskas reakcijas

Pēcregistrācijas perioda laikā pēc golimumaba lietošanas aprakstītas nopietnas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tostarp arī anafilaktiska reakcija). Dažas no šīm reakcijām parādījās pēc pirmās golimumaba lietošanas. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai citas nopietnas alerģiskas reakcijas, golimumaba ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša terapija.

Jutība pret lateksu

Pildspalvveida pilnšļirces adatas aizsargapvalks ir pagatavots no lateksu saturošas sausas dabiskās gumijas un personām, kas jutīgas pret lateksu, var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

III fāzes RA, PsA, AS un ČK pētījumos pacienti no 65 gadu vecuma, kas lietoja golimumabu, pēc nevēlamu blakusparādību (NB), nopietnu nevēlamu blakusparādību (NNB) un nopietnas infekcijas rašanās neatšķīrās no gados jaunākiem pacientiem. Tomēr jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus cilvēkus, un īpaša uzmanība jāpievērš infekcijas rašanās iespējamībai. Neradiogrāfiska aksiāla spondiloartrīta (Nr-aksiāla SpA) pētījumā netika iekļauti 45 gadus veci un vecāki pacienti.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Īpaši golimumaba pētījumi, kuros piedalījās pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem, nav veikti. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem golimumabs jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Vakcinācija

Pediātriskajiem pacientiem pirms golimumaba terapijas uzsākšanas, ja tas ir iespējams, ieteicams veikt visu nepieciešamo imunizācijas kursu saskaņā ar spēkā esošām imunizācijas vadlīnijām (skatīt iepriekš "Vakcinācija/terapeitiskie infekciozie aģenti").

Palīgvielas

Simponi satur sorbītu (E 420). Pacientiem ar retiem pārmantotiem fruktozes nepanesības traucējumiem jāņem vērā vienlaicīgi lietotu sorbītu (vai fruktozi) saturošu zāļu un ar uzturu uzņemtā sorbīta (vai fruktozes) darbības summēšanos (skatīt 2. apakšpunktu).

Terapijas kļūdu iespējamība

Svarīgi, lai tiktu ievadīta pareizā zāļu deva, kā norādīts sadaļā „Devas” (skatīt 4.2. apakšpunktu). Jānodrošina, lai pacienti nesaņemtu mazāku zāļu devu, vai zāles netiktu pārdozētas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Lietošana vienlaikus ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem

Nav ieteicama golimumaba lietošana vienlaicīgi ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem, kurus lieto tādu pašu stāvokļu, kā golimumaba gadījumā, ārstēšanā, ieskaitot anakinru un abataceptu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzīvas vakcīnas/terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Dzīvas vakcīnas nedrīkst lietot vienlaikus ar golimumabu (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Terapeitiskos infekcijas ierosinātājus nedrīkst lietot vienlaikus ar golimumabu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Metotreksāts

Lai arī lietošana vienlaikus ar MTX pacientiem ar RA, PsA vai AS rada lielāku golimumaba līdzsvara koncentrāciju pirms nākamās devas ievadīšanas, dati neliecina, ka nepieciešama golimumaba vai MTX devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizmanto pietiekami efektīva kontracepcijas metode grūtniecības nepieļaušanai un tās izmantošana jāturpina vismaz sešus mēnešus pēc pēdējās ārstēšanas ar golimumabu.

Grūtniecība

Prospektīvi ir apkopotu dati par vidēji lielu skaitu (aptuveni 400) grūtniecību, kuras bijušas pakļautas golimumaba iedarbībai, kā rezultātā ir piedzimuši dzīvi bērni ar zināmu iznākumu, tostarp, par 220 grūtniecībām, kuras golimumaba iedarbībai bija pakļautas pirmajā trimestrī. Ziemeļeiropā notikušā populācijas pētījumā, kura laikā tika analizēti dati par 131 grūtniecību (un 134 zīdaiņiem), sešos no 134 gadījumiem (4,5 % gadījumu) pēc Simponi iedarbības *in utero* bija atklātas nopietnas iedzimtas patoloģijas, salīdzinot ar 599 no 10 823 gadījumiem (5,5 % gadījumu) pēc nebioloģiskas izcelsmes sistēmisku zāļu lietošanas salīdzinājumā ar 4,6 % gadījumu pētījuma kopējā populācijā. Pēc jaucēfaktora koriģētā izredžu attiecība (*odds ratio*, OR), lietojot Simponi, bija 0,79 (95 % TI 0,35–1,81) salīdzinājumā ar nebioloģiskās izcelsmes sistēmisku zāļu lietošanu, un salīdzinājumā ar kopējo populāciju OR, lietojot Simponi, bija 0,95 (95 % TI 0,42–2,16).

Tā kā golimumabs inhibē TNF, tā lietošana grūtniecības laikā var ietekmēt jaundzimušā normālās imūnreakcijas. Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pieejamā klīniskā pieredze ir ierobežota. Grūtniecības laikā golimumaba lietošana ir atļauta tikai absolūtu indikāciju gadījumos.

Golimumabs šķērso placentu. Pēc tam, kad grūtnieces ir ārstētas ar ANF bloķējošajām monoklonālajām antivielām, ārstētajām mātēm dzimušo zīdaiņu serumā antivielas ir konstatētas līdz sešiem mēnešiem pēc piedzimšanas. Tādēļ šiem zīdaiņiem var būt lielāks infekciju risks. Zīdaiņiem, kuri *in utero* bijuši pakļauti golimumaba iedarbībai, sešus mēnešus pēc tam, kad mātei grūtniecības laikā pēdējo reizi injicēts golimumabs, nav ieteicams ievadīt dzīvās vakcīnas (skatīt 4.4 un 4.5. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai golimumabs tiek izvadīts ar mātes pienu un pēc norīšanas uzsūcas vispārējā asinsritē. Pierādīts, ka pērtiķiem golimumabs nonāk mātes pienā, un, tā kā cilvēka imūnglobulīni tiek izvadīti ar pienu, sievietes golimumaba terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc tās nedrīkst barot zīdaiņi ar krūti.

Fertilitāte

Dzīvnieku fertilitātes pētījumi ar golimumabu nav veikti. Fertilitātes pētījumā ar pelēm, izmantojot analogu antivielu, kas selektīvi inhibē peļu TNF- α funkcionālo aktivitāti, nozīmīga ietekme uz fertilitāti netika konstatēta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Simponi minimāli ietekmē spēju vadīt velosipēdu vai citu transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Tomēr pēc Simponi ievadīšanas var rasties reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

RA, PsA, AS, nr-aksiāla SpA un ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos visbiežāk aprakstītās nevēlamās blakusparādības jeb NBP bija augšējo elpceļu infekcijas, kas radās 12,6% ar golimumabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 11,0% kontroles grupas pacientu. Visnopietnākās golimumaba lietošanas laikā aprakstītās NBP ir nopietnas infekcijas (tostarp arī sepse, pneimonija un tuberkuloze, kā arī invazīvas sēnīšu un oportunistiskas infekcijas), ar demielinizāciju saistīti traucējumi, B hepatīta vīrusa reaktivācija, sirds sastrēguma mazspēja, autoimūni procesi (vilkēdei līdzīgs sindroms), hematoloģiskas reakcijas un nopietnas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tostarp arī anafilaktiska reakcija), vaskulīts, limfoma un leukēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā apkopotas klīnisko pētījumu laikā un pēcreģistrācijas perioda laikā visā pasaulē aprakstītās golimumaba izraisītās NBP. Norādītajās orgānu sistēmu grupās NBP uzskaitītas sastopamības biežuma grupās, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Blakusparādības, katrā biežuma grupā, sakopotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula
NBP saraksts tabulas formā

Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži: augšējo elpceļu infekcija (nazofaringīts, faringīts, laringīts un rinīts)
	Bieži: bakteriālas infekcijas (piemēram, celulīts), dziļo elpceļu infekcija (piemēram, pneimonija), vīrusinfekcijas (piemēram, gripa un herpes), bronhīts, sinusīts, virspusējas sēnīšinfekcijas, abscess
	Retāk: sepse (arī septisks šoks), pielonefrīts
	Reti: tuberkuloze, oportunistiskas infekcijas (piemēram, invazīvas sēnīšu infekcijas [histoplazmoze, kokcidioidomikoze, pneimocitose], bakteriāla, atipiska mikobaktēriju infekcija un protozoju infekcija), B hepatīta reaktivācija, bakteriāls artrīts, infekciozs bursīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji	Retāk: audzēji (piemēram, ādas vēzis, plakanšūnu vēzis un melanocītiskas dzimumzīmes)
	Reti: limfoma, leukēmija, melanoma, Merkela šūnu karcinoma
	Nav zināms: hepatosplēnisko T šūnu limfoma*, Kapoši sarkoma

Asins un limfātiskas sistēmas traucējumi	Bieži: leukopēnija (tajā skaitā neitropēnija), anēmija Retāk: trombocitopēnija, pancitopēnija Reti: aplastiskā anēmija, agranulocitoze
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži: alerģiskas reakcijas (bronhu spazmas, paaugstināta jutība, nātrene), pozitīvas autoantivielas Reti: nopietnas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tostarp arī anafilaktiska reakcija), vaskulīts (sistēmisks), sarkoidoze
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Retāk: vairogdziedzera funkciju traucējumi (piemēram, hipotireoze, hipertireoze un podagra)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Retāk: paaugstināts glikozes līmenis asinīs, paaugstināts lipīdu līmenis
Psihiskie traucējumi	Bieži: depresija, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži: reibonis, galvassāpes, parestēzija Retāk: līdzsvara traucējumi Reti: demielinizējoši traucējumi (centrāli un perifēri), disgeizija
Acu bojājumi	Retāk: redzes traucējumi (piemēram, neskaidra redze un samazināts redzes asums), konjunktivīts, acu alerģija (piemēram, nieze un kairinājums)
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk: aritmija, išēmiska koronāro artēriju slimība Reti: sastrēguma sirds mazspēja (pirmreizēja vai pastiprināšanās)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži: hipertensija Retāk: tromboze (piemēram, dziļo vēnu un aortas), pietvīkums Reti: Reino sindroms
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži: astma un ar to saistīti simptomi (piemēram, sēkšana un bronhu hiperaktivitāte) Retāk: intersticiāla plaušu slimība
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži: dispepsija, gastrointestinālas un sāpes vēderā, slikta dūša, gastrointestināli iekaisīgi traucējumi (piemēram, gastrīts un kolīts), stomatīts Retāk: aizcietējums, gastroezofageālā atvīļņa slimība,
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži: alanīna aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās, aspartāta aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās Retāk: holelitiāze, aknu darbības traucējumi
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži: nieze, izsitumi, alopēcija, dermatīts Retāk: bullozas ādas reakcijas, psoriāze (plaukstu, pēdu un pustulozas psoriāzes parādīšanās vai jau esošās psoriāzes pastiprināšanās), nātrene Reti: lihenoidas reakcijas, ādas lobīšanās, vaskulīts (ādas) Nav zināmi: dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Reti: sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Reti: urīnpūšļa traucējumi, nieru darbības traucējumi
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk: krūšu dziedzeru slimības, menstruāciju traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži: drudzis, astēnija, reakcija injekcijas vietā (piemēram, eritēma injekcijas vietā, nātrene, sacietējums, sāpes, zilums, nieze, kairinājums un parestēzija), diskomforta sajūta krūtīs Reti: traucēta dzīšana
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži: kaulu lūzumi

* Novērots citu TNF blokatoru lietošanas gadījumā.

Visur šajā apakšpunktā visiem golimumaba lietošanas gadījumiem piemērota apsekošanas ilguma mediāna (aptuveni 4 gadi). Kad aprakstīta atsevišķu golimumaba devu lietošana, apsekošanas ilguma mediāna variē (aptuveni 2 gadi 50 mg devai, aptuveni 3 gadi 100 mg devai), jo pacientiem var būt izmantotas dažādas devas.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos visbiežāk novērotā nevēlamā blakusparādība bija augšējo elpceļu infekcijas, kas radās 12,6% ar golimumabu ārstēto pacientu (biežums uz 100 pacientgadiem: 60,8 (95% TI: 55,0; 67,1)); salīdzinājumam, kontroles grupas pacientu vidū tā radās 11,0% pacientu (biežums uz 100 pacientgadiem: 54,5 (95% TI: 46, 1, 64,0)). Pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās ar aptuveni 4 gadus ilgu vidējo novērošanas laiku augšējo elpceļu infekciju biežums ar golimumabu ārstēto pacientu grupā bija 34,9 notikumi uz 100 pacientgadiem; 95% TI: 33,8; 36,0.

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos infekcijas novēroja 23,0% ar golimumabu ārstēto pacientu (biežums uz 100 pacientgadiem: 132,0 (95% TI: 123,3; 141,1)); salīdzinājumam, kontroles grupas pacientu vidū tā radās 20,2% pacientu (biežums uz 100 pacientgadiem: 122,3 (95% TI: 109,5; 136,2)). Pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās ar aptuveni 4 gadus ilgu vidējo novērošanas laiku infekciju biežums ar golimumabu ārstēto pacientu grupā bija 81,1 notikumi uz 100 pacientgadiem; 95% TI: 79,5; 82,8.

RA, PsA, AS un nr-aksiāla SpA pētījumu kontrolētajos periodos smagas infekcijas novēroja 1,2% ar golimumabu ārstēto pacientu un 1,2% ar kontroles preparātu ārstēto pacientu. Smagu infekciju biežums uz 100 pacientgadiem RA, PsA un AS pētījumu kontrolētajos periodos golimumaba 100 mg devas grupā bija 7,3 (95% TI: 4,6; 11,1), golimumaba 50 mg devas grupā — 2,9 (95% TI: 1,2, 6,0) un placebo grupā — 3,6 (95% TI: 1,5; 7,0). CK pētījumu par golimumaba indukciju kontrolētajos periodos smagas infekcijas novēroja 0,8% ar golimumabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 1,5% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu. Ar golimumabu ārstētajiem pacientiem novērotās smagās infekcijas bija, piemēram, tuberkuloze, bakteriālas infekcijas, tostarp sepse un pneimonijs, invazīvas sēnīšinfekcijas un citas oportūnistiskas infekcijas. Dažas no šīm infekcijām bijušas ar letālu iznākumu. Pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās ar līdz 3 gadus ilgu vidējo novērošanas laiku starp pacientiem, kuri saņēma golimumabu 100 mg devā, bija lielāks smagu infekciju, tostarp oportūnistisku infekciju un tuberkulozes, biežums, nekā starp pacientiem, kuri saņēma golimumabu 50 mg devā. Visu smago infekciju biežums uz 100 pacientgadiem bija 4,1 (95% TI: 3,6; 4,5) starp pacientiem, kuri

saņēma golimumabu 100 mg devā, un 2,5 (95% TI: 2,0; 3,1) starp pacientiem, kuri saņēma golimumabu 50 mg devā.

Ļaundabīgas slimības

Limfoma

Limfomas biežums pivotālos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar golimumabu, bija lielāks nekā vispārējā populācijā prognozējamais. Šo pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās, kad vidējais novērošanas ilgums bija līdz 3 gadiem, limfomu biežāk novēroja pacientiem, kuri saņēma 100 mg golimumaba, nekā pacientiem, kuri saņēma 50 mg golimumaba. Limfoma tika diagnosticēta 11 pacientiem (1 pacientam golimumaba 50 mg devas grupā un 10 pacientiem golimumaba 100 mg devas grupā), un tās biežums uz 100 pacientgadiem novērošanas laikā golimumaba 50 mg un 100 mg devu grupās bija attiecīgi 0,03 (95% TI: 0,00; 0,15) un 0,13 (95% TI: 0,06; 0,24), bet placebo grupā — 0,00 (95% TI: 0,00; 0,57). Lielākā daļa limfomu radās pētījumā *GO-AFTER*, kurā tika iekļauti pacienti ar ilgāku un refraktārāku slimību, kas agrāk bijuši pakļauti anti-TNF līdzekļu iedarbībai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ļaundabīgas slimības, izņemot limfomu

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos un aptuveni 4 gadus ilgas novērošanas laikā saslimstība ar ļaundabīgām slimībām, kas nebija limfoma (izņemot nemelanomas ādas vēzi), golimumaba un kontroles grupā bija līdzīga. Aptuveni 4 gadu novērošanas laikā ne limfomas ļaundabīgu slimību (izņemot ne melanomas ādas vēzi) sastopamība bija līdzīga tai, kas ir kopējā populācijā.

Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar mediāno novērošanas ilgumu līdz 3 gadiem ādas vēzi, kas nebija melanoma, diagnosticēja 5 ar placebo ārstētiem pacientiem, 10 ar golimumabu 50 mg devā ārstētiem pacientiem un 31 ar golimumabu 100 mg devā ārstētam pacientam, un biežums uz 100 pacientgadiem novērošanas laikā bija 0,36 (95% TI: 0,26; 0,49) golimumabam kopumā un 0,87 (95% TI: 0,28; 2,04) placebo.

Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar mediāno novērošanas ilgumu līdz 3 gadiem ļaundabīgus veidojumus, neskaitot ādas vēzi, kas nebija melanoma, un limfomu, diagnosticēja 5 ar placebo ārstētiem pacientiem, 21 ar golimumabu 50 mg devā ārstētam pacientam un 34 ar golimumabu 100 mg devā ārstētiem pacientiem, un to biežums uz 100 pacientgadiem novērošanas laikā bija 0,48 (95% TI: 0,36; 0,62) golimumabam kopumā un 0,87 (95% TI: 0,28; 2,04) placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gadījumi, par kuriem ziņots astmas klīniskos pētījumos

Pētnieciskā klīniskā pētījumā pacientiem ar smagu pastāvīgu astmu 0. nedēļā subkutāni tika ievadīta golimumaba sākumdeva (150% piešķirtās terapijas devas), bet turpmāk ik pēc 4 nedēļām laikā līdz 52. nedēļai subkutāni tika ievadīti 200 mg golimumaba, 100 mg golimumaba vai 50 mg golimumaba. Tika ziņots par astoņiem ļaundabīgas slimības gadījumiem kopējā golimumaba terapijas grupā (n = 230) un nevienu gadījumu placebo grupā (n = 79). Limfoma bija radusies 1 pacientam, nemelanomas ādas vēzis – 2 pacientiem, bet citas ļaundabīgas slimības – 5 pacientiem. Nebija specifiskas jebkādas ļaundabīgas slimības formas grupēšanās.

Ar placebo kontrolētajā šī pētījuma daļā saslimstība (95% TI) ar visām ļaundabīgām slimībām uz 100 pētījuma dalībnieku uzraudzības gadiem golimumaba grupā bija 3,19 (1,38, 6,28). Šajā pētījumā ar golimumabu ārstētiem pētījuma dalībniekiem saslimstība (95% TI) uz 100 pētījuma dalībnieku uzraudzības gadiem ar limfomu bija 0,40 (0,01, 2,20), ar nemelanomas ādas vēzi 0,79 (0,10, 2,86) un ar citām ļaundabīgām slimībām – 1,99 (0,64, 4,63). Pētījuma dalībniekiem placebo grupā saslimstība (95% TI) uz 100 pētījuma dalībnieku uzraudzības gadiem ar šīm ļaundabīgajām slimībām bija 0,00 (0,00, 2,94). Šī atklājuma nozīme nav zināma.

Neiroloģiskas komplikācijas

Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar vidējo novērošanas ilgumu līdz 3 gadiem pacientiem, kuri saņēma golimumabu 100 mg devā, tika novērots lielāks demielinizācijas biežums nekā starp pacientiem, kuri saņēma golimumabu 50 mg devā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos neliela ALAT līmeņa paaugstināšanās (> 1 un < 3 x no normas augšējās robežas (NAR)) RA un PsA pētījumos radās līdzīgai daļai pacientu golimumaba un kontroles grupā (22,1% līdz 27,4% pacientu), bet AS un nr-aksiāla SpA pētījumā neliela ALAT līmeņa paaugstināšanās radās vairāk ar golimumabu ārstētiem pacientiem (26,9%) nekā kontroles grupas pacientiem (10,6%). RA un PsA pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar vidējo novērošanas ilgumu aptuveni 5 gadi vieglas ALAT līmeņa paaugstināšanās biežums pacientiem golimumaba un kontroles grupā bija līdzīgs. ČK pivotālo pētījumu kontrolētajā periodā par golimumaba indukciju ALAT līmenis nedaudz paaugstinājās (> 1 un < 3 x NAR) līdzīgai ar golimumabu ārstēto pacientu un kontrolgrupas pacientu daļai (attiecīgi 8,0% un 6,9%). ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar apsekošanas ilguma mediānu aptuveni 2 gadi pacientu īpatsvars, kam bija neliela ALAT līmeņa paaugstināšanās, ČK pētījuma balstterapijas daļā pacientiem, kuri saņēma golimumabu, bija 24,7%.

RA un AS pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos ALAT līmeņa paaugstinājums ≥ 5 x NAR radās retāk, un biežāk bija novērojams pacientiem golimumaba terapijas grupā (0,4% līdz 0,9%) nekā pacientiem kontroles grupā (0,0%). Šī tendence netika novērota PsA slimnieku grupā. RA, PsA un AS pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar mediāno novērošanas ilgumu 5 gadi ALAT līmeņa paaugstinājuma ≥ 5 x NAR biežums golimumaba terapijas un kontroles grupas pacientiem bija līdzīgs. Kopumā šāds līmeņa paaugstinājums bija asimptomātisks, un patoloģija mazinājās vai izzuda neatkarīgi no golimumaba terapijas turpināšanas un pārtraukšanas vai vienlaikus lietoto zāļu modificēšanas. nr-Aksiāla SpA pētījuma kontrolētajos un nekontrolētajos periodos (līdz 1 gadam) par tādiem gadījumiem nav ziņots. ČK pivotālo pētījumu kontrolētajā periodā par golimumaba indukciju ALAT līmenis ≥ 5 x NAR paaugstinājās līdzīgai ar golimumabu ārstēto un ar placebo ārstēto pacientu daļai (attiecīgi 0,3% un 1,0%). ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar novērošanas ilguma mediānu aptuveni 2 gadi tādu pacientu īpatsvars, kam bija ALAT līmeņa paaugstināšanās ≥ 5 x NAR, ČK pētījuma balstterapijas daļā pacientiem, kuri saņēma golimumabu, bija 0,8%.

RA, PsA, AS un nr-aksiāla SpA pivotālajos pētījumos vienam pacientam RA pētījumā, kuram jau pirms terapijas bija aknu patoloģija un to veicinošas zāles un kas tika ārstēts ar golimumabu, radās neinfekciozs letāls hepatīts ar dzelti. Golimumaba kā veicinoša vai pastiprinoša faktora nozīmi nevar izslēgt.

Reakcijas ievadīšanas vietā

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos reakcijas ievadīšanas vietā radās 5,4% pacientu golimumaba terapijas grupā, salīdzinot ar 2,0% pacientu kontroles grupā. Antivielu klātbūtne pret golimumabu var palielināt reakciju risku injekcijas vietā. Vairums reakciju ievadīšanas vietā bija vieglas vai mērenas, un biežākā izpausme bija apsārtums injekcijas vietā. Reakciju gadījumā injekcijas vietā parasti nebija nepieciešams pārtraukt zāļu lietošanu.

Kontrolētajos IIb un/vai III fāzes RA, PsA, AS, nr-aksiāla SpA, smagas pastāvīgas astmas un II/III fāzes ČK pētījumos nevienam pacientam golimumaba terapijas grupā neradās anafilaktiska reakcija.

Autoimūnās antivielas

Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos viena uzraudzības gada laikā jauna ANA pozitīva reakcija (ar titru 1:160 vai lielāku) bija 3,5% pacientu golimumaba terapijas grupā un 2,3% pacientu kontroles grupā. Viena uzraudzības gada laikā anti-dpDNS antivielu rašanās biežums pacientiem, kuriem pētījuma sākumā anti-dpDNS antivielu nebija, bija 1,1%.

Pediātriskā populācija

Poliartikulārais juvenlais idiopātiskais artrīts

Golimumaba drošums tika pētīts III fāzes klīniskajā pētījumā 173 pJIA pacientiem no 2 līdz 17 gadu vecumam. Vidējais novērošanas periods bija aptuveni divi gadi. Šajā pētījumā novēroto

blakusparādību veids un biežums parasti bija līdzīgs tām blakusparādībām, kas tika novērotas pieaugušajiem pacientiem RA pētījumos.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajā pētījumā bez devu ierobežojošām toksiskām reakcijām intravenozi tika ievadītas atsevišķas devas līdz 10 mg/kg. Pārdozēšanas gadījumā pacientam ieteicams kontrolēt, vai nerodas jebkādas nevēlamu blakusparādību izpausmes vai simptomi un nekavējoties jāsāk atbilstoša simptomātiska terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēju nekrozes faktora alfa (TNF- α) inhibitori, ATK
kods: L04AB06

Darbības mehānisms

Golimumabs ir cilvēka monoklonāla antivielas, kas ar augstu afinitāti veido stabilus kompleksus gan ar šķīstošo, gan ar transmembranālo bioloģiski aktīvo cilvēka TNF- α formu, novēršot TNF- α piesaistīšanos pie tā receptoriem.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pierādīts, ka golimumaba piesaistīšanās pie cilvēka TNF neitralizē TNF- α ierosinātu adhēzijas molekulu E selektīna, asinsvada šūnu adhēzijas molekulas (*vascular cell adhesion molecule*; VCAM)-1 un starpšūnu adhēzijas molekulas (*intercellular adhesion molecule*; ICAM)-1 ekspresiju uz cilvēka endotēlija šūnu virsmas. *In vitro* golimumabs inhibēja arī TNF ierosinātu interleikīna (IL)-6, IL-8 un granulocītu-makrofāgu kolonijstumulējošā faktora (GM-CSF) sekrēciju no cilvēka endotēlija šūnām.

Salīdzinot ar placebo grupām, tika novērota C-reaktīvā proteīna (CRP) līmeņa uzlabošanās, un, salīdzinot ar kontroles terapiju, terapija ar Simponi izraisīja nozīmīgu IL-6, ICAM-1, matricas metaloproteināzes (MMP)-3 un asinsvadu endotēlija augšanas faktora (*vascular endothelial growth factor*; VEGF) līmeņa pazemināšanos serumā, salīdzinot ar terapijas sākumu. Bez tam RA un AS slimniekiem pazeminājās TNF- α līmenis, bet PsA slimniekiem pazeminājās IL-8 līmenis. Šīs pārmaiņas tika novērotas pirmajā izmeklēšanā (4. nedēļa) pēc pirmreizējas Simponi ievadīšanas un kopumā saglabājās līdz 24. nedēļai.

Klīniskā efektivitāte

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts

Simponi drošumu un efektivitāti vērtēja randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā atcelšanas pētījumā (GO-KIDS) 173 bērniem (vecumā no 2 līdz 17 gadiem) ar aktīvu pJIA ar vismaz 5 locītavām, kurās vērojama slimības aktivitāte, un neatbilstošu atbildes reakciju pret MTX. Pētījumā tika iekļauti bērni ar poliartikulāras norises JIA (poliartrīts ar pozitīvu vai negatīvu reimatoīdā faktora atradi, paplašināts oligoartrīts, juvenils psoriātisks artrīts vai sistēmisks JIA bez pašlaik esošiem sistēmiskiem pētījumiem). Sākotnējā locītavu skaita, kurās vērojama slimības aktivitāte, mediāna bija 12, un CRP mediāna bija 0,17 mg/dl.

Pētījuma 1. daļu veidoja 16 nedēļas ilga nemaskētā fāze, kurā 173 iesaistītie bērni saņēma Simponi devā 30 mg/m² (maksimāli 50 mg) subkutāni ik pēc 4 nedēļām, kā arī MTX. 154 bērni, kuriem 16. nedēļā bija panākta Amerikas Reimatoloģijas koledžas (ACR) Ped 30 atbildes reakcija, iesaistījās pētījuma 2. daļā, kas bija randomizēta atcelšanas fāze, un viņi saņēma Simponi devā 30 mg/m² (maksimāli 50 mg) + MTX vai placebo + MTX ik pēc 4 nedēļām. Pēc slimības uzliesmojuma bērni saņēma Simponi 30 mg/m² (maksimāli 50 mg) + MTX. 48. nedēļā bērni iesaistījās ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā.

Bērniem šajā pētījumā tika pierādīta ACR Ped 30, 50, 70 un 90 atbildes reakcija, sākot no 4. nedēļas.

16. nedēļā 87% bērnu bija vērojama ACR Ped 30 atbildes reakcija, un attiecīgi 79%, 66% un 36% bērnu bija vērojama ACR Ped 50, ACR Ped 70 un ACR Ped 90 atbildes reakcija. 16. nedēļā 34% bērnu bija neaktīva slimība, ko definēja kā atbilstību visām šādām pazīmēm: neviena locītava ar aktīvu artrītu; nav drudža, izsitumu, serozīta, splenomegālijas, hepatomegālijas vai ģeneralizētas limfadenopātijas, ko varētu saistīt ar JIA; nav aktīva uveīta; normāls EGĀrādītājs (< 20 mm stundā) vai CRP (< 1,0 mg/dl); ārsta vispārējais vērtējums par slimības aktivitāti (≤ 5 mm VAS); rīta stīvuma ilgums < 15 minūtes.

16. nedēļā bija vērojams klīniski nozīmīgs uzlabojums visu ACR Ped komponentu vērtējumā salīdzinājumā ar sākumstāvokli (skatīt 3. tabulu).

3. tabula
ACR Ped rādītāju uzlabojums 16. nedēļā salīdzinājumā ar sākumstāvokli^a

	Procentuālais uzlabojums, mediāna
	Simponi 30 mg/m ² n ^b = 173
Ārsta vispārējais novērtējums par slimību (VAS ^c 0-10 cm)	88%
Pacienta/vecāka vispārējais novērtējums par kopējo labsajūtu (VAS 0-10 cm)	67%
Locītavas, kurās konstatējama slimības aktivitāte	92%
Locītavas ar ierobežotām kustībām	80%
Fiziskās funkcijas atbilstoši CHAQ ^d	50%
EGĀ (mm/st) ^e	33%

^a sākumstāvoklis = 0. nedēļa

^b "n" nozīmē iesaistīto pacientu skaitu

^c VAS: vizuālā analogā skala

^d CHAQ: *Child Health Assessment Questionnaire*

^e EGĀ (mm/st): eritrocītu grimšanas ātrums (milimetri stundā)

Primārais vērtējamais kritērijs, proti, tādu bērnu īpatsvars, kuriem bija ACR Ped 30 atbildes reakcija 16. nedēļā un kuriem neradās slimības uzliesmojums laikā no 16. līdz 48. nedēļai, netika sasniegts. Lielākā daļa bērnu nepieredzēja slimības uzliesmojumu laikā no 16. līdz 48. nedēļai (59% Simponi + MTX un 53% placebo + MTX grupā, p = 0,41).

Iepriekš noteiktajā primārā vērtējamā kritērija analizē pēc sākotnējās CRP vērtības (≥ 1 mg/dl vai < 1 mg/dl) tika pierādīts lielāks slimības uzliesmojumu gadījumu skaits placebo + MTX grupā salīdzinājumā ar Simponi + MTX grupu, analizē iekļaujot datus par pacientiem, kuriem sākotnējā CRP vērtība bija ≥ 1 mg/dl (87% salīdzinājumā ar 40% p = 0,0068).

48. nedēļā attiecīgi 53% un 55% bērnu Simponi + MTX un placebo + MTX grupās bija konstatējama ACR Ped 30 atbildes reakcija, un attiecīgi 40% un 28% bērnu Simponi + MTX grupā un placebo + MTX grupā bija panākts neaktīvs slimības stāvoklis.

Reimatoīdais artrīts pieaugušajiem

Simponi efektivitāte pierādīta trīs daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos ar vairāk nekā 1 500 pacientiem ≥ 18 gadu vecumā ar vidēji smagu vai smagu aktīvu RA, diagnosticētu saskaņā ar Amerikas Reimatoloģijas koledžas (ACR) kritērijiem vismaz 3 mēnešus pirms skrīninga. Pacienti bija vismaz 4 pietūkušas un 4 jutīgas locītavas. Simponi vai placebo subkutāni tika ievadīts ik pēc 4 nedēļām.

GO-FORWARD tika vērtēti 444 pacienti, kuriem bija aktīvs RA, neraugoties uz stabilu MTX devu vismaz 15 mg/nedēļā, un kas iepriekš nebija lietojuši nekādu anti-TNF līdzekli. Pacienti randomizēti tika iedalīti placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX vai Simponi 100 mg + placebo grupā. Pacientiem, kuri saņēma placebo + MTX, pēc 24. nedēļas terapija tika nomainīta uz 50 mg Simponi + MTX. 52. nedēļā pacienti pārgāja ilgstošajā nemaskētajā pagarinājuma fāzē.

GO-AFTER tika vērtēti 445 pacienti, kas iepriekš bija lietojuši vienu vai vairākus anti-TNF līdzekļus adalimumabu, etanerceptu vai infliksimabu. Pacienti randomizēti tika iedalīti placebo, Simponi 50 mg vai Simponi 100 mg grupā. Pacientiem pētījuma laikā ļāva turpināt vienlaikus SMPRL terapiju ar MTX, sulfasalazīnu (SSZ) un/vai hidroksihlorohīnu (HCQ). Iepriekšējās anti-TNF terapijas pārtraukšanas iemesli, par kuriem ziņots, bija efektivitātes trūkums (58%), nepanesība (13%) un/vai iemesli, kas nebija saistīti ar drošumu vai efektivitāti (29%, vairumā gadījumu – finansiāli iemesli).

Pētījumā *GO-BEFORE* tika vērtēti 637 pacienti ar aktīvu RA, kuri nebija saņēmuši MTX un agrāk nebija ārstēti ar anti-TNF līdzekļiem. Pacienti tika randomizēti placebo + MTX, 50 mg Simponi + MTX, 100 mg Simponi + MTX vai 100 mg Simponi + placebo saņemšanai. 52. nedēļā pacienti pārgāja pētījuma ilgstošajā nemaskētajā pagarinājuma fāzē, kuras laikā pacienti saņēma placebo + MTX, bet pacienti, kam bija vismaz viena jutīga vai pietūkusi locītava, tika pārcelti uz 50 mg Simponi + MTX lietošanu.

Pētījumā *GO-FORWARD* paralēlie primārie vērtēšanas parametri bija pacientu procentuālā daļa, kas līdz 14. nedēļai sasniedza *ACR 20* atbildreakciju, un pēc Veselības vērtēšanas anketas (*HAQ*) noteiktais stāvokļa uzlabojums 24. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Pētījumā *GO-AFTER* primārais vērtēšanas parametrs bija pacientu procentuālā daļa, kas līdz 14. nedēļai sasniedza *ACR 20* atbildreakciju. Pētījumā *GO-BEFORE* paralēlie primārie vērtēšanas parametri bija pacientu procentuālā daļa, kas līdz 24. nedēļai sasniedza *ACR 50* atbildreakciju, un izmaiņas no sākotnējā stāvokļa pēc *van der Heijde* modificētās *Sharp* skalas (*vdH-S*) noteiktā vērtējumpunktu skaitā 52. nedēļā. Bez primārajiem vērtēšanas parametriem tika veikts papildu vērtējums par Simponi terapijas ietekmi uz artrīta izpausmēm un simptomiem, rentgenoloģiski noteiktu atbildes reakciju, fiziskām funkcijām un ar veselību saistīto dzīves kvalitāti.

Pētījumā *GO-FORWARD* un *GO-BEFORE* līdz 104. nedēļai un pētījumā *GO-AFTER* līdz 24. nedēļai kopumā netika novērotas klīniski nozīmīgas efektivitātes mērījumu atšķirības, lietojot Simponi 50 mg vai 100 mg devas lietošanas shēmu kombinācijā ar MTX. Visu RA pētījumu ilgstošajās pagarinājuma fāzēs pacienti atkarībā no pētījuma plānojuma pēc pētījuma ārsta ieskatiem var būt pārcelti uz 50 mg un 100 mg Simponi devu lietošanu.

Izpausmes un simptomi

Galvenie uz *ACR* attiecīgie rezultāti, kas pētījumos *GO-FORWARD*, *GO-AFTER* un *GO-BEFORE* pēc 50 mg lielu Simponi devu lietošanas iegūti 14., 24. un 52. nedēļā, parādīti 4. tabulā un aprakstīti turpmāk. Atbildreakcija tika novērota, veicot pirmos izmeklējumus pēc pirmās Simponi lietošanas (4. nedēļā).

Pētījumā *GO-FORWARD* no 89 pacientiem, kas tika randomizēti 50 mg Simponi + MTX saņemšanai, 104. nedēļā šādā veidā joprojām tika ārstēti 48 pacienti. Starp šiem pacientiem 104. nedēļā *ACR 20/50/70* atbildreakcija bija attiecīgi 40, 33 un 24 pacientiem. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotās *ACR 20/50/70* atbildes reakcijas sastopamība bija līdzīga.

GO-AFTER to pacientu īpatsvars, kuriem tika panākta ACR 20 atbildes reakcija, Simponi grupā bija lielāks nekā placebo grupā neatkarīgi no faktoriem, kas norādīti kā vienas vai vairāku iepriekšējo anti-TNF terapijas pārtraukšanas iemesli.

4. tabula.
Galvenie efektivitāti raksturojošie rezultāti pētījumu GO-FORWARD, GO-AFTER un GO-BEFORE kontrolēto daļu laikā.

	GO-FORWARD Aktīvs RA neraugoties uz MTX lietošanu		GO-AFTER Aktīvs RA, kas iepriekš ārstēts ar vienu vai vairākiem anti-TNF līdzekļiem		GO-BEFORE Aktīvs RA, ar MTX iepriekš nav ārstēts	
	Placebo + MTX	50 mg Simponi + MTX	Placebo	50 mg Simponi	Placebo + MTX	50 mg Simponi + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Pacientu, kam novērota atbildreakcija, % daļa						
ACR 20						
14. nedēļa	33%	55%*	18%	35%*	NP	NP
24. nedēļa	28%	60%*	16%	31%*	49%	62%
52. nedēļa	NP	NP	NP	NP	52%	60%
ACR 50						
14. nedēļa	10%	35%*	7%	15%	NP	NP
24. nedēļa	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
52. nedēļa	NP	NP	NP	NP	36%	42%
ACR 70						
14. nedēļa	4%	14%, p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NP	NP
24. nedēļa	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
52. nedēļa	NP	NP	NP	NP	22%	28%

^a n = randomizēto pacientu skaits. Reālais vērtējamo pacientu skaits katrā vērtēšanas parametrā var mainīties atkarīgi no vērtēšanas laika.

* p ≤ 0,001

NP: Nav piemērojams

Pētījumā GO-BEFORE primārās analīzes rezultāti par pacientiem ar vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu (salīdzinot 50 vai 100 mg Simponi + MTX lietošanu un MTX monoterapiju attiecībā uz ACR 50) 24. nedēļā nebija statistiski nozīmīgi (p = 0,053). 52. nedēļā kopējās populācijas 50 mg Simponi + MTX grupā pacientu, kas sasniedza ACR atbildreakciju, procentuālā daļa kopumā bija lielāka, tomēr salīdzinot ar MTX monoterapijas grupu, tā nozīmīgi neatšķīrās (skatīt 4. tabulu). Tika veiktas papildu analīzes par norādītajām populācijas apakšgrupām, ko pārstāvēja pacienti ar smagu, aktīvu un progresējošu RA. Salīdzinot ar kopējo populāciju, norādītajā populācijā novērotā 50 mg Simponi + MTX iedarbība kopumā bija izteiktāka par MTX monoterapijas iedarbību.

GO-FORWARD un GO-AFTER pētījumā klīniski un statistiski nozīmīgu atbildes reakciju Slimības aktivitātes skalā (DAS) 28 novēroja katrā iepriekš izvēlētajā laika brīdī 14. nedēļā un 24. nedēļā (p ≤ 0,001). Starp pacientiem, kuru ārstēšana tika turpināta ar Simponi, kā saņemšanai viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, DAS28 atbildreakcija saglabājās arī 104. nedēļā. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotās DAS28 atbildes reakcijas bija līdzīgas.

Pētījumā GO-BEFORE tika noteikta nozīmīga klīniska atbildreakcija, kas definēta kā nepārtraukta sešus mēnešus ilga ACR 70 atbildreakcijas saglabāšanās. 52. nedēļā 50 mg Simponi + MTX grupā

nozīmīgu klīnisku atbildreakciju sasniedza 15% pacientu, salīdzinot ar 7% pacientu placebo + MTX grupā ($p = 0.018$). No 159 pacientiem, kuri tika randomizēti 50 mg Simponi + MTX saņemšanai, 104. nedēļā šādā veidā joprojām tika ārstēti 96 pacienti. Starp šiem pacientiem 104. nedēļā ACR 20/50/70 atbildreakcija bija attiecīgi 85, 66 un 53 pacientiem. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotās ACR 20/50/70 atbildes reakcijas sastopamība bija līdzīga.

Radiogrāfiski noteikta atbildreakcija

Pētījumā *GO-BEFORE* strukturālo bojājumu pakāpes vērtēšanai tika izmantotas pēc *vdH-S* skalas iegūto vērtējumpunktu skaita izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, apvienotie radiogrāfiskās locītavu eroziju skaita un izmēru noteikšanas rezultāti un roku/plaukstu pēdu locītavu telpas sašaurināšanās. Galvenie 52. nedēļā konstatētie rezultāti pēc 50 mg lielu Simponi devu lietošanas parādīti 5. tabulā.

Simponi terapijas grupā pacientu skaits, kam nebija jaunu eroziju vai pēc *vdH-S* skalas iegūtā kopējā vērtējumpunktu skaita (≤ 0) izmaiņu salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, bija ievērojami lielāks nekā kontroles grupā ($p = 0,003$). 52. nedēļā radiogrāfiski novērotais efekts saglabājās līdz 104. nedēļai (ieskaitot). Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 104. līdz 256. nedēļai radiogrāfiski novērotās parādības bija līdzīgas.

5. tabula.

Pētījuma *GO-BEFORE* kopējā populācijā 52. nedēļā radiogrāfiski noteiktās vidējās (SN) pēc *vdH-S* skalas iegūtā kopējā vērtējumpunktu skaita izmaiņas salīdzinot ar sākotnējo stāvokli

	Placebo + MTX	50 mg Simponi + MTX
n ^a	160	159
Kopējais vērtējuma rezultāts		
Sākumā	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erozijas vērtējuma rezultāts		
Sākumā	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Locītavu telpas sašaurinājuma vērtējums		
Sākumā	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n = randomizēto pacientu skaits

* p = 0,015

** p = 0,044

Fiziskās funkcijas un ar veselību saistītā dzīves kvalitāte

GO-FORWARD un *GO-AFTER* fiziskās funkcijas un darbnespēja tika vērtēta kā atsevišķi vērtēšanas parametri, izmantojot HAQ DI darbnespējas rādītāju. Šajos pētījumos 24. nedēļā, salīdzinot ar kontroli, Simponi bija klīniski nozīmīgs un statistiski ticams HAQ DI uzlabojums, salīdzinot ar terapijas sākumu.

Starp pacientiem, kuru ārstēšana tika turpināta ar Simponi, kā saņemšanai viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, HAQ DI uzlabojums saglabājās arī 104. nedēļā. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 104. līdz 256. nedēļai ar HAQ DI palīdzību noteiktais stāvokļa uzlabojums bija līdzīgs.

Pētījuma *GO-FORWARD* 24. nedēļā ar Simponi ārstētajiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo tika pierādīta klīniski un statistiski nozīmīga ar veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās (nosakot pēc SF-36 skalas fizisko spēju sadaļas). Starp pacientiem, kuru ārstēšana tika turpināta ar Simponi, kā saņemšanai viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, SF-36 skalas fizisko spēju sadaļas

noteiktais stāvokļa uzlabojums saglabājās arī 104. nedēļā. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 104. līdz 256. nedēļai ar SF-36 fizisko spēju sadaļas palīdzību noteiktā stāvokļa uzlabošanās bija līdzīga. GO-FORWARD un GO-AFTER tika novērots statistiski nozīmīgs noguruma uzlabojums, kā noteikts pēc hroniskas saslimšanas terapijas-noguruma funkcionālā novērtējuma skalas (*functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale – FACIT-F*).

Psoriātiskais artrīts pieaugušajiem

Simponi drošums un efektivitāte 405 pieaugušajiem pacientiem ar aktīvu PsA (≥ 3 pietūkušas locītavas un ≥ 3 jutīgas locītavas), neraugoties uz nesteroidu pretiekaisuma (NPL) vai SMPRL terapiju, tika vērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā (GO-REVEAL). Pacientiem šajā pētījumā PsA diagnoze bija vismaz 6 mēnešus un bija vismaz viegla ar psoriāzi saistīta slimība. Pētījumā tika iesaistīti pacienti ar visu formu psoriātisku artrītu, tai skaitā poliartikulāru artrītu bez reimatoīdiem mezgliņiem (43%), asimetrisku perifēro artrītu (30%), distālo starpfalangu locītavu artrītu (15%), spondilītu ar perifēru artrītu (11%) un *arthritis mutilans* (1%). Netika iekļauti pacienti, kuriem iepriekš veikta terapija ar anti-TNF līdzekli. Ik pēc 4 nedēļām subkutāni tika ievadīts Simponi vai placebo. Pacienti randomizēti tika iedalīti placebo, Simponi 50 mg vai Simponi 100 mg grupā. Pēc 24. nedēļas placebo saņēmušie pacienti sāka lietot Simponi 50 mg. 52. nedēļā pacienti uzsāka dalību nemaskētā, ilgstošā pētījuma pagarinājumā. Aptuveni četrdesmit astoņi procenti pacientu turpināja lietot stabilas metotreksāta devas (≤ 25 mg/nedēļā). Paralēlie primārie vērtēšanas parametri bija tādu pacientu procentuālais daudzums, kuriem 14. nedēļā bija panākta ACR 20 atbildes reakcija, un kopējās PsA modificētās vdH-S skalas rādītāju izmaiņas 24. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem.

Kopumā līdz 104. nedēļai starp Simponi 50 mg un 100 mg devu shēmām netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības efektivitātes raksturlielumos. Pacienti ilgstošajā pagarinājuma fāzē atkarībā no pētījuma plānojuma pēc pētījuma ārsta ieskatiem varēja būt pārcelti uz 50 mg un 100 mg Simponi devu lietošanu.

Pazīmes un simptomi

Svarīgākie rezultāti 50 mg devai 14. un 24. nedēļā ir attēloti 6. tabulā un aprakstīti tālāk.

6. tabula
Galvenie GO-REVEAL efektivitātes galarezultāti

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Pacientu, kam novērota atbildreakcija, % pacientu		
ACR 20		
14. nedēļa	9%	51%
24. nedēļa	12%	52%
ACR 50		
14. nedēļa	2%	30%
24. nedēļa	4%	32%
ACR 70		
14. nedēļa	1%	12%
24. nedēļa	1%	19%
PASI^b 75^c		
14. nedēļa	3%	40%
24. nedēļa	1%	56%

* $p < 0,05$ visiem salīdzinājumiem;

^a n atspoguļo grupās randomizēti iedalītos pacientus; patiesais pacientu skaits, kas bija vērtējami katram vērtēšanas parametram, dažādā laikā var atšķirties.

^b Psoriāzes skartā laukuma un smaguma pakāpes rādītājs (*Psoriasis Area and Severity Index*).

^c Pamatojoties uz to pacientu apakškopu, kuriem pētījumā sākumā BSA pakāpe $\geq 3\%$, 79 pacienti (69,9%) placebo grupā un 109 (74,3%) pacienti Simponi 50 mg grupā.

Atbildes reakciju novēroja pirmajā novērtējumā (4. nedēļā) pēc Simponi lietošanas uzsākšanas. Līdzīga ACR 20 atbildes reakcija 14. nedēļā bija novērojama pacientiem ar šādu apakšgrupu PsA: poliartikulāru artrītu bez reimatoīdiem mezgliņiem un asimetrisku perifēru artrītu. Pacientu skaits ar citu apakšgrupu PsA bija pārāk mazs, lai iegūtu nozīmīgu novērtējumu. Simponi terapijas grupās novērotā atbildes reakcija pacientiem, kuri lietoja MTX, un tiem pacientiem, kuri MTX nelietoja, bija līdzīga. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotās ACR 20/50/70 atbildes reakcijas sastopamība bija līdzīga.

No 146 pacientiem, kuri bija randomizēti, lai lietotu Simponi 50 mg devā, 70 pacienti joprojām saņēma to pašu ārstēšanu 104. nedēļā. No šiem 70 pacientiem 64, 46 un 31 pacientam bija attiecīgi ACR 20/50/70 atbildes reakcija.

14. un 24. nedēļā tika novērota arī statistiski nozīmīga atbildes reakcija pēc DAS28 ($p < 0,05$).

Psoriātiskā artrīta perifērās aktivitātes raksturlielumu parametru uzlabojums 24. nedēļā (piemēram, pietūkušu locītavu, sāpīgu/jūtīgu locītavu skaita, daktilīta un entezīta) uzlabošanās. Simponi terapija izraisīja nozīmīgu fizisko funkciju uzlabošanu, kā noteikts pēc HAQ DI, kā arī nozīmīgu ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanu, kā noteikts pēc SF-36 fizisko un psihisko elementu kopējo skalas. Pacientiem, kuri joprojām turpināja saņemt tādu pašu ārstēšanu ar Simponi, kādai viņi tika randomizēti pētījuma sākumā, atbildes reakcija pēc DAS28 un HAQ DI bija saglabājusies līdz 104. nedēļai. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 104. līdz 256. nedēļai DAS28 un ar HAQ DI palīdzību noteiktās atbildes reakcijas bija līdzīgas.

Rentgenoloģiski noteikta atbildes reakcija

Strukturālos bojājumus abās plaukstās un pēdās novērtēja rentgenoloģiski, nosakot vdH-S skalas vērtību izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem, modificējot atbilstoši PsA un papildinot ar plaukstu distālo starpfalangu (DIP) locītavu rādītājiem.

Ārstēšana ar Simponi 50 mg devā salīdzinājumā ar placebo 24. nedēļā bija samazinājusi perifēro locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, ko noteica pēc kopējās modificētās vdH-S skalas vērtības izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem (vidējais aritmētiskais \pm SN placebo grupā bija $0,27 \pm 1,3$, bet Simponi grupā $-0,16 \pm 1,3$; $p = 0,011$). No 146 pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu Simponi 50 mg, 52. nedēļas rentgenoloģiskie dati bija pieejami par 126 pacientiem, no kuriem 77% nebija konstatējama progresēšana, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem. 104. nedēļā rentgenoloģiskie dati bija pieejami par 114 pacientiem, un 77% bija konstatējama progresēšana, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 104. līdz 256. nedēļai pacientu daļa, kam netika novērota slimības progresēšana salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, bija līdzīga.

Imunogenitāte

III fāzes pētījumos RA, PsA un AS 5% (105/2062) ar golimumabu ārstēto pacientu golimumaba antivielas tika konstatētas ar enzīmu imunoloģisko analīžu metodi (EIA) arī 52. nedēļā un testējot gandrīz visas antivielas *in vitro* bija neitralizējošas. Līdzīga sastopamība tika pierādīta visu reimatoloģisko indikāciju gadījumos. Pēc ārstēšanas, tās laikā vienlaikus lietojot MTX, golimumaba antivielas bija mazākai pacientu daļai nekā starp pacientiem, kuri golimumabu saņēma bez MTX (attiecīgi aptuveni 3% [41/1235] pret 8% [64/827]).

Nr-aksiāla SpA gadījumā antivielas pret golimumabu līdz 52. nedēļai atklāja ar EIA metodi 7% (14/193) ar golimumabu ārstēto pacientu.

Līdz čūlainā kolīta II un III fāzes pētījumu 54. nedēļai golimumaba antivielas tika atklātas ar EIA metodi 3% (26 no 946) ar golimumabu ārstēto pacientu. 69% (21 no 31) pacientu, kas bija pozitīvi attiecībā uz antivielām, neitralizējošās antivielas tika atklātas *in vitro*. Pēc vienlaicīgas ārstēšanas ar imūnmodulatoriem (azatioprīnu, 6-merkaptopurīnu un MTX), golimumaba antivielas bija mazākai

pacientu daļai nekā starp pacientiem, kuri golimumabu saņēma bez imūnmodulatoriem (attiecīgi 1% jeb 4 no 308 pret 3% jeb 22 no 638 pacientiem). No pacientiem, kuri turpināja dalību pētījuma pagarinājumā un no kuriem bija iegūti novērtējami paraugi līdz 228. nedēļai, antivielas pret golimumabu konstatēja 4% (23/604) ar golimumabu ārstēto pacientu. Astoņdesmit diviem procentiem (18/22) pacientu ar pozitīvu antivielu atradi bija neitralizējošas antivielas *in vitro*.

Zālēm tolerantā *EIA* metode tika lietota pJIA pētījumā, lai noteiktu golimumaba antivielas. Pateicoties augstākajai metodes jutībai un uzlabotajai tolerancei pret zālēm, bija sagaidāms, ka ar zālēm toleranto *EIA* metodi biežāk tiks atklātas golimumaba antivielas, salīdzinot ar *EIA* metodi. III fāzes pJIA pētījuma 48. nedēļā golimumaba antivielas tika atklātas ar zālēm toleranto *EIA* metodi 40% (69/172) ar golimumabu ārstētiem bērniem, no kuriem vairumam bija titri zemāki par 1:1000.

Efekts uz golimumaba koncentrāciju sērūmā tika novērots pēc titriem > 1:100, kamēr efekts uz efektivitāti netika novērots līdz pat titriem, kas bija > 1:1000, tomēr bērnu skaits ar titriem > 1:1000 bija zems (N = 8). 39% (25/65) starp bērniem, kuri bija pozitīvi pret golimumaba antivielām, bija neitralizējošas antivielas. Lielākajam antivielu atklāšanas biežumam ar zālēm toleranto *EIA* metodi, ņemot vērā, ka pārsvarā tika konstatētas zema titra antivielas, nav acīmredzamas ietekmes uz zāļu līmeni, efektivitāti un drošumu, tādēļ tas arī netika uzskatīts par jaunu drošuma signālu.

Antivielu klātbūtne pret golimumabu var palielināt reakciju risku injekcijas vietā, tomēr neliels pacientu skaits, kuriem bija antivielas pret golimumabu, neļauj izdarīt noteiktus secinājumus par sakarību starp antivielām pret golimumabu un klīnisko efektivitāti vai drošības pasākumiem (skatīt 4.4. apakšpunktā).

Tā kā imūnogenitātes noteikšana ir specifiska produktam un noteikšanas metodei, antivielu rašanās biežuma salīdzinājums ar citu produktu imūnogenitāti nav adekvāts.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas golimumaba subkutānas ievadīšanas veseliem cilvēkiem vai pacientiem ar RA vidējais laiks (T_{max}) līdz maksimālas koncentrācijas sērūmā sasniegšanai bija no 2 līdz 6 dienām. Pēc subkutānas 50 mg golimumaba ievadīšanas veseliem cilvēkiem vidējā ± standartnovirze maksimālā koncentrācija sērūmā (C_{max}) bija $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$.

Pēc vienas 100 mg subkutānas injekcijas golimumaba uzsūkšanās no augšdelma, vēdera un augšstilba bija līdzīga, un vidējā absolūtā biopieejamība bija 51%. Tā kā golimumabam pēc subkutānas ievadīšanas piemīt aptuveni devai proporcionāla FK, sagaidāms, ka golimumaba 50 mg un 200 mg devu biopieejamība būs līdzīga.

Izkliede

Pēc vienreizējas golimumaba intravenozas ievadīšanas vidējais izklijes tilpums bija $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Eliminācija

Tika aplēsts, ka golimumaba sistēmiskais klīrens bija $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/dienā/kg}$. Terminālais eliminācijas pusperiods veseliem cilvēkiem bija aptuveni 12 ± 3 dienas, un līdzīgas vērtības tika novērotas pacientiem ar RA, PsA, AS vai ČK.

Ik pēc 4 nedēļām pacientiem ar RA, PsA vai AS subkutāni ievadot 50 mg golimumaba, koncentrācija sērūmā sasniedza līdzsvara stāvokli 12. nedēļā. Lietojot vienlaikus ar MTX, terapija ar 50 mg subkutāni ik pēc 4 nedēļām radīja šādu vidējo (\pm standartnovirze) līdzsvara koncentrāciju sērūmā pirms nākamās devas ievadīšanas: RA slimniekiem ar aktīvu RA, neraugoties uz MTX terapiju, $0,6 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$, pacientiem ar aktīvu PsA – aptuveni $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ un pacientiem ar AS – aptuveni $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$. Pēc subkutānas 50 mg golimumaba ievadīšanas vienu reizi 4 nedēļās vidējā golimumaba līdzsvara koncentrācija sērūmā pirms nākamās devas ievadīšanas pacientiem ar nr-aksiālo SpA bija līdzīga tai, kas novērota pacientiem ar AS.

Pacientiem ar RA, PsA vai AS, kuri vienlaikus nelietoja MTX, golimumaba līdzsvara koncentrācija pirms nākamās devas ievadīšanas bija par aptuveni 30% mazāka nekā pacientiem, kuri golimumabu lietoja vienlaicīgi ar MTX. Ierobežotam skaitam RA slimnieku, kas ārstēti, 6 mēnešus subkutāni ievadot golimumabu, vienlaicīga MTX lietošana samazināja golimumaba šķietamo klīrensu par aptuveni 36%. Tomēr populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka vienlaikus NPL, perorālo kortikosteroīdu vai sulfasalazīna lietošana golimumaba šķietamo klīrensu neietekmēja.

Pēc 200 mg un 100 mg golimumaba indukcijas devām attiecīgi 0. un 2. nedēļā un 50 mg vai 100 mg golimumaba balstdevām subkutāni pēc tam ik pēc 4 nedēļām pacientiem ar ČK, golimumaba koncentrācija serumā sasniedza līdzsvara stāvokli aptuveni 14 nedēļas pēc terapijas sākuma. Ārstēšana ar 50 mg vai 100 mg golimumaba subkutāni ik pēc 4 nedēļām balstterapijas periodā izraisīja aptuveni attiecīgi $0,9 \pm 0,5$ µg/ml un $1,8 \pm 1,1$ µg/ml vidējo līdzsvara stāvokļa minimālo koncentrāciju serumā.

ČK slimniekiem, kuri tika ārstēti ar 50 mg vai 100 mg golimumaba subkutāni ik pēc 4 nedēļām, vienlaicīgai imūnmodulatoru lietošanai nebija nozīmīgas ietekmes uz minimālo golimumaba līmeni līdzsvara stāvoklī.

Pacientiem, kuriem radās antivielas pret golimumabu, kopumā bija maza golimumaba līdzsvara koncentrācija serumā pirms nākamās devas ievadīšanas (skatīt 5.1. apakšpunktā).

Linearitāte

Pēc vienas pacientiem ar RA intravenozi ievadītas devas golimumabam devu intervālā no 0,1 līdz 10,0 mg/kg bija aptuveni devai proporcionāla farmakokinētika. Pēc vienas s.c. devas veselām pētāmām personām devai aptuveni proporcionālu farmakokinētiku konstatēja arī devu robežās no 50 mg līdz 400 mg.

Ķermeņa masas ietekme uz farmakokinētiku

Konstatēta lielāka šķietamā golimumaba klīrensa tendence līdz ar ķermeņa masas palielināšanos (skatīt 4.2. apakšpunktā).

Pediātriskā populācija

Golimumaba farmakokinētika tika novērota 173 bērniem ar pJIA vecumā no 2 līdz 17 gadiem. pJIA pētījumā bērniem, kuri saņēmuši 30 mg/m² (maksimāli 50 mg) golimumaba zemādas injekcijas katru 4. nedēļu, bija golimumaba koncentrācijas pastāvīgs vidējais lielums, kas bija līdzīgs dažāda vecuma grupās, kā arī bija līdzīgs vai nedaudz augstāks par novēroto pieaugušajiem RA pacientiem, kuri saņēma 50 mg golimumaba katru 4. nedēļu.

Populācijas farmakokinētikas/farmakodinamikas modelēšana un simulācija bērniem ar pJIA apstiprināja attiecības starp golimumaba sērums koncentrācijas un klīnisko efektivitāti un atbalsta golimumaba dozēšanas režīmu 30 mg katru 4. nedēļu bērniem ar pJIA.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Nav veikti pētījumi par golimumaba ietekmi uz mutagenitāti, dzīvnieku auglības pētījumi un ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumi.

Auglības un vispārējo reproduktīvo funkciju pētījumos ar pelēm, izmantojot analogisku antivielu, kas selektīvi nomāc peles TNF α funkcionālo aktivitāti, mazinājās to peļu skaits, kam iestājās grūsnība. Nav zināms, vai šo parādību izraisa ietekme uz tēviņiem un/vai mātītēm. Attīstības toksicitātes pētījumā ar pelēm pēc šādas analogiskās antivielas ievadīšanas un *Macaca fascicularis* pēc golimumaba ievadīšanas netika iegūti pierādījumi par toksisku ietekmi uz mātīti, embriotoksicitāti vai teratogenitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Sorbīts (E 420)
Histidīns
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Pildspalvveida pilnšļirci uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Simponi drīkst uzglabāt temperatūrā līdz 25°C vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu, kas norādīts uz kartona. Jaunais derīguma termiņš jāuzraksta uz kartona iepakojuma (līdz 30 dienām pēc izņemšanas no ledusskapja).

Simponi nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī pēc tam, kad tas uzglabāts istabas temperatūrā. Ja Simponi uzglabāts istabas temperatūrā ilgāk par 30 dienām, tas jāiznīcina.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Simponi 45 mg/0,45 ml šķīdums injekcijām

0,45 ml šķīduma pildspalvveida pilnšļircē, ko veido pilnšļirce (1. klases stikls) ar piestiprinātu adatu (nerūsējošs tērauds) un adatas aizsargapvalku (lateksu saturoša gumija). Ar pildspalvveida pilnšļirci var ievadīt no 0,1 ml līdz 0,45 ml ar 0,5 ml soli.

Iepakojuma izmērs: 1 pildspalvveida pilnšļirce.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Simponi tiek izplatīts vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļircē, ko sauc par *VarioJect*. Katram iepakojumam pievienota lietošanas instrukcija, kurā pilnīgi aprakstīta pildspalvveida pilnšļirces lietošana. Pēc pildspalvveida pilnšļirces izņemšanas no ledusskapja tai jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai, pagaidot 30 minūtes pirms Simponi ievadīšanas. Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst sakratīt.

Šķīdums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens un var saturēt nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu. Šādi izskatās daudzi proteīnus saturoši šķīdumi. Simponi nedrīkst lietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.

Vispusīgi norādījumi par Simponi sagatavošanu lietošanai un ievadīšanu ar pildspalvveida pilnšļirci pievienoti iepakojumam.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/546/009 1 pildspalvveida pilnšļirce

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2009. gada 1. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 19. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Simponi 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.
Simponi 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Simponi 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
Viena 0,5 ml pildspalvveida pilnšļirce satur 50 mg golimumaba* (*golimumab*).

Simponi 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
Viena 0,5 ml pilnšļirce satur 50 mg golimumaba* (*golimumab*).

*Monoklonāla cilvēka IgG1 κ antiviena, kas ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību iegūta no grauzēju hibridomas šūnu līnijas.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 20,5 mg sorbīta 50 mg devā.
Katra pilnšļirce satur 20,5 mg sorbīta 50 mg devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (injekcija), *SmartJect*

Šķīdums injekcijām pilnšļircē (injekcija)

Šķīdums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts (RA)

Simponi lietošana kombinācijā ar metotreksātu (MTX) indicēta:

- mērena vai smaga aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, ja atbildes reakcija pret terapiju ar slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPRL), tai skaitā MTX, nav bijusi adekvāta.
- smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšana pieaugušiem pacientiem, kuri agrāk nav ārstēti ar MTX.

Ir pierādīts, ka Simponi kombinācijā ar MTX mazina locītavu bojājumu progresu ātrumu (noteikts rentgenoloģiski) un uzlabo fiziskās funkcijas.

Juvenils idiopātisks artrīts

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts (pJIA)

Simponi lietošana kombinācijā ar MTX indicēta poliartikulārā idiopātiskā juvenilā artrīta ārstēšanai bērniem no 2 gadu vecuma, kuri uz iepriekšējo MTX terapiju nav atbilstoši reaģējuši.

Psoriātiskais artrīts (PsA)

Simponi lietošana monoterapijā vai kombinācijā ar MTX indicēta aktīva un progresējoša psoriātiskā artrīta ārstēšanai pieaugušiem, ja atbildes reakcija pret iepriekšējo terapiju ar SMPRL nav bijusi

adekvāta. Veicot rentgenoloģiskus mērījumus, ir pierādīts, ka Simponi samazina perifēro locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu pacientiem ar poliartikulāru simetrisku slimības apakštipu (skatīt 5.1. apakšpunktu), kā arī uzlabo fizisko funkciju.

Aksiāls spondilartrīts

Ankilozējošais spondilīts (AS)

Simponi ir indicēts smaga, aktīva ankilozējošā spondilīta ārstēšanai pieaugušiem, kas pret tradicionālo terapiju reaģējuši neadekvāti.

Aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma (nr-aksiāls SpA)

Simponi indicēts smaga, aktīva aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem ir objektīvas iekaisuma pazīmes, par ko liecina paaugstināts C reaktīvā olbaltuma (CRO) līmenis un/vai magnētiskās rezonanses attēldiagnostikas (MRI) atrades, un bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz nesteroido pretiekaisuma līdzekļu ārstēšanu (NPL) vai ir to nepanesība.

Čūlainais kolīts (ČK)

Simponi indicēts vidēji smaga vai smaga aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija pret standarta terapiju, arī pret kortikosteroīdiem un 6-merkaptopurīnu (6-MP) vai azatioprīnu (AZA), vai kuriem ir šo zāļu nepanesamība vai medicīniskas kontrindikācijas to lietošanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst sākt un tā jāuzrauga kvalificētiem ārstiem ar pieredzi reimatoīdā artrīta, poliartikulārā juvenilā idiopātiskā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta, aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma vai čūlainā kolīta diagnozes noteikšanā un terapijā. Pacientiem, kas lieto Simponi, jāizsniedz Pacienta atgādinājuma kartīte.

Devas

Reimatoīdais artrīts

Simponi 50 mg ievada vienu reizi mēnesī vienā noteiktā mēneša dienā.
Simponi jālieto vienlaikus ar MTX.

Psoriātisks artrīts, ankilozējošais spondilīts, vai aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma

Simponi 50 mg ievada vienu reizi mēnesī vienā noteiktā mēneša dienā.

Visām augstāk minētajām indikācijām, pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti rodas pēc 12 - 14 terapijas nedēļām (pēc 3 – 4 devām). Terapijas turpināšana atkārtoti jāapsver pacientiem, kuriem šai laikā nav pierādījumu par terapeitisku uzlabojumu.

Pacienti, kuru ķermeņa masa lielāka par 100 kg

Visām augstāk minētajām indikācijām, attiecībā uz pacientiem ar RA, PsA, AS, vai nr-aksiāla SpA, kuru ķermeņa masa lielāka par 100 kg un kuri nav sasnieguši adekvātu klīnisku atbildreakciju pēc trim vai četrām devām, var apsvērt golimumaba devas palielināšanu līdz 100 mg vienu reizi mēnesī, tomēr jāņem vērā palielināts dažu nopietnu nevēlamu blakusparādību risks, ko rada 100 mg deva salīdzinājumā ar 50 mg devu (skatīt 4.8. apakšpunktā). Terapijas turpināšana atkārtoti jāapsver pacientiem, kuriem pēc 3 - 4 papildu devām pa 100 mg nav pierādījumu par terapeitisku uzlabojumu.

Čūlainais kolīts

Pacienti, kuru ķermeņa masa nepārsniedz 80 kg

Simponi sākumdeva ir 200 mg, pēc tam lieto 100 mg 2. nedēļā. Pacientiem ar atbilstošu atbildes reakciju būtu jāsaņem 50 mg 6. nedēļā un pēc tam ik pēc 4 nedēļām. Pacienti ar neatbilstošu atbildes reakciju var turpināt lietot 100 mg 6. nedēļā un pēc tam ik pēc 4 nedēļām. (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti, kuru ķermeņa masa pārsniedz vai ir vienāda ar 80 kg
Simponi sākumdeva ir 200 mg, pēc tam lieto 100 mg 2. nedēļā, tad 100 mg ik pēc 4 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Balstterapijas laikā kortikosteroīdu devu var samazināt saskaņā ar klīniskās prakses vadlīnijām.

Pieejamie dati liecina, ka klīniska atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 - 14 ārstēšanas nedēļās (pēc 4 devām). Pacientiem, kuriem šajā periodā nekonstatē nekādas terapeitiska ieguvuma pazīmes, jāpārvērtē terapijas turpināšanas nepieciešamība.

Izlaista deva

Ja pacients aizmirst plānotajā datumā injicēt Simponi, aizmirstā deva jāinjicē pēc iespējas drīz pēc tam, kad pacients par to atcerējies. Pacienti jāinstruē neinjicēt dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Nākamā deva jāievada, ievērojot turpmākos norādījumus:

- ja deva nokavēta par mazāk kā divām nedēļām, pacientam jāinjicē aizmirstā deva un jāpaliek pie sākotnējā grafika;
- ja deva nokavēta par vairāk kā divām nedēļām, pacientam jāinjicē aizmirstā deva un, sākot ar šīs injekcijas datumu, jāizveido jauns grafiks.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Simponi lietošana šajās pacientu grupās nav pētīta. Nav iespējams sniegt ieteikumus par devu.

Pediātriskā populācija

Simponi lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem līdz 18 gadu vecumam nav noteikta citām indikācijām, izņemot pJIA.

Poliartikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts (pJIA)

Simponi 50 mg indicēts bērniem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg, vienu reizi mēnesī, vienā un tajā pašā mēneša datumā. Lietošanai bērniem ar poliartikulāro juvenīlo idiopātisko artrītu, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, ir pieejama 45 mg/0,45 ml pildspalvveida pilnšļirce.

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12-14 nedēļu ārstēšanas laikā (pēc 3.-4. devas). Terapijas turpināšana jāapsver bērniem, kuriem šai laikā nav pierādījumu par terapeitisku uzlabojumu.

Lietošanas veids

Simponi paredzēts subkutānai lietošanai. Ja ārsts to uzskata par piemērotu un nepieciešamības gadījumā veic turpmākus izmeklējumus, pēc piemērotas apmācības subkutānu injekciju veikšanā pacienti var zāles sev injicēt paši. Pacienti jāinstruē injicēt visu Simponi devu, ievērojot vispusīgos lietošanas instrukcijā sniegtos norādījumus par lietošanu. Ja jāveic vairākas injekcijas, tās jāievada dažādās ķermeņa vietās.

Norādījumus par ievadīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva tuberkuloze (TB) vai cita veida smaga infekcija, piemēram, sepse, kā arī oportūniska infekcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Mērena vai smaga sirds mazspēja (III/IV klase pēc *NYHA*) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, skaidri jāuzraksta ievadīto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas slimības

Pacientiem pirms golimumaba terapijas sākšanas, tās laikā un pēc tās rūpīgi jākontrolē, vai nerodas infekcijas slimības, tai skaitā tuberkuloze. Tā kā golimumaba eliminācija var ilgt pat 5 mēnešus, pacientu kontrole jāturpina visā šajā laikā. Ja pacientam rodas nopietna infekcija vai sepse, terapiju ar golimumabunedrīkst turpināt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Golimumabu nedrīkst lietot pacientiem ar klīniski nozīmīgu, aktīvu infekcijas slimību. Piesardzība jāievēro, apsverot golimumaba lietošanu pacientiem ar hronisku infekciju vai atkārtotu infekciju anamnēzē. Pacienti atbilstoši jāinformē par iespējamiem infekcijas riska faktoriem un jāiesaka no tiem izvairīties.

TNF blokatoru lietotāji ir daudz uzņēmīgāki pret nopietnām infekcijas slimībām.

Pacientiem, kas lietojuši golimumabu, ziņots par baktēriju (tai skaitā sepsi un pneimoniju), mikobaktēriju (tai skaitā tuberkuloze), invazīvām sēnīšu un oportūniskām infekcijām, tai skaitā letāliem to gadījumiem. Daži nopietnas infekcijas gadījumi radušies pacientiem, kuriem vienlaikus tiek veikta imūnsupresīva terapija, kas šādiem pacientiem papildus pamatsaslimšanai var radīt noslieci uz infekciju. Pacienti, kuriem golimumaba terapijas laikā rodas jauna infekcija, rūpīgi jānovēro, un šādiem pacientiem jāveic pilnīga diagnostiska izvērtēšana. Golimumaba lietošana jāpārtrauc, ja pacientam rodas jauna nopietna infekcija vai sepse, un jāsāk atbilstoša antimikrobiska vai pretsēnīšu terapija, līdz infekcija tiek kontrolēta.

Pacientiem, kas uzturējušies reģionos, kur invazīvas sēnīšu infekcijas slimības, piemēram, histoplazmoze, kokcidiomikoze vai blastomikoze, ir endēmiskas, vai uz šādiem reģioniem ceļojuši, pirms golimumaba terapijas sākšanas rūpīgi jānovērtē tās sniegtais ieguvums un radītais risks. Ja riska grupas pacientiem, kas tiek ārstēti ar golimumabu, attīstās nopietna sistēmiska slimība, var būt aizdomas par invazīvo sēnīšu infekciju. Ja iespējams, šiem pacientiem pretsēnīšu zāļu ievadīšana būtu jāveic konsultējoties ar ārstu, kas specializējies pacientu ar invazīvo sēnīšu infekciju ārstēšanā.

Tuberkuloze

Saņemti ziņojumi par tuberkulozi golimumabu lietojušiem pacientiem. Jāpiezīmē, ka vairumā šo ziņojumu tuberkuloze bija ekstrapulmonāra un izpaudās ar vietēju vai diseminētu slimības formu.

Pirms golimumaba terapijas sākšanas visiem pacientiem jānovērtē aktīvas un neaktīvas ('latentas') tuberkulozes iespēja. Šajā vērtējumā jāiekļauj detalizēta medicīniskā anamnēze ar personisku tuberkulozes anamnēzi vai informāciju par iepriekšējo saskari ar tuberkulozi, kā arī iepriekš un/vai pašlaik lietotu imūnsupresīvu terapiju. Visiem pacientiem jāveic atbilstoši skrīningizmeklējumi, t.i., tuberkulīna ādas vai asins raudze un krūškurvja rentgenogramma (var būt piemērojamas vietējās vadlīnijas). Informāciju par šo izmeklējumu veikšanu ieteicams reģistrēt Pacienta atgādinājuma kartītē. Zāļu ordinētājiem tiek atgādināts par tuberkulīna ādas raudzes viltus negatīva rezultāta risku, īpaši pacientiem ar smagu slimību vai nomāktu imūnsistēmu.

Ja tiek noteikta aktīvas tuberkulozes diagnoze, terapiju ar golimumabu nedrīkst sākt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja rodas aizdomas par latentu tuberkulozi, jākonsultējas ar ārstu, kuram ir pieredze tuberkulozes ārstēšanā. Visos turpmāk aprakstītajos gadījumos ļoti rūpīgi jāapsver golimumaba terapijas sniegtā ieguvuma/radītā riska līdzsvars.

Ja tiek noteikta neaktīva ('latentā') tuberkuloze, pirms golimumaba lietošanas sākšanas jā sāk tās ārstēšana ar prettuberkulozes līdzekļiem atbilstoši vietējām vadlīnijām.

Pacientiem, kuriem ir vairāki vai nozīmīgi tuberkulozes riska faktori un negatīvs rezultāts latentas tuberkulozes izmeklējumā, pirms golimumaba lietošanas sākšanas jāapsver prettuberkulozes terapija. Pirms golimumaba lietošanas prettuberkulozes terapija jāapsver arī pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē, ja nav iespējams pierādīt adekvātas terapijas kursa veikšanu.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar golimumabu latentas tuberkulozes terapijas laikā un pēc tās, tika novēroti aktīvas tuberkulozes gadījumi. Pacientus, kuri lieto golimumabu, rūpīgi jānovēro, vai nerodas aktīvas tuberkulozes pazīmes un simptomi, ieskaitot pacientus, kuriem latentas tuberkulozes izmeklējumu rezultāti ir negatīvi, pacientus, kuri lieto latentas tuberkulozes terapiju, vai pacientus, kuriem agrāk tika ārstēta tuberkulozes infekcija.

Visiem pacientiem jānorāda meklēt medicīnisku palīdzību, ja golimumaba terapijas laikā vai pēc tās rodas izpausmes/simptomi, kas liecina par tuberkulozi (piemēram, pastāvīgs klepus, novājēšana/ķermeņa masas samazināšanās, subfebrils drudzis).

B hepatīta vīrusa reaktivizēšanās

Pacientiem, kuri lietojuši TNF antagonistu, tai skaitā golimumabu, un ir hroniski B hepatīta vīrusa nēsātāji (t.i., pozitīva reakcija virsmas antigēna testā), radusies B hepatīta reaktivizēšanās. Dažos no šiem gadījumiem bijis letāls galarezultāts.

Pirms ārstēšanas ar golimumabu pacienti jāpārbauda attiecībā uz B hepatīta infekciju. Pacientiem, kam ir pozitīvi B hepatīta infekcijas testa rezultāti, ieteicams konsultēties ar B hepatīta ārstēšanā pieredzējušu ārstu.

B hepatīta vīrusa nēsātājiem, kuriem nepieciešama ārstēšana ar golimumabu, visā terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc tās pabeigšanas rūpīgi jānovēro, vai nerodas aktīvas B hepatīta infekcijas izpausmes un simptomi. Nav pieejama adekvāta informācija par B hepatīta vīrusa nēsātāju ārstēšanu ar pretvīrusu terapiju vienlaicīgi ar TNF antagonista terapiju, lai novērstu B hepatīta reaktivizēšanos. Pacientiem, kuriem B hepatīts reaktivizējas, golimumaba lietošana jāpārtrauc un jā sāk efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu balstterapiju.

Ļaundabīgas un limfoproliferatīvas slimības

Iespējamā TNF blokatoru terapijas nozīme ļaundabīgu slimību izcelsmē nav zināma. Pamatojoties uz pašreizējām zināšanām, nevar izslēgt iespējamu limfomas, leukēmijas vai citu ļaundabīgu slimību rašanās risku pacientiem, kas lietojuši TNF antagonistu. Apsverot TNF bloķējošu terapiju pacientiem ar ļaundabīgu slimību anamnēzē un šādas terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem radusies ļaundabīga slimība, jāievēro piesardzība.

Ļaundabīgi jaunveidojumi bērniem

Pēcregistrācijas apstākļos ar TNF blokatoriem ārstētiem bērniem, pusaudžiem un gados jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadu vecumam) gadījumos, kad ārstēšana sāka līdz 18 gadu vecumam, ir aprakstīti ļaundabīgi jaunveidojumi, no kuriem daži bijuši ar letālu iznākumu. Aptuveni pusē gadījumu tās bija limfomas. Pārējos gadījumos ir novēroti daudzu un dažādu veidu ļaundabīgi jaunveidojumi, tostarp arī reti ļaundabīgi jaunveidojumi, kas parasti saistīti ar imūnās sistēmas darbības nomākumu. Ar TNF blokatoriem ārstētiem bērniem un pusaudžiem nav iespējams izslēgt ļaundabīgu jaunveidojumu attīstības risku.

Limfoma un leukēmija

Visu TNF bloķējošo līdzekļu, tai skaitā golimumaba, klīnisko pētījumu kontrolētajā daļā pacientiem, kuri lietojuši anti-TNF terapiju, novēroja vairāk limfomas gadījumu nekā kontroles grupas pacientiem. Simponi RA, PsA un AS IIB un III fāzes klīniskajos pētījumos saslimstība ar limfomu Simponi lietojušiem pacientiem bija lielāka nekā sagaidāmā saslimstība vispārējā iedzīvotāju populācijā. Ar golimumabu ārstētajiem pacientiem ir aprakstīti leukēmijas gadījumi. Pacienti ar ilgstošu ļoti aktīvu reimatoīdo artrītu un iekaisīgu slimību, kas apgrūtināta riska vērtēšanu, ir pakļauti palielinātam limfomu un leukēmijas fona riskam.

Pacientiem, kuri ārstēti ar citiem TNF blokatoriem, pēcreģistrācijas periodā ziņots par retiem hepatosplēnisko T šūnu limfomas (*hepatosplenic T-cell lymphoma*; HSTCL) gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šis reti sastopamais T šūnu limfomas paveids ir ļoti agresīvas gaitas slimība, kas parasti ir letāla. Vairums gadījumu bija pusaudžiem un jauniem pieaugušiem vīriešiem, kuriem gandrīz visiem vienlaikus tika ārstēta iekaisīga zarnu slimība ar azatioprīnu (AZA) vai 6-merkaptopurīnu (6-MP). Rūpīgi jāapsver iespējamais AZA vai 6-MP kombinēšanas risks ar golimumabu. Ar TNF blokatoriem ārstētiem pacientiem nevar izslēgt hepatosplēnisko T šūnu limfomas risku.

Ļaundabīgas slimības, izņemot limfomu

Simponi IIB un III fāzes RA, PsA, AS un ČK klīnisko pētījumu kontrolētajā daļā saslimstība ar ļaundabīgām slimībām, kas nebija limfoma (izņemot nemelanomas ādas vēzi), golimumaba un kontroles grupā bija līdzīga.

Lokzarnas displāzija/karcinoma

Nav zināms, vai ārstēšana ar golimumabu ietekmē displāzijas vai lokzarnas vēža rašanās risku. Visiem pacientiem ar čūlaino kolītu, kuriem ir palielināts displāzijas vai lokzarnas karcinomas risks (piemēram, pacientiem ar ilgstošu čūlaino kolītu vai primāru sklerotizējošu holangītu) vai kuriem anamnēzē ir displāzija vai lokzarnas karcinoma, pirms ārstēšanas un visā slimības laikā regulāri jāpārbauda, vai nav displāzijas. Šiem izmeklējumiem jāietver kolonoskopija un biopsija (atbilstoši vietējiem ieteikumiem). Ar golimumabu ārstētiem pacientiem, kuriem pirmreizēji diagnosticē displāziju, uzmanīgi jāpārvērtē individuālais risks un guvumi, kā arī jāapsver, vai turpināt terapiju.

Pētnieciskā klīniskajā pētījumā, kurā golimumaba lietošana vērtēta pacientiem ar smagu pastāvīgu astmu, pacientiem golimumaba grupā bija vairāk ļaundabīgas slimības gadījumu nekā kontroles grupas pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šī atklājuma nozīme nav zināma.

Pētnieciskā klīniskajā pētījumā, kurā vērtēta cita anti-TNF līdzekļa infliksimaba lietošana pacientiem ar mērenu vai smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), pacientiem infliksimaba terapijas grupā bija vairāk ļaundabīgu, galvenokārt plaušu vai galvas un kakla, audzēju gadījumu nekā kontroles grupas pacientiem. Visiem pacientiem anamnēzē bija nopietna smēķēšana. Tādēļ, lietojot jebkuru TNF antagonistu HOPS pacientiem, kā arī pacientiem ar nopietnas smēķēšanas radītu palielinātu ļaundabīgas slimības risku, jāievēro piesardzība.

Ādas vēži

Pacientiem, kuriem ārstēšanā lietoja TNF blokatorus, ieskaitot golimumabu, ziņots par melanomu un Merkela šūnu karcinomu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ieteicama periodiska ādas pārbaude, īpaši pacientiem ar ādas vēža riska faktoriem.

Sastrēguma sirds mazspēja (SSM)

TNF blokatoru (tostarp arī golimumaba) lietošanas laikā ir aprakstīti sastrēguma sirds mazspējas (SSM) saasināšanās, kā arī pirmreizējas SSM gadījumi. Dažos gadījumos bija letāls iznākums. Cita TNF antagonista klīniskajā pētījumā novērota sastrēguma sirds mazspējas stāvokļa pasliktināšanās un mirstības palielināšanās. Golimumaba darbība pacientiem ar SSM nav pētīta. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II klase pēc *NYHA*) golimumabs jālieto piesardzīgi. Pacienti rūpīgi jānovēro, un pacientiem, kuriem rodas jauni vai pasliktinās jau esoši sirds mazspējas simptomi, golimumaba lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Neiroloģiskas komplikācijas

TNF blokatoru (tostarp arī golimumaba) lietošana ir bijusi saistīta ar pirmreizējiem vai pastiprinātiem klīniskiem simptomiem un/vai radiogrāfiski iegūtiem pierādījumiem, kas liecina par traucējumiem, kas saistīti ar centrālās nervu sistēmas demielinizāciju, tostarp arī multiplo sklerozi un perifēriem ar demielinizāciju saistītiem traucējumiem. Pacientiem, kuriem jau ir demielinizējoša slimība vai tā nesen sākusies, pirms golimumaba terapijas sākšanas rūpīgi jāapsver anti-TNF terapijas sniegtais ieguvums un radītais risks.

Ja attīstās šādi traucējumi, jāapsver golimumaba lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kirurģiskas operācijas

Pieredze par golimumaba terapijas drošumu pacientiem, kuriem veiktas ķirurģiskas procedūras, tai skaitā artroplastija, ir ierobežota. Ja plānota ķirurģiska procedūra, jāievēro līdzekļa ilgais *izvadīšanas pusperiods*. Pacientam, kuram golimumaba terapijas laikā nepieciešama ķirurģiska operācija, rūpīgi jānovēro, vai nerodas infekcijas izpausmes un jāsāk atbilstoši terapeitiski pasākumi.

Imūnsistēmas nomākšana

Iespējams, ka TNF bloķējošie līdzekļi, tai skaitā golimumabs, ietekmē organisma aizsargreakciju pret infekciju un ļaundabīgām slimībām, jo TNF mediē iekaisumu un modulē šūnu imūnās reakcijas.

Autoimūnās norises

Anti-TNF terapijas radītais relatīvais TNF α deficīts var izraisīt autoimūno norišu sākšanos. Ja pacientam pēc terapijas ar golimumabu rodas simptomi, kas liecina par vilkēdei līdzīgo sindromu, un ir pozitīvs rezultāts izmeklējumā, kurā nosaka antivielas pret dubultspirāles DNS, golimumaba terapija jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hematoloģiskas reakcijas

Pacientiem, kuri saņem TNF blokatorus, tajā skaitā golimumabu, ziņots par pancitopēniju, leukopēniju, neitropēniju, agranulocitozi, aplastisko anēmiju un trombocitopēniju. Visiem pacientiem jānorāda nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja rodas par asins sastāva pārmaiņām liecinoši simptomi (piemēram, pastāvīgs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums). Pacientiem ar apstiprinātām nozīmīgām hematoloģiskām patoloģijām jāapsver golimumaba terapijas pārtraukšana.

Vienlaicīga TNF antagonistu un anakinras lietošana

Klīniskajos pētījumos, kuros vienlaikus tika lietota anakinra un cits TNF blokators – etanercept, novērotas smagas infekcijas un neitropēnija bez papildu klīniskā ieguvuma. Šīs kombinētās terapijas laikā novēroto blakusparādību veida dēļ līdzīga toksiska iedarbība iespējama arī anakinras un citu TNF blokatoru kombinētās lietošanas gadījumā. Golimumaba un anakinras kombinācija nav ieteicama.

Vienlaicīga TNF antagonistu un abatacepta lietošana

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga TNF antagonistu un abatacepta lietošana bijusi saistīta ar palielinātu infekciju, arī smagu infekciju, risku, salīdzinot ar TNF antagonista monoterapiju, bez palielināta klīniskā ieguvuma. Golimumaba un abatacepta kombinācija nav ieteicama.

Lietošana vienlaicīgi ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem

Nav pietiekami daudz datu par golimumaba lietošanu vienlaicīgi ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem, kurus lieto tādu pašu stāvokļu, kā golimumaba gadījumā, ārstēšanā. Golimumaba lietošana vienlaicīgi ar šādiem bioloģiskiem līdzekļiem nav ieteicama, jo pastāv paaugstināts infekcijas risks un iespējamās citas farmakoloģiskās mijiedarbības.

Terapijas maiņa starp bioloģiskajiem DMARD grupas līdzekļiem

Nomainot terapiju no viena bioloģiskā līdzekļa uz citu, jāievēro piesardzība un jāturpina novērot, vai pacientam nerodas infekcijas pazīmes, jo bioloģiskās aktivitātes pārklāšanās dēļ var vēl vairāk paaugstināties nevēlamo blakusparādību, tostarp infekcijas, risks.

Vakcinācija/terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Pacientus, kuri ārstēti ar golimumabu, var vakcinēt, izņemot vakcinēšanu ar dzīvām vakcīnām (skatīt 4.5 un 4.6. apakšpunktu). Pacientiem, kuri saņem anti-TNF terapiju pieejami ierobežoti dati par reakciju pret vakcinēšanu, izmantojot dzīvas vakcīnas vai sekundāru infekcijas pārvešanu ar dzīvām vakcīnām. Dzīvo vakcīnu lietošana var izraisīt klīniskas infekcijas, tajā skaitā diseminēto infekciju.

Cita veida terapeitisko infekcijas izraisītāju lietošana, piemēram, dzīvu, novājinātu baktēriju (piemēram, BCG instalācija urīnpūslī vēža terapijai), var izraisīt klīniskas infekcijas, ieskaitot diseminēto infekciju. Ieteicams nelietot terapeitiskos infekcijas ierosinātājus vienlaikus ar golimumabu.

Alerģiskas reakcijas

Pēcregistrācijas perioda laikā pēc golimumaba lietošanas aprakstītas nopietnas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tostarp arī anafilaktiska reakcija). Dažas no šīm reakcijām parādījās pēc pirmās golimumaba lietošanas. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai citas nopietnas alerģiskas reakcijas, golimumaba ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša terapija.

Jutība pret lateksu

Pildspalvveida pilnšļirces vai pilnšļirces adatas aizsargapvalks ir pagatavots no lateksu saturošas sausas dabiskās gumijas un personām, kas jutīgas pret lateksu, var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

III fāzes RA, PsA, AS un ČK pētījumos pacienti no 65 gadu vecuma, kas lietoja golimumabu, pēc nevēlamu blakusparādību (NB), nopietnu nevēlamu blakusparādību (NNB) un nopietnas infekcijas rašanās neatšķīrās no gados jaunākiem pacientiem. Tomēr jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus cilvēkus, un īpaša uzmanība jāpievērš infekcijas rašanās iespējamībai. Nr-aksiāla SpA pētījumā netika iekļauti 45 gadus veci un vecāki pacienti.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Īpaši golimumaba pētījumi, kuros piedalītos pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem, nav veikti. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem golimumabs jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Vakcinācija

Pediātriskajiem pacientiem pirms golimumaba terapijas uzsākšanas, ja tas ir iespējams, ieteicams veikt visu nepieciešamo imunizācijas kursu saskaņā ar spēkā esošām imunizācijas vadlīnijām (skatīt iepriekš "Vakcinācija/ terapeitiskie infekcijas izraisītāji").

Palīgvielas

Simponi satur sorbītu (E420). Pacientiem ar retiem pārmantotiem fruktozes nepanesības traucējumiem jāņem vērā vienlaicīgi lietotu sorbītu (vai fruktozi) saturošu zāļu un ar uzturu uzņemta sorbīta (vai fruktozes) darbības summēšanās (skatīt 2. apakšpunktu).

Terapijas kļūdu iespējamība

Simponi ir reģistrēts subkutānai lietošanai ar zāļu stiprumiem 50 mg un 100 mg. Svarīgi ievērot, lai ievadīšanai tiktu lietota pareizā zāļu deva, kā norādīts sadaļā „Devas” (skatīt 4.2. apakšpunktu). Jānodrošina, lai tiktu izvēlēts pareizais zāļu stiprums un pacienti nesaņemtu mazāku zāļu devu, vai zāles netiktu pārdozētas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Lietošana vienlaikus ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem

Nav ieteicama golimumaba lietošana vienlaicīgi ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem, kurus lieto tādu pašu stāvokļu, kā golimumaba gadījumā, ārstēšanā, ieskaitot anakinru un abataceptu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzīvas vakcīnas/terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Dzīvas vakcīnas nedrīkst lietot vienlaikus ar golimumabu (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Terapeitiskos infekcijas ierosinātājus nedrīkst lietot vienlaikus ar golimumabu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Metotreksāts

Lai arī lietošana vienlaikus ar MTX pacientiem ar RA, PsA vai AS rada lielāku golimumaba līdzsvara koncentrāciju pirms nākamās devas ievadīšanas, dati neliecina, ka nepieciešama golimumaba vai MTX devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizmanto pietiekami efektīva kontracepcijas metode grūtniecības nepieļaušanai un tās izmantošana jāturpina vismaz sešus mēnešus pēc pēdējās ārstēšanas ar golimumabu.

Grūtniecība

Prospektīvi ir apkopoti dati par vidēji lielu skaitu (aptuveni 400) grūtniecību, kuras bijušas pakļautas golimumaba iedarbībai, kā rezultātā ir piedzimuši dzīvi bērni ar zināmu iznākumu, tostarp, par 220 grūtniecībām, kuras golimumaba iedarbībai bija pakļautas pirmajā trimestrī. Ziemeļeiropā notikušā populācijas pētījumā, kura laikā tika analizēti dati par 131 grūtniecību (un 134 zīdaiņiem), sešos no 134 gadījumiem (4,5 % gadījumu) pēc Simponi iedarbības *in utero* bija atklātas nopietnas iedzimtas patoloģijas, salīdzinot ar 599 no 10 823 gadījumiem (5,5 % gadījumu) pēc nebioloģiskas izcelsmes sistēmisku zāļu lietošanas salīdzinājumā ar 4,6 % gadījumu pētījuma kopējā populācijā. Pēc jaucēfaktora koriģētā izredžu attiecība (*odds ratio*, OR), lietojot Simponi, bija 0,79 (95 % TI 0,35–1,81) salīdzinājumā ar nebioloģiskās izcelsmes sistēmisku zāļu lietošanu, un salīdzinājumā ar kopējo populāciju OR, lietojot Simponi, bija 0,95 (95 % TI 0,42–2,16).

Tā kā golimumabs inhibē TNF, tā lietošana grūtniecības laikā var ietekmēt jaundzimušā normālās imūnreakcijas. Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pieejamā klīniskā pieredze ir ierobežota. Grūtniecības laikā golimumaba lietošana ir atļauta tikai absolūtu indikāciju gadījumos.

Golimumabs šķērso placentu. Pēc tam, kad grūtnieces ir ārstētas ar ANF bloķējošajām monoklonālajām antivielām, ārstētajām mātēm dzimušo zīdaiņu serumā antivielas ir konstatētas līdz sešiem mēnešiem pēc piedzimšanas. Tādēļ šiem zīdaiņiem var būt lielāks infekciju risks. Zīdaiņiem, kuri *in utero* bijuši pakļauti golimumaba iedarbībai, sešus mēnešus pēc tam, kad mātei grūtniecības laikā pēdējo reizi injicēts golimumabs, nav ieteicams ievadīt dzīvās vakcīnas (skatīt 4.4 un 4.5. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai golimumabs tiek izvadīts ar mātes pienu un pēc norīšanas uzsūcas vispārējā asinsritē. Pierādīts, ka pērtiķiem golimumabs nonāk mātes pienā, un, tā kā cilvēka imūnglobulīni tiek izvadīti ar pienu, sievietes golimumaba terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc tās nedrīkst barot zīdaiņus ar krūti.

Fertilitāte

Dzīvnieku fertilitātes pētījumi ar golimumabu nav veikti. Fertilitātes pētījumā ar pelēm, izmantojot analogu antivielu, kas selektīvi inhibē peļu TNF- α funkcionālo aktivitāti, nozīmīga ietekme uz fertilitāti netika konstatēta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Simponi minimāli ietekmē spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Tomēr pēc Simponi ievadīšanas var rasties reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

RA, PsA, AS, nr-aksiāla SpA un ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos visbiežāk aprakstītās nevēlamās blakusparādības jeb NBP bija augšējo elpceļu infekcijas, kas radās 12,6% ar golimumabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 11,0% kontroles grupas pacientu. Visnopietnākās golimumaba lietošanas laikā aprakstītās NBP ir nopietnas infekcijas (tostarp arī sepse, pneimonija un tuberkuloze, kā arī invazīvas sēnīšu un oportunistiskas infekcijas), ar demielinizāciju saistīti traucējumi, B hepatīta vīrusa reaktivācija, sirds sastrēguma mazspēja, autoimūni procesi (vilkēdei līdzīgs sindroms), hematoloģiskas reakcijas un nopietnas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tostarp arī anafilaktiska reakcija), vaskulīts, limfoma un leukēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā apkopotas klīnisko pētījumu laikā un pēcreģistrācijas perioda laikā visā pasaulē aprakstītās golimumaba izraisītās NBP. Norādītajās orgānu sistēmu grupās NBP uzskaitītas sastopamības biežuma grupās, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Blakusparādības, katrā biežuma grupā, sakopotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula
NBP saraksts tabulas formā

Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži: augšējo elpceļu infekcija (nazofaringīts, faringīts, laringīts un rinīts)
	Bieži: bakteriālas infekcijas (piemēram, celulīts), dziļo elpceļu infekcija (piemēram, pneimonija), vīrusinfekcijas (piemēram, gripa un herpes), bronhīts, sinusīts, virspusējas sēnīšinfekcijas, abscess
	Retāk: sepse (arī septisks šoks), pielonefrīts
	Reti: tuberkuloze, oportunistiskas infekcijas (piemēram, invazīvas sēnīšu infekcijas [histoplazmoze, kokcidioidomikoze, pneimocitoze], bakteriāla, atipiska mikobaktēriju infekcija un protozoju infekcija), B hepatīta reaktivācija, bakteriāls artrīts, infekciozs bursīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji	Retāk: audzēji (piemēram, ādas vēzis, plakanšūnu vēzis un melanocītiskas dzimumzīmes)
	Reti: limfoma, leukēmija, melanoma, Merkela šūnu karcinoma
	Nav zināms: hepatosplēnisko T šūnu limfoma*, Kapoši sarkoma
Asins un limfātiskas sistēmas traucējumi	Bieži: leukopēnija (tajā skaitā neutropēnija), anēmija
	Retāk: trombocitopēnija, pancitopēnija
	Reti: aplastiskā anēmija, agranulocitoze

Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži: alerģiskas reakcijas (bronhu spazmas, paaugstināta jutība, nātrene), pozitīvas autoantivielas Reti: nopietnas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tostarp arī anafilaktiska reakcija), vaskulīts (sistēmisks), sarkoidoze
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Retāk: vairogdziedzera funkciju traucējumi (piemēram, hipotireoze, hipertireoze un podagra)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Retāk: paaugstināts glikozes līmenis asinīs, paaugstināts lipīdu līmenis
Psihiskie traucējumi	Bieži: depresija, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži: reibonis, galvassāpes, parestēzija Retāk: līdzsvara traucējumi Reti: demielinizējoši traucējumi (centrāli un perifēri), disgeizija
Acu bojājumi	Retāk: redzes traucējumi (piemēram, neskaidra redze un samazināts redzes asums), konjunktivīts, acu alerģija (piemēram, nieze un kairinājums)
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk: aritmija, išēmiska koronāro artēriju slimība Reti: sastrēguma sirds mazspēja (pirmreizēja vai pastiprināšanās)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži: hipertensija Retāk: tromboze (piemēram, dziļo vēnu un aortas), pietvīkums Reti: Reino sindroms
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži: astma un ar to saistīti simptomi (piemēram, sēkšana un bronhu hiperaktivitāte) Retāk: intersticiāla plaušu slimība
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži: dispepsija, gastrointestinālas un sāpes vēderā, slikta dūša, gastrointestināli iekaisīgi traucējumi (piemēram, gastrīts un kolīts), stomatīts Retāk: aizcietējums, gastroezofageālā atvīļņa slimība,
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži: alanīna aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās, aspartāta aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās Retāk: holelitiāze, aknu darbības traucējumi
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži: nieze, izsitumi, alopēcija, dermatīts Retāk: bullozas ādas reakcijas, psoriāze (plaukstu, pēdu un pustulozas psoriāzes parādīšanās vai jau esošas psoriāzes pastiprināšanās), nātrene Reti: lihenoidas reakcijas, ādas lobīšanās, vaskulīts (ādas) Nav zināmi: dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Reti: sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Reti: urīnpūšļa traucējumi, nieru darbības traucējumi

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk: krūšu dziedzeru slimības, menstruāciju traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži: drudzis, astēnija, reakcija injekcijas vietā (piemēram, eritēma injekcijas vietā, nātrene, sacietējums, sāpes, zilums, nieze, kairinājums un parestēzija), diskomforta sajūta krūtīs Reti: traucēta dzišana
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži: kaulu lūzumi

* Novērots citu TNF blokatoru lietošanas gadījumā.

Visur šajā apakšpunktā visiem golimumaba lietošanas gadījumiem piemērota apsekošanas ilguma mediāna (aptuveni 4 gadi). Kad aprakstīta atsevišķu golimumaba devu lietošana, apsekošanas ilguma mediāna variē (aptuveni 2 gadi 50 mg devai, aptuveni 3 gadi 100 mg devai), jo pacientiem var būt izmantotas dažādas devas.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos visbiežāk novērotā nevēlamā blakusparādība bija augšējo elpceļu infekcijas, kas radās 12,6% ar golimumabu ārstēto pacientu (biežums uz 100 pacientgadiem: 60,8 (95% TI: 55,0; 67,1)); salīdzinājumam, kontroles grupas pacientu vidū tā radās 11,0% pacientu (biežums uz 100 pacientgadiem: 54,5 (95% TI: 46, 1, 64,0)). Pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās ar aptuveni 4 gadus ilgu vidējo novērošanas laiku augšējo elpceļu infekciju biežums ar golimumabu ārstēto pacientu grupā bija 34,9 notikumi uz 100 pacientgadiem; 95% TI: 33,8; 36,0.

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos infekcijas novēroja 23,0% ar golimumabu ārstēto pacientu (biežums uz 100 pacientgadiem: 132,0 (95% TI: 123,3; 141,1); salīdzinājumam, kontroles grupas pacientu vidū tā radās 20,2% pacientu (biežums uz 100 pacientgadiem: 122,3 (95% TI: 109,5; 136,2)). Pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās ar aptuveni 4 gadus ilgu vidējo novērošanas laiku infekciju biežums ar golimumabu ārstēto pacientu grupā bija 81,1 notikumi uz 100 pacientgadiem; 95% TI: 79,5; 82,8.

RA, PsA, AS un nr-aksiāla SpA pētījumu kontrolētajos periodos smagas infekcijas novēroja 1,2% ar golimumabu ārstēto pacientu un 1,2% ar kontroles preparātu ārstēto pacientu. Smagu infekciju biežums uz 100 pacientgadiem RA, PsA un AS pētījumu kontrolētajos periodos golimumaba 100 mg devas grupā bija 7,3 (95% TI: 4,6; 11,1), golimumaba 50 mg devas grupā — 2,9 (95% TI: 1,2, 6,0) un placebo grupā — 3,6 (95% TI: 1,5; 7,0). CK pētījumu par golimumaba indukciju kontrolētajos periodos smagas infekcijas novēroja 0,8% ar golimumabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 1,5% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu. Ar golimumabu ārstētajiem pacientiem novērotās smagās infekcijas bija, piemēram, tuberkuloze, bakteriālas infekcijas, tostarp sepse un pneimoniya, invazīvas sēnīšinfekcijas un citas oportūnistiskas infekcijas. Dažas no šīm infekcijām bijušas ar letālu iznākumu. Pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās ar līdz 3 gadus ilgu vidējo novērošanas laiku starp pacientiem, kuri saņēma golimumabu 100 mg devā, bija lielāks smagu infekciju, tostarp oportūnistisku infekciju un tuberkulozes, biežums, nekā starp pacientiem, kuri saņēma golimumabu 50 mg devā. Visu smago infekciju biežums uz 100 pacientgadiem bija 4,1 (95% TI: 3,6; 4,5) starp pacientiem, kuri saņēma golimumabu 100 mg devā, un 2,5 (95% TI: 2,0; 3,1) starp pacientiem, kuri saņēma golimumabu 50 mg devā.

Ļaundabīgas slimības

Limfoma

Limfomas biežums pivotālos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar golimumabu, bija lielāks nekā vispārējā populācijā prognozējamais. Šo pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās, kad vidējais novērošanas ilgums bija līdz 3 gadiem, limfomu biežāk novēroja pacientiem, kuri saņēma 100 mg golimumaba, nekā pacientiem, kuri saņēma 50 mg golimumaba. Limfoma tika diagnosticēta 11 pacientiem (1 pacientam golimumaba 50 mg devas grupā un 10 pacientiem golimumaba 100 mg devas grupā), un tās biežums uz 100 pacientgadiem novērošanas laikā golimumaba 50 mg un 100 mg devu grupās bija attiecīgi 0,03 (95% TI: 0,00; 0,15) un 0,13 (95% TI: 0,06; 0,24), bet placebo grupā — 0,00 (95% TI: 0,00; 0,57). Lielākā daļa limfomu radās pētījumā *GO-AFTER*, kurā tika iekļauti pacienti ar ilgāku un refraktārāku slimību, kas agrāk bijuši pakļauti anti-TNF līdzekļu iedarbībai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ļaundabīgas slimības, izņemot limfomu

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos un aptuveni 4 gadus ilgas novērošanas laikā saslimstība ar ļaundabīgām slimībām, kas nebija limfoma (izņemot nemelanomas ādas vēzi), golimumaba un kontroles grupā bija līdzīga. Aptuveni 4 gadu novērošanas laikā ne limfomas ļaundabīgu slimību (izņemot ne melanomas ādas vēzi) sastopamība bija līdzīga tai, kas ir kopējā populācijā.

Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar mediāno novērošanas ilgumu līdz 3 gadiem ādas vēzi, kas nebija melanoma, diagnosticēja 5 ar placebo ārstētiem pacientiem, 10 ar golimumabu 50 mg devā ārstētiem pacientiem un 31 ar golimumabu 100 mg devā ārstētam pacientam, un biežums uz 100 pacientgadiem novērošanas laikā bija 0,36 (95% TI: 0,26; 0,49) golimumabam kopumā un 0,87 (95% TI: 0,28; 2,04) placebo.

Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar mediāno novērošanas ilgumu līdz 3 gadiem ļaundabīgus veidojumus, neskaitot ādas vēzi, kas nebija melanoma, un limfomu, diagnosticēja 5 ar placebo ārstētiem pacientiem, 21 ar golimumabu 50 mg devā ārstētam pacientam un 34 ar golimumabu 100 mg devā ārstētiem pacientiem, un to biežums uz 100 pacientgadiem novērošanas laikā bija 0,48 (95% TI: 0,36; 0,62) golimumabam kopumā un 0,87 (95% TI: 0,28; 2,04) placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gadījumi, par kuriem ziņots astmas klīniskos pētījumos

Pētnieciskā klīniskā pētījumā pacientiem ar smagu pastāvīgu astmu 0. nedēļā subkutāni tika ievadīta golimumaba sākumdeva (150% piešķirtās terapijas devas), bet turpmāk ik pēc 4 nedēļām laikā līdz 52. nedēļai subkutāni tika ievadīti 200 mg golimumaba, 100 mg golimumaba vai 50 mg golimumaba. Tika ziņots par astoņiem ļaundabīgas slimības gadījumiem kopējā golimumaba terapijas grupā (n = 230) un nevienu gadījumu placebo grupā (n = 79). Limfoma bija radusies 1 pacientam, nemelanomas ādas vēzis – 2 pacientiem, bet citas ļaundabīgas slimības – 5 pacientiem. Nebija specifiskas jebkādas ļaundabīgas slimības formas grupēšanās.

Ar placebo kontrolētajā šī pētījuma daļā saslimstība (95% TI) ar visām ļaundabīgām slimībām uz 100 pētījuma dalībnieku uzraudzības gadiem golimumaba grupā bija 3,19 (1,38, 6,28). Šajā pētījumā ar golimumabu ārstētiem pētījuma dalībniekiem saslimstība (95% TI) uz 100 pētījuma dalībnieku uzraudzības gadiem ar limfomu bija 0,40 (0,01, 2,20), ar nemelanomas ādas vēzi 0,79 (0,10, 2,86) un ar citām ļaundabīgām slimībām – 1,99 (0,64, 4,63). Pētījuma dalībniekiem placebo grupā saslimstība (95% TI) uz 100 pētījuma dalībnieku uzraudzības gadiem ar šīm ļaundabīgajām slimībām bija 0,00 (0,00, 2,94). Šī atklājuma nozīme nav zināma.

Neiroloģiskas komplikācijas

Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar vidējo novērošanas ilgumu līdz 3 gadiem pacientiem, kuri saņēma golimumabu 100 mg devā, tika novērots lielāks demielinizācijas biežums nekā starp pacientiem, kuri saņēma golimumabu 50 mg devā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos neliela ALAT līmeņa paaugstināšanās (> 1 un < 3 x no normas augšējās robežas (NAR)) RA un PsA pētījumos radās līdzīgai daļai pacientu golimumaba un kontroles grupā (22,1% līdz 27,4% pacientu), bet AS un nr-aksiāla SpA pētījumā neliela ALAT līmeņa paaugstināšanās radās vairāk ar golimumabu ārstētiem pacientiem (26,9%) nekā kontroles grupas pacientiem (10,6%). RA un PsA pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar vidējo novērošanas ilgumu aptuveni 5 gadi vieglas ALAT līmeņa paaugstināšanās biežums pacientiem golimumaba un kontroles grupā bija līdzīgs. ČK pivotālo pētījumu kontrolētajā periodā par golimumaba indukciju ALAT līmenis nedaudz paaugstinājās (> 1 un < 3 x NAR) līdzīgai ar golimumabu ārstēto pacientu un kontrolgrupas pacientu daļai (attiecīgi 8,0% un 6,9%). ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar apsekošanas ilguma mediānu aptuveni 2 gadi pacientu īpatsvars, kam bija neliela ALAT līmeņa paaugstināšanās, ČK pētījuma balstterapijas daļā pacientiem, kuri saņēma golimumabu, bija 24,7%.

RA un AS pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos ALAT līmeņa paaugstinājums ≥ 5 x NAR radās retāk, un biežāk bija novērojams pacientiem golimumaba terapijas grupā (0,4% līdz 0,9%) nekā pacientiem kontroles grupā (0,0%). Šī tendence netika novērota PsA slimnieku grupā. RA, PsA un AS pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar mediāno novērošanas ilgumu 5 gadi ALAT līmeņa paaugstinājuma ≥ 5 x NAR biežums golimumaba terapijas un kontroles grupas pacientiem bija līdzīgs. Kopumā šāds līmeņa paaugstinājums bija asimptomātisks, un patoloģija mazinājās vai izzuda neatkarīgi no golimumaba terapijas turpināšanas un pārtraukšanas vai vienlaikus lietoto zāļu modificēšanas. nr-Aksiāla SpA pētījuma kontrolētajos un nekontrolētajos periodos (līdz 1 gadam) par tādiem gadījumiem nav ziņots. ČK pivotālo pētījumu kontrolētajā periodā par golimumaba indukciju ALAT līmenis ≥ 5 x NAR paaugstinājās līdzīgai ar golimumabu ārstēto un ar placebo ārstēto pacientu daļai (attiecīgi 0,3% un 1,0%). ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar novērošanas ilguma mediānu aptuveni 2 gadi tādu pacientu īpatsvars, kam bija ALAT līmeņa paaugstināšanās ≥ 5 x NAR, ČK pētījuma balstterapijas daļā pacientiem, kuri saņēma golimumabu, bija 0,8%.

RA, PsA, AS un nr-aksiāla SpA pivotālajos pētījumos vienam pacientam RA pētījumā, kuram jau pirms terapijas bija aknu patoloģija un to veicinošas zāles un kas tika ārstēts ar golimumabu, radās neinfekciozs letāls hepatīts ar dzelti. Golimumaba kā veicinoša vai pastiprinoša faktora nozīmi nevar izslēgt.

Reakcijas ievadīšanas vietā

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos reakcijas ievadīšanas vietā radās 5,4% pacientu golimumaba terapijas grupā, salīdzinot ar 2,0% pacientu kontroles grupā. Antivielu klātbūtne pret golimumabu var palielināt reakciju risku injekcijas vietā. Vairums reakciju ievadīšanas vietā bija vieglas vai mērenas, un biežākā izpausme bija apsārtums injekcijas vietā. Reakciju gadījumā injekcijas vietā parasti nebija nepieciešams pārtraukt zāļu lietošanu.

Kontrolētajos IIb un/vai III fāzes RA, PsA, AS, nr-aksiāla SpA, smagas pastāvīgas astmas un II/III fāzes ČK pētījumos nevienam pacientam golimumaba terapijas grupā neradās anafilaktiska reakcija.

Autoimūnās antivielas

Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos viena uzraudzības gada laikā jauna ANA pozitīva reakcija (ar titru 1:160 vai lielāku) bija 3,5% pacientu golimumaba terapijas grupā un 2,3% pacientu kontroles grupā. Viena uzraudzības gada laikā anti-dpDNS antivielu rašanās biežums pacientiem, kuriem pētījuma sākumā anti-dpDNS antivielu nebija, bija 1,1%.

Pediātriskā populācija

Poliartikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts

Golimumaba drošums tika pētīts III fāzes klīniskajā pētījumā 173 pJIA pacientiem no 2 līdz 17 gadu vecumam. Vidējais novērošanas periods bija aptuveni divi gadi. Šajā pētījumā novēroto blakusparādību veids un biežums parasti bija līdzīgs tām blakusparādībām, kas tika novērotas pieaugušajiem pacientiem RA pētījumos.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajā pētījumā bez devu ierobežojošām toksiskām reakcijām intravenozi tika ievadītas atsevišķas devas līdz 10 mg/kg. Pārdozēšanas gadījumā pacientam ieteicams kontrolēt, vai nerodas jebkādas nevēlamu blakusparādību izpausmes vai simptomi un nekavējoties jāsāk atbilstoša simptomātiska terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēju nekrozes faktora alfa (TNF- α) inhibitori, ATĶ kods: L04AB06

Darbības mehānisms

Golimumabs ir cilvēka monoklonāla antivielas, kas ar augstu afinitāti veido stabilus kompleksus gan ar šķīstošo, gan ar transmembranālo bioloģiski aktīvo cilvēka TNF- α formu, novēršot TNF- α piesaistīšanos pie tā receptoriem.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pierādīts, ka golimumaba piesaistīšanās pie cilvēka TNF neitralizē TNF- α ierosinātu adhēzijas molekulu E selektīna, asinsvada šūnu adhēzijas molekulas (*vascular cell adhesion molecule*; VCAM)-1 un starpšūnu adhēzijas molekulas (*intercellular adhesion molecule*; ICAM)-1 ekspresiju uz cilvēka endotēlija šūnu virsmas. *In vitro* golimumabs inhibēja arī TNF ierosinātu interleikīna (IL)-6, IL-8 un granulocītu-makrofāgu kolonijstumulējošā faktora (GM-CSF) sekrēciju no cilvēka endotēlija šūnām.

Salīdzinot ar placebo grupām, tika novērota C-reaktīvā proteīna (CRP) līmeņa uzlabošanās, un, salīdzinot ar kontroles terapiju, terapija ar Simponi izraisīja nozīmīgu IL-6, ICAM-1, matricas metaloproteināzes (MMP)-3 un asinsvadu endotēlija augšanas faktora (*vascular endothelial growth factor*; VEGF) līmeņa pazemināšanos serumā, salīdzinot ar terapijas sākumu. Bez tam RA un AS slimniekiem pazeminājās TNF- α līmenis, bet PsA slimniekiem pazeminājās IL-8 līmenis. Šīs pārmaiņas tika novērotas pirmajā izmeklēšanā (4. nedēļā) pēc pirmreizējas Simponi ievadīšanas un kopumā saglabājās līdz 24. nedēļai.

Klīniskā efektivitāte

Reimatoīdais artrīts

Simponi efektivitāte pierādīta trīs daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos ar vairāk nekā 1 500 pacientiem \geq 18 gadu vecumā ar vidēji smagu vai smagu aktīvu RA, diagnosticētu saskaņā ar Amerikas Reimatoloģijas koledžas (ACR) kritērijiem vismaz 3 mēnešus pirms skrīninga. Pacientiem bija vismaz 4 pietūkušas un 4 jutīgas locītavas. Simponi vai placebo subkutāni tika ievadīts ik pēc 4 nedēļām.

GO-FORWARD tika vērtēti 444 pacienti, kuriem bija aktīvs RA, neraugoties uz stabilu MTX devu vismaz 15 mg/nedēļā, un kas iepriekš nebija lietojuši nekādu anti-TNF līdzekli. Pacienti randomizēti tika iedalīti placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX vai Simponi 100 mg +

placebo grupā. Pacienti, kuri saņēma placebo + MTX, pēc 24. nedēļas terapija tika nomainīta uz 50 mg Simponi + MTX. 52. nedēļā pacienti pārgāja ilgstošajā nemaskētajā pagarinājuma fāzē.

GO-AFTER tika vērtēti 445 pacienti, kas iepriekš bija lietojuši vienu vai vairākus anti-TNF līdzekļus adalimumabu, etanerceptu vai infliksimabu. Pacienti randomizēti tika iedalīti placebo, Simponi 50 mg vai Simponi 100 mg grupā. Pacienti pētījuma laikā ļāva turpināt vienlaikus SMPRL terapiju ar MTX, sulfasalazīnu (SSZ) un/vai hidroksihlorohīnu (HCQ). Iepriekšējās anti-TNF terapijas pārtraukšanas iemesli, par kuriem ziņots, bija efektivitātes trūkums (58%), nepanesība (13%) un/vai iemesli, kas nebija saistīti ar drošumu vai efektivitāti (29%, vairumā gadījumu – finansiāli iemesli).

Pētījumā *GO-BEFORE* tika vērtēti 637 pacienti ar aktīvu RA, kuri nebija saņēmuši MTX un agrāk nebija ārstēti ar anti-TNF līdzekļiem. Pacienti tika randomizēti placebo + MTX, 50 mg Simponi + MTX, 100 mg Simponi + MTX vai 100 mg Simponi + placebo saņemšanai. 52. nedēļā pacienti pārgāja pētījuma ilgstošajā nemaskētajā pagarinājuma fāzē, kuras laikā pacienti saņēma placebo + MTX, bet pacienti, kam bija vismaz viena jutīga vai pietūkusi locītava, tika pārcelti uz 50 mg Simponi + MTX lietošanu.

Pētījumā *GO-FORWARD* paralēlie primārie vērtēšanas parametri bija pacientu procentuālā daļa, kas līdz 14. nedēļai sasniedza *ACR 20* atbildreakciju, un pēc Veselības vērtēšanas anketas (*HAQ*) noteiktais stāvokļa uzlabojums 24. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Pētījumā *GO-AFTER* primārais vērtēšanas parametrs bija pacientu procentuālā daļa, kas līdz 14. nedēļai sasniedza *ACR 20* atbildreakciju. Pētījumā *GO-BEFORE* paralēlie primārie vērtēšanas parametri bija pacientu procentuālā daļa, kas līdz 24. nedēļai sasniedza *ACR 50* atbildreakciju, un izmaiņas no sākotnējā stāvokļa pēc *van der Heijde* modificētās *Sharp* skalas (*vdH-S*) noteiktā vērtējumpunktu skaitā 52. nedēļā. Bez primārajiem vērtēšanas parametriem tika veikts papildu vērtējums par Simponi terapijas ietekmi uz artrīta izpausmēm un simptomiem, rentgenoloģiski noteiktu atbildes reakciju, fiziskām funkcijām un ar veselību saistīto dzīves kvalitāti.

Pētījumā *GO-FORWARD* un *GO-BEFORE* līdz 104. nedēļai un pētījumā *GO-AFTER* līdz 24. nedēļai kopumā netika novērotas klīniski nozīmīgas efektivitātes mērījumu atšķirības, lietojot Simponi 50 mg vai 100 mg devas lietošanas shēmu kombinācijā ar MTX. Visu RA pētījumu ilgstošajās pagarinājuma fāzēs pacienti atkarībā no pētījuma plānojuma pēc pētījuma ārsta ieskatiem var būt pārcelti uz 50 mg un 100 mg Simponi devu lietošanu.

Izpausmes un simptomi

Galvenie uz *ACR* attiecīgie rezultāti, kas pētījumos *GO-FORWARD*, *GO-AFTER* un *GO-BEFORE* pēc 50 mg lielu Simponi devu lietošanas iegūti 14., 24. un 52. nedēļā, parādīti 2. tabulā un aprakstīti turpmāk. Atbildreakcija tika novērota, veicot pirmos izmeklējumus pēc pirmās Simponi lietošanas (4. nedēļā).

Pētījumā *GO-FORWARD* no 89 pacientiem, kas tika randomizēti 50 mg Simponi + MTX saņemšanai, 104. nedēļā šādā veidā joprojām tika ārstēti 48 pacienti. Starp šiem pacientiem 104. nedēļā *ACR 20/50/70* atbildreakcija bija attiecīgi 40, 33 un 24 pacientiem. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotās *ACR 20/50/70* atbildes reakcijas sastopamība bija līdzīga.

GO-AFTER to pacientu īpatsvars, kuriem tika panākta *ACR 20* atbildes reakcija, Simponi grupā bija lielāks nekā placebo grupā neatkarīgi no faktoriem, kas norādīti kā vienas vai vairāku iepriekšējo anti-TNF terapijas pārtraukšanas iemesli.

2. tabula.

Galvenie efektivitāti raksturojošie rezultāti pētījumu *GO-FORWARD*, *GO-AFTER* un *GO-BEFORE* kontrolēto daļu laikā.

	GO-FORWARD Aktīvs RA neraugoties uz MTX lietošanu		GO-AFTER Aktīvs RA, kas iepriekš ārstēts ar vienu vai vairākiem anti-TNF līdzekļiem		GO-BEFORE Aktīvs RA, ar MTX iepriekš nav ārstēts	
	Placebo + MTX	50 mg Simponi + MTX	Placebo	50 mg Simponi	Placebo + MTX	50 mg Simponi + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Pacientu, kam novērota atbildreakcija, % daļa						
ACR 20						
14. nedēļa	33%	55%*	18%	35%*	NP	NP
24. nedēļa	28%	60%*	16%	31%* p = 0,002	49%	62%
52. nedēļa	NP	NP	NP	NP	52%	60%
ACR 50						
14. nedēļa	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NP	NP
24. nedēļa	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
52. nedēļa	NP	NP	NP	NP	36%	42%
ACR 70						
14. nedēļa	4%	14%, p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NP	NP
24. nedēļa	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
52. nedēļa	NP	NP	NP	NP	22%	28%

^a n = randomizēto pacientu skaits. Reālais vērtējamo pacientu skaits katrā vērtēšanas parametrā var mainīties atkarīgi no vērtēšanas laika.

* p ≤ 0,001

NP: Nav piemērojams

Pētījumā *GO-BEFORE* primārās analīzes rezultāti par pacientiem ar vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu (salīdzinot 50 vai 100 mg Simponi + MTX lietošanu un MTX monoterapiju attiecībā uz *ACR 50*) 24. nedēļā nebija statistiski nozīmīgi (p = 0,053). 52. nedēļā kopējās populācijas 50 mg Simponi + MTX grupā pacientu, kas sasniedza *ACR* atbildreakciju, procentuālā daļa kopumā bija lielāka, tomēr salīdzinot ar MTX monoterapijas grupu, tā nozīmīgi neatšķiras (skatīt 2. tabulu). Tika veiktas papildu analīzes par norādītajām populācijas apakšgrupām, ko pārstāvēja pacienti ar smagu, aktīvu un progresējošu RA. Salīdzinot ar kopējo populāciju, norādītajā populācijā novērotā 50 mg Simponi + MTX iedarbība kopumā bija izteiktāka par MTX monoterapijas iedarbību.

GO-FORWARD un *GO-AFTER* pētījumā klīniski un statistiski nozīmīgu atbildes reakciju Slimības aktivitātes skalā (DAS) 28 novēroja katrā iepriekš izvēlētajā laika brīdī 14. nedēļā un 24. nedēļā (p ≤ 0,001). Starp pacientiem, kuru ārstēšana tika turpināta ar Simponi, kā saņemšanai viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, DAS28 atbildreakcija saglabājās arī 104. nedēļā. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotās DAS28 atbildes reakcijas bija līdzīgas.

Pētījumā *GO-BEFORE* tika noteikta nozīmīga klīniska atbildreakcija, kas definēta kā nepārtraukta sešus mēnešus ilga *ACR 70* atbildreakcijas saglabāšanās. 52. nedēļā 50 mg Simponi + MTX grupā nozīmīgu klīnisku atbildreakciju sasniedza 15% pacientu, salīdzinot ar 7% pacientu placebo + MTX grupā (p = 0.018). No 159 pacientiem, kuri tika randomizēti 50 mg Simponi + MTX saņemšanai, 104. nedēļā šādā veidā joprojām tika ārstēti 96 pacienti. Starp šiem pacientiem 104. nedēļā *ACR 20/50/70* atbildreakcija bija attiecīgi 85, 66 un 53 pacientiem. Starp pacientiem, kuri turpināja

pedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotās ACR 20/50/70 atbildes reakcijas sastopamība bija līdzīga.

Radiogrāfiski noteikta atbildreakcija

Pētījumā *GO-BEFORE* strukturālo bojājumu pakāpes vērtēšanai tika izmantotas pēc *vdH-S* skalas iegūto vērtējumpunktu skaita izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, apvienotie radiogrāfiskās locītavu eroziju skaita un izmēru noteikšanas rezultāti un roku/plaukstu pēdu locītavu telpas sašaurināšanās. Galvenie 52. nedēļā konstatētie rezultāti pēc 50 mg lielu Simponi devu lietošanas parādīti 3. tabulā.

Simponi terapijas grupā pacientu skaits, kam nebija jaunu eroziju vai pēc *vdH-S* skalas iegūtā kopējā vērtējumpunktu skaita (≤ 0) izmaiņu salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, bija ievērojami lielāks nekā kontroles grupā ($p = 0,003$). 52. nedēļā radiogrāfiski novērotais efekts saglabājās līdz 104. nedēļai (ieskaitot). Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 104. līdz 256. nedēļai radiogrāfiski novērotās parādības bija līdzīgas.

3. tabula.

Pētījuma *GO-BEFORE* kopējā populācijā 52. nedēļā radiogrāfiski noteiktās vidējās (SN) pēc *vdH-S* skalas iegūtā kopējā vērtējumpunktu skaita izmaiņas salīdzinot ar sākotnējo stāvokli

	Placebo + MTX	50 mg Simponi + MTX
n ^a	160	159
Kopējais vērtējuma rezultāts		
Sākumā	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erozijas vērtējuma rezultāts		
Sākumā	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Locītavu telpas sašaurinājuma vērtējums		
Sākumā	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n = randomizēto pacientu skaits

* p = 0,015

** p = 0,044

Fiziskās funkcijas un ar veselību saistītā dzīves kvalitāte

GO-FORWARD un *GO-AFTER* fiziskās funkcijas un darbnespēja tika vērtēta kā atsevišķi vērtēšanas parametri, izmantojot HAQ DI darbnespējas rādītāju. Šajos pētījumos 24. nedēļā, salīdzinot ar kontroli, Simponi bija klīniski nozīmīgs un statistiski ticams HAQ DI uzlabojums, salīdzinot ar terapijas sākumu.

Starptarptiem, kuru ārstēšana tika turpināta ar Simponi, kā saņemšanai viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, HAQ DI uzlabojums saglabājās arī 104. nedēļā. Starptarptiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 104. līdz 256. nedēļai ar HAQ DI palīdzību noteiktais stāvokļa uzlabojums bija līdzīgs.

Pētījuma *GO-FORWARD* 24. nedēļā ar Simponi ārstētajiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo tika pierādīta klīniski un statistiski nozīmīga ar veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās (nosakot pēc SF-36 skalas fizisko spēju sadaļas). Starptarptiem, kuru ārstēšana tika turpināta ar Simponi, kā saņemšanai viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, SF-36 skalas fizisko spēju sadaļas noteiktais stāvokļa uzlabojums saglabājās arī 104. nedēļā. Starptarptiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 104. līdz 256. nedēļai ar SF-36 fizisko spēju sadaļas palīdzību noteiktā stāvokļa uzlabošanās bija līdzīga. *GO-FORWARD* un *GO-AFTER* tika novērots statistiski nozīmīgs noguruma uzlabojums, kā noteikts pēc hroniskas saslimšanas terapijas-noguruma

funkcionālā novērtējuma skalas (*functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale – FACIT-F*).

Psoriātiskais artrīts

Simponi drošums un efektivitāte 405 pieaugušajiem pacientiem ar aktīvu PsA (≥ 3 pietūkušas locītavas un ≥ 3 jutīgas locītavas), neraugoties uz nesteroidu pretiekaisuma (NPL) vai SMPRL terapiju, tika vērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā (GO-REVEAL). Pacientiem šajā pētījumā PsA diagnoze bija vismaz 6 mēnešus un bija vismaz viegla ar psoriāzi saistīta slimība. Pētījumā tika iesaistīti pacienti ar visu formu psoriātisku artrītu, tai skaitā poliartikulāru artrītu bez reimatoīdiem mezgliņiem (43%), asimetrisku perifēru artrītu (30%), distālo starpfalangu locītavu artrītu (15%), spondilītu ar perifēru artrītu (11%) un *arthritis mutilans* (1%). Netika iekļauti pacienti, kuriem iepriekš veikta terapija ar anti-TNF līdzekļi. Ik pēc 4 nedēļām subkutāni tika ievadīts Simponi vai placebo. Pacienti randomizēti tika iedalīti placebo, Simponi 50 mg vai Simponi 100 mg grupā. Pēc 24. nedēļas placebo saņēmušie pacienti sāka lietot Simponi 50 mg. 52. nedēļā pacienti uzsāka dalību nemaskētā, ilgstošā pētījuma pagarinājumā. Aptuveni četrdesmit astoņi procenti pacientu turpināja lietot stabilas metotreksāta devas (≤ 25 mg/nedēļā). Paralēlie primārie vērtēšanas parametri bija tādu pacientu procentuālais daudzums, kuriem 14. nedēļā bija panākta ACR 20 atbildes reakcija, un kopējās PsA modificētās vdH-S skalas rādītāju izmaiņas 24. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem.

Kopumā līdz 104. nedēļai starp Simponi 50 mg un 100 mg devu shēmām netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības efektivitātes raksturlielumos. Pacienti ilgstošajā pagarinājuma fāzē atkarībā no pētījuma plānojuma pēc pētījuma ārsta ieskatiem varēja būt pārcelti uz 50 mg un 100 mg Simponi devu lietošanu.

Pazīmes un simptomi

Svarīgākie rezultāti 50 mg devai 14. un 24. nedēļā ir attēloti 4. tabulā un aprakstīti tālāk.

4. tabula
Galvenie GO-REVEAL efektivitātes galarezultāti

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Pacientu, kam novērota atbildreakcija, % pacientu		
ACR 20		
14. nedēļa	9%	51%
24. nedēļa	12%	52%
ACR 50		
14. nedēļa	2%	30%
24. nedēļa	4%	32%
ACR 70		
14. nedēļa	1%	12%
24. nedēļa	1%	19%
PASI^b 75^c		
14. nedēļa	3%	40%
24. nedēļa	1%	56%

* $p < 0,05$ visiem salīdzinājumiem;

^a n atspoguļo grupās randomizēti iedalītos pacientus; patiesais pacientu skaits, kas bija vērtējami katram vērtēšanas parametram, dažādā laikā var atšķirties.

^b Psoriāzes skartā laukuma un smaguma pakāpes rādītājs (*Psoriasis Area and Severity Index*).

^c Pamatojoties uz to pacientu apakškopu, kuriem pētījumā sākumā BSA pakāpe $\geq 3\%$, 79 pacienti (69,9%) placebo grupā un 109 (74,3%) pacienti Simponi 50 mg grupā.

Atbildes reakciju novēroja pirmajā novērtējumā (4. nedēļā) pēc Simponi lietošanas uzsākšanas. Līdzīga ACR 20 atbildes reakcija 14. nedēļā bija novērojama pacientiem ar šādu apakšgrupu PsA: poliartikulāru artrītu bez reimatoīdiem mezgliņiem un asimetrisku perifēru artrītu. Pacientu skaits ar

citu apakšgrupu PsA bija pārāk mazs, lai iegūtu nozīmīgu novērtējumu. Simponi terapijas grupās novērotā atbildes reakcija pacientiem, kuri lietoja MTX, un tiem pacientiem, kuri MTX nelietoja, bija līdzīga. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotās ACR 20/50/70 atbildes reakcijas sastopamība bija līdzīga.

No 146 pacientiem, kuri bija randomizēti, lai lietotu Simponi 50 mg devā, 70 pacienti joprojām saņēma to pašu ārstēšanu 104. nedēļā. No šiem 70 pacientiem 64, 46 un 31 pacientam bija attiecīgi ACR 20/50/70 atbildes reakcija.

14. un 24. nedēļā tika novērota arī statistiski nozīmīga atbildes reakcija pēc DAS28 ($p < 0,05$).

Psoriātiskā artrīta perifērās aktivitātes raksturlielumu parametru uzlabojums 24. nedēļā (piemēram, pietūkušu locītavu, sāpīgu/jutīgu locītavu skaita, daktilīta un entezīta) uzlabošanās. Simponi terapija izraisīja nozīmīgu fizisko funkciju uzlabošanos, kā noteikts pēc HAQ DI, kā arī nozīmīgu ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanos, kā noteikts pēc SF-36 fizisko un psihisko elementu kopējo skalas. Pacientiem, kuri joprojām turpināja saņemt tādu pašu ārstēšanu ar Simponi, kādai viņi tika randomizēti pētījuma sākumā, atbildes reakcija pēc DAS28 un HAQ DI bija saglabājusies līdz 104. nedēļai. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 104. līdz 256. nedēļai DAS28 un ar HAQ DI palīdzību noteiktās atbildes reakcijas bija līdzīgas.

Rentgenoloģiski noteikta atbildes reakcija

Strukturālos bojājumus abās plaukstās un pēdās novērtēja rentgenoloģiski, nosakot vdH-S skalas vērtību izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem, modificējot atbilstoši PsA un papildinot ar plaukstu distālo starpfalangu (DIP) locītavu rādītājiem.

Ārstēšana ar Simponi 50 mg devā salīdzinājumā ar placebo 24. nedēļā bija samazinājusi perifēro locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, ko noteica pēc kopējās modificētās vdH-S skalas vērtības izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem (vidējais aritmētiskais \pm SN placebo grupā bija $0,27 \pm 1,3$, bet Simponi grupā — $-0,16 \pm 1,3$; $p = 0,011$). No 146 pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu Simponi 50 mg, 52. nedēļas rentgenoloģiskie dati bija pieejami par 126 pacientiem, no kuriem 77% nebija konstatējama progresēšana, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem. 104. nedēļā rentgenoloģiskie dati bija pieejami par 114 pacientiem, un 77% bija konstatējama progresēšana, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 104. līdz 256. nedēļai pacientu daļa, kam netika novērota slimības progresēšana salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, bija līdzīga.

Aksiāls spondilartrīts

Ankilozējošais spondilīts

Simponi drošums un efektivitāte 356 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu ankilozējošo spondilītu (kas definēts šādi: Bātas ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes rādītājs (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – BASDAI) ≥ 4 un VAS kopējām muguras sāpēm ≥ 4 0 līdz 10 cm skalā) tika vērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā (GO-RAISE). Šai pētījumā iesaistītajiem pacientiem bija aktīva slimība, neraugoties uz pašreiz vai iepriekš lietotu NPL vai SMPRL terapiju, un viņi iepriekš nebija lietojuši anti-TNF līdzekļus. Ik pēc 4 nedēļām subkutāni tika ievadīts Simponi vai placebo. Pacienti randomizēti tika iedalīti placebo, Simponi 50 mg vai Simponi 100 mg grupā un drīkstēja vienlaikus turpināt SMPRL terapiju (MTX, SSZ un/vai HCQ). Primārais vērtēšanas parametrs bija to pacientu īpatsvars, kuriem 14. nedēļā bija panākta ankilozējošā spondilīta vērtēšanas pētījuma grupas (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group* – ASAS) 20 atbildes reakcija. Tika iegūti un analizēti ar placebo kontrolēti dati par efektivitāti līdz 24. nedēļai.

Galvenie rezultāti 50 mg devas grupā redzami 5. tabulā un ir aprakstīti zemāk. Kopumā Simponi 50 mg un 100 mg devu grupām līdz 24. nedēļai netika novērotas klīniski nozīmīgas efektivitātes mērījumu atšķirības. Pacienti ilgstošajā pagarinājuma fāzē atkarībā no pētījuma plānojuma pēc pētījuma ārsta ieskatiem varēja būt pārcelti uz 50 mg un 100 mg Simponi devu lietošanu.

5. tabula
Galvenie GO-RAISE efektivitātes galarezultāti

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
Pacientu, kam novērota atbildreakcija,% pacientu		
ASAS 20		
14. nedēļa	22%	59%
24. nedēļa	23%	56%
ASAS 40		
14. nedēļa	15%	45%
24. nedēļa	15%	44%
ASAS 5/6		
14. nedēļa	8%	50%
24. nedēļa	13%	49%

* $p \leq 0,001$ visiem salīdzinājumiem.

^a n atspoguļo grupās randomizēti iedalītos pacientus; patiesais pacientu skaits, kas bija vērtējami katram vērtēšanas parametram, dažādā laikā var atšķirties.

Pacientu, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi un kuriem laikā no 24. līdz 256. nedēļai tika novērota ASAS 20 un ASAS 40 atbildes reakcija, daļa bija līdzīga.

Statistiski nozīmīga atbildes reakcija, kā vērtēts pēc BASDAI 50, 70 un 90 ($p \leq 0,017$), bija novērojama arī 14. un 24. nedēļā. Galveno slimības aktivitātes mērījumu uzlabošanās tika novērota pirmajā vērtējumā (4. nedēļa) pēc pirmās Simponi ievadīšanas un saglabājās līdz 24. nedēļai. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, pēc BASDAI noteikto pārmaiņu (salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli) sastopamība laikā no 24. līdz 256. nedēļai bija līdzīga. Pastāvīga efektivitāte pacientiem bija novērojama neatkarīgi no SMPRL (MTX, sulfasalazīns un/vai hidroksihlorohīns) lietošanas, HLB-B27 antigēna vai CRP līmeņa pētījuma sākumā, kā novērtēts pēc ASAS 20 reakcijās 14. nedēļā.

Ārstēšana ar Simponi izraisīja nozīmīgu fiziskās funkcijas uzlabošanos, kas tika novērtēta kā pārmaiņa BASFI, salīdzinot ar sākumstāvokli, 14. un 24. nedēļā. 14. un 24. nedēļā bija nozīmīgi uzlabojusies arī ar veselību saistītā dzīves kvalitāte, kā noteikts pēc SF-36 fizisko elementu skalas. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 24. līdz 256. nedēļai fizisko funkciju un ar veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās bija līdzīga.

Aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma

GO-AHEAD

Simponi lietošanas drošums un efektivitāte vērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (GO-AHEAD) 197 pieaugušiem pacientiem ar smagu, aktīvu nr-aksiālu SpA (definēti kā tie pacienti, kuri atbilst aksiāla spondilartrīta ASAS klasifikācijas kritērijiem, bet neatbilst modificētajiem Ņujorkas AS kritērijiem). Šajā pētījumā iekļautajiem pacientiem bija aktīva slimība (definēta kā BASDAI ≥ 4 un Vizuālās analogijas skalas (VAS) kopējām muguras sāpēm ≥ 4 , katrs skalā 0-10 cm), neskatoties uz notiekošu vai agrāku NPL terapiju, un iepriekš nebija veikta ārstēšana ar kādām bioloģiskām zālēm, piemēram, anti-TNF līdzekļi. Pacienti tika nejaušīgi iedalīti saņemt placebo vai Simponi 50 mg, ievadītu subkutāni vienu reizi 4 nedēļās. 16. nedēļā pacienti sāka nemaskētu periodu, kurā visi pacienti līdz 48. nedēļai saņēma Simponi 50 mg, ievadītu subkutāni vienu reizi 4 nedēļās; efektivitāti vērtēja līdz 52. nedēļai, bet drošuma apsekošana turpinājās līdz 60. nedēļai. Aptuveni 93% pacientu, kas saņēma Simponi nemaskētā pagarinājuma sākumā (16. nedēļa), turpināja to lietot līdz pētījuma beigām (52. nedēļa). Analizēja gan Visu ārstēto (*All Treated*, AT, N = 197) populāciju, gan populāciju ar Objektīvām iekaisuma pazīmēm (*Objective Signs of Inflammation*, OSI, N = 158, definēta kā paaugstināts CRO līmenis un/vai sakroilīta pazīmes MRI sākotnēji). Līdz 16. nedēļai apkopoja un analizēja placebo kontrolētos efektivitātes datus. Primārais

mērķa kritērijs bija pacientu daļa, kuri 16. nedēļā sasniedza ASAS 20 atbildes reakciju. Galvenie rezultāti parādīti 6. tabulā un aprakstīti tālāk.

6. tabula
Galvenie efektivitātes galarezultāti GO-AHEAD 16. nedēļā

Pazīmju un simptomu mazināšanās				
	Visa ārstētā populācija (AT)		Objektīvo iekaisuma pazīmju populācija (OSI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Pacientu, kam novērota atbildreakcija, % pacientu				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS daļēja remisija	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1.3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Iekaisuma nomākums (SI) locītavās, nosakot MRI				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Vidējās SPARCC ^d MRI sakroiliakālās locītavas punktu skaita pārmaiņa	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n atspoguļo grupās randomizēti iedalītos un ārstētos pacientus.

^b Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes skalas C reaktīvais olbaltums (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein; AT-Placebo, N = 90; AT-Simponi 50 mg, N = 88; OSI-Placebo, N = 71; OSI-Simponi 50 mg, N = 71)

^c n atspoguļo pacientu skaitu sākotnēji un 16. nedēļas MRI datus

^d SPARCC (Kanādas Spondilātrīta izpētes konsorcijs; *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*)

** p < 0,0001 Simponi un placebo salīdzinājumiem

* p < 0,05 Simponi un placebo salīdzinājumiem

Ar Simponi 50 mg ārstētiem pacientiem 16. nedēļā novēroja statistiski nozīmīgu smaga, aktīva nr-aksiālā SpA pazīmju un simptomu mazināšanos, salīdzinot ar placebo (6. tabula). Uzlabošanas novēroja pirmajā izmeklējumā (4. nedēļā) pēc Simponi lietošanas sākšanas. SPARCC punktu skaits, noteikts MRI, ar Simponi 50 mg ārstētiem pacientiem 16. nedēļā parādīja statistiski nozīmīgu SI locītavu iekaisuma mazināšanos, salīdzinot ar placebo (6. tabula). Arī sāpes, novērtētas ar Kōpējo muguras sāpju un Nakts muguras sāpju VAS, kā arī slimības aktivitāte, noteikta ar ASDAS-C, ar Simponi 50 mg ārstētiem pacientiem no pētījuma sākuma līdz 16. nedēļai, salīdzinot ar placebo, samazinājās statistiski nozīmīgi (p < 0,0001).

Ar Simponi 50 mg ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuri ārstēti ar placebo, statistiski nozīmīgi uzlabojās mugurkaulāja kustīgums, vērtējot ar BASMI (Bātas ankilozējošā spondilīta metroloģijas rādītāju; *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*), un fiziskās funkcijas, vērtējot ar BASFI (p < 0,0001). Ar Simponi ārstētie pacienti izjuta nozīmīgi lielāku ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanas, vērtējot ar ASQoL, EQ-5D un fiziskajām un psihiskajām SF-36 komponentēm, kā arī nozīmīgi lielāku produktivitātes uzlabošanas, vērtējot pēc lielākā vispārējo darbības traucējumu un aktivitātes traucējumu samazinājuma, kas noteikts WPAI aptaujā, nekā placebo saņēmušie pacienti.

Visiem iepriekš aprakstītajiem vērtēšanas parametriem statistiski nozīmīgus rezultātus ieguva arī OSI populācijā 16. nedēļā.

Gan AT, gan OSI populācijā tiem ar Simponi 50 mg ārstētajiem pacientiem, kuri bija palikuši pētījumā 52. nedēļā, bija saglabājies 16. nedēļā novērotais pazīmju un simptomu samazinājums un mugurkaulāja kustīguma, fizisko funkciju, dzīves kvalitātes un produktivitātes uzlabojums.

GO-BACK

Golimumaba terapijas turpināšanas (nemainot vai samazinot zāļu lietošanas biežumu) vai terapijas pārtraukšanas efektivitāte un drošums tika salīdzināts starp pieaugušiem pacientiem (vecumā no 18 līdz 45 gadiem) ar aktīvu nr-axSpA, kuriem 10 mēnešus ilgās terapijas laikā ar reizi mēnesī lietotu nemaskētu Simponi (GO-BACK) bija panākta noturīga remisija. Sākoties pētījuma dubultmaskētās terapijas pārtraukšanas posmam, dalībai pētījumā piemērotie pacienti (kuriem līdz 4. mēnesim bija iestājusies klīniska atbildes reakcija un gan 7., gan 10. mēnesī slimība nebija aktīva (ASDAS indekss bija < 1,3)) tika randomizēti iedalīti grupās terapijas turpināšanai ar Simponi reizi mēnesī (terapija ar nemainīgu biežumu, N = 63), ar Simponi reizi divos mēnešos (terapija ar samazinātu biežumu, N = 63) vai ar placebo reizi mēnesī (terapijas pārtraukšana, N = 62); šādas terapijas ilgums bija līdz aptuveni 12 mēnešiem.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuriem netika novērots slimības aktivitātes paasinājums. Pacienti, kuriem radās slimības paasinājums, t.i., divos secīgos vērtējumos ASDAS indeksa absolūtā vērtība bija $\geq 2,1$ vai salīdzinājumā ar 10. mēnesi (nemaskētā perioda beigām) indeksa vērtība pēc terapijas pārtraukšanas bija palielinājusies par $\geq 1,1$, pētījuma nemaskētā atkārtotas terapijas fāzē atsāka Simponi lietošanu reizi mēnesī, lai raksturotu klīnisko atbildes reakciju.

Klīniskā atbildes reakcija pēc dubultmaskētās terapijas pārtraukšanas

Starp 188 pacientiem ar neaktīvu slimību, kas bija saņēmuši vismaz vienu dubultmaskētās terapijas devu, slimības paasinājuma nerašanās biežums to pacientu grupā, kas turpināja Simponi lietošanu ar tādu pašu biežumu (84,1 %) vai samazinātu biežumu (68,3 %), bija nozīmīgi ($p < 0,001$) lielāks nekā terapijas pārtraukšanas grupā (33,9 %) (7. tabula).

7. tabula.

Analīze par to dalībnieku īpatsvaru, kuriem neradās slimības paasinājums^a Pilnas analīzes kopas populācija (2. periods - dubultmaskēta terapija)

Terapija	n/N	%	Starpība % salīdzinājumā ar placebo	
			Novērtējums (95 % TI) ^b	p vērtība ^b
GLM s.c. reizi mēnesī	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM s.c. reizi divos mēnešos	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Placebo	21/62	33,9		

Pilnas analīzes kopa ietver visus grupās randomizēti iedalītos dalībniekus, kuriem pētījuma 1. periodā slimība bija kļuvusi neaktīva un kuri bija saņēmuši vismaz vienu maskēto pētāmās terapijas devu.

^a Definēts kā ASDAS indeksa absolūtā vērtība divos secīgos vērtējumos $\geq 2,1$ vai indeksa vērtības pieaugums par $\geq 1,1$ pēc terapijas pārtraukšanas salīdzinājumā ar 10. mēnesi (23. vizīti).

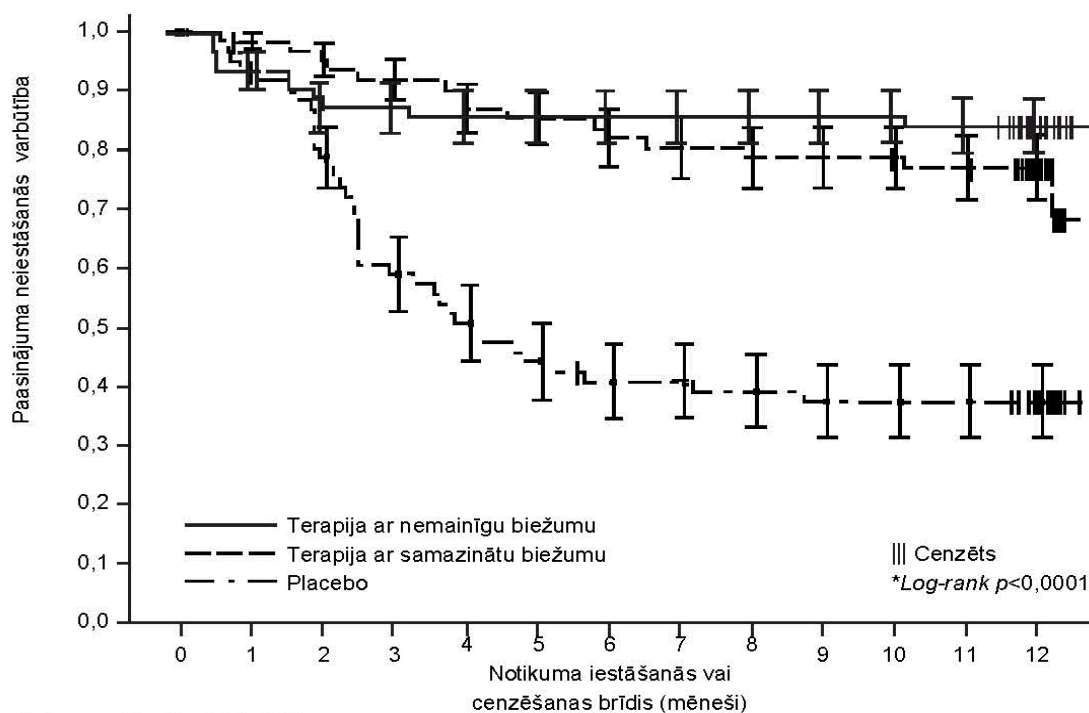
^b I tipa kļūdas biežums vairākkārtējos terapijas grupu salīdzinājumos (GLM s.c. reizi mēnesī sal. ar placebo un GLM s.c. reizi divos mēnešos sal. ar placebo) tika kontrolēts, izmantojot secīgu hipotēžu pārbaudes procedūru (sākot ar statistiski nozīmīgākām atšķirībām). Atvasināts, balstoties uz stratificētu *Miettinen* un *Nurminen* metodi un par stratifikācijas faktoru izmantojot CRP līmeni (> 6 mg/l vai ≤ 6 mg/l).

Dalībnieki, kas priekšlaicīgi pārtrauca dalību 2. periodā un pirms "paasinājuma", tika uzskatīti par dalībniekiem ar "paasinājumu".

N = dalībnieku kopējais skaits; n = to dalībnieku skaits, kuriem nebija paasinājuma; GLM = golimumabs; s.c. = subkutāni.

Laika līdz pirmajam paasinājumam atšķirības starp terapijas pārtraukšanas grupu un Simponi terapijas grupām ir redzama 1. attēlā (*log-rank* p vērtība ir $< 0,0001$ katram salīdzinājumam). Placebo grupā paasinājumi sāka rasties aptuveni 2 mēnešus pēc Simponi lietošanas pārtraukšanas un lielākā daļa paasinājumu sākās 4 mēnešu laikā pēc terapijas pārtraukšanas (1. attēls).

1. attēls. Keiplena-Meijera analīze par laiku līdz pirmajam paasinājumam



Riskam pakļautie dalībnieki		Notikuma iestāšanās vai cenzēšanas brīdis (mēneši)											
GLM reizi mēnesī	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM reizi 2 mēnešos	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	45	19
PBO	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	22	10

*Mērķa kritērijs nav koriģēts pēc vairākkārtēja salīdzinājuma. Stratificēts pēc CRP līmeņa (> 6 mg/l vai ≤ 6 mg/l). Paasinājums bija definēts kā ASDAS indeksa absolūtā vērtība divās secīgās vizītēs ≥ 2,1 vai ASDAS indeksa pieaugums pēc terapijas pārtraukšanas par ≥ 1,1 salīdzinājumā ar 10. mēnesi (23. vizīti). Dalībnieki, kuriem neradās paasinājums, tika cenzēti terapijas pilnīgas pārtraukšanas brīdī vai 2. perioda dubultmaskētās terapijas 13. mēnesī. Otrā perioda sākums atbilst Keiplena-Meijera analīzes 1. dienai pilnā analīzes kopā.

Klīniskā atbildes reakcija uz atkārtotu terapiju slimības paasinājuma gadījumā

Klīniskā atbildes reakcija bija definēta kā BASDAI indeksa pieaugums par ≥ 2 vai par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar vidējo vērtību no divām secīgām BASDAI indeksa vērtībām, kas bija noteiktas slimības paasinājuma laikā. No 53 pacientiem samazināta zāļu lietošanas biežuma vai terapijas pārtraukšanas grupās, kuriem bija apstiprināts slimības paasinājums, klīniskā atbildes reakcija uz Simponi terapiju pirmo 3 mēnešu laikā radās 51 (96,2 %) dalībniekam, taču visus 3 mēnešus tā saglabājās mazākai daļai pacientu (71,7 %).

Čūlainais kolīts

Simponi efektivitāte tika vērtēta divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pieaugušiem pacientiem.

Indukcijas pētījumā (*PURSUIT-Induction*) vērtēja pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu čūlaino kolītu (*Mayo* punktu skaits no 6 līdz 12; endoskopijas apakšpunktu skaits ≥ 2), kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija pret standarta terapiju vai tās nepanesamība vai kuri bija atkarīgi no kortikosteroīdiem. Pētījuma devas apstiprināšanas daļā 761 pacients tika randomizēts, lai saņemtu vai nu 400 mg Simponi s.c. 0. nedēļā un 200 mg 2. nedēļā, 200 mg Simponi s.c. 0. nedēļā un 100 mg 2. nedēļā, vai placebo s.c. 0. un 2. nedēļā. Vienlaikus bija atļauts lietot stabilas perorālas aminosalicilātu, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru devas. Šajā pētījumā Simponi efektivitāti vērtēja līdz 6. nedēļai.

Balstterapijas pētījuma (*PURSUIT-Maintenance*) rezultātus veidoja 456 pacienti, kuri sasniedza klīnisku atbildes reakciju no iepriekšējās indukcijas terapijas ar Simponi, vērtējums. Pacienti tika

randomizēti, lai saņemtu Simponi 50 mg, Simponi 100 mg vai placebo, kas tika ievadīti subkutāni ik pēc 4 nedēļām. Vienlaikus bija atļauts lietot stabilas perorālas aminosalicilātu un/vai imūnmodulatoru devas. Kortikosteroīdu deva bija pakāpeniski jāsamazina balstterapijas sākumā. Šajā pētījumā Simponi efektivitāti vērtēja līdz 54. nedēļai. Pacienti, kuri līdz 54. nedēļai bija piedalījušies balstterapijas pētījumā, turpināja saņemt zāles pētījuma pagarinājumā, kurā efektivitāti vērtēja līdz 216. nedēļai. Efektivitātes vērtēšana pētījuma pagarinājumā bija balstīta uz izmaiņām kortikosteroīdu lietošanā, ārsta veiktu slimības aktivitātes vispārējo novērtējumu (*Physician's Global Assessment (PGA) of disease activity*) un dzīves kvalitātes uzlabojumu, vērtējot pēc iekaisīgas zarnu slimības aptaujas (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ*).

8. tabula

Galvenie efektivitātes galaiznākumi *PURSUIT - Induction* un *PURSUIT – Maintenance* pētījumā

<i>PURSUIT-Induction</i>			
	Placebo N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253	
Procentuālais pacientu daudzums			
Pacienti ar klīnisku atbildes reakciju 6. nedēļā ^a	30%	51%**	
Pacienti ar klīnisku remisiju 6. nedēļā ^b	6%	18%**	
Pacienti ar dzīstošu gļotādu 6.nedēļā ^c	29%	42%**	
<i>PURSUIT-Maintenance</i>			
	Placebo ^d N = 154	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 100 mg N = 151
Procentuālais pacientu daudzums			
Atbildes reakcijas saglabāšanās (Pacienti ar klīnisku atbildes reakciju līdz 54. nedēļai) ^e	31%	47%*	50%**
Ilgstoša remisija (Pacienti ar klīnisku remisiju gan 30., gan 54. nedēļā) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = pacientu skaits

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a Definēta kā *Mayo* punktu skaita samazināšanās, salīdzinot ar sākumstāvokli, par ≥ 30% un ≥ 3 punktiem vienlaikus ar rektālās asiņošanas apakšpunktu skaita samazināšanos par ≥ 1 vai rektālās asiņošanas apakšpunktu skaits 0 vai 1.

^b Definēta kā *Mayo* punktu skaits ≤ 2 bez individuālā apakšpunktu skaita > 1

^c Definēta kā 0 vai 1 *Mayo* punktu skaits endoskopijas apakšpunktu skaitā.

^d Tikai Simponi indukcija.

^e Pacientiem ČK slimības aktivitāte tika vērtēta ar daļēju *Mayo* punktu skaitu ik pēc 4 nedēļām (atbildes reakcijas zudumu apstiprināja endoskopijā). Tāpēc pacients, kuram saglabājās atbildes reakcija, bija pastāvīgas klīniskas atbildes reakcijas stāvoklī katrā izmeklējumā līdz 54. nedēļai.

^f Pacients, kas atradies remisijā gan 30., gan 54. nedēļā (bez atbildes reakcijas zuduma pazīmēm kādā brīdī līdz 54. nedēļai), lai sasniegtu ilgstošu remisiju.

^g No pacientiem, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 80 kg, pacientu daļa, kuri saņēma 50 mg balstterapiju un kuriem bija ilgstoša klīniska remisija, bija lielāka nekā no pacientiem, kuri saņēma placebo.

Ilgstošu gļotādas sadzīšanu (pacienti, kuriem gļotāda bija sadzījusī gan 30. gan 54. nedēļā) 50 mg grupā (42%, nomināli p < 0,05) un 100 mg grupā (42%, p < 0,005) ar Simponi ārstētiem pacientiem konstatēja biežāk nekā pacientiem placebo grupā (27%).

No 54% pacientu (247/456), kuri *PURSUIT-Maintenance* pētījuma sākumā vienlaicīgi saņēma kortikosteroīdus, pacientu daļa, kas saglabāja klīnisku atbildes reakciju līdz 54. nedēļai un vienlaikus nesaņēma kortikosteroīdus 54. nedēļā, 50 mg grupā (38%, 30/78) un 100 mg grupā (30%, 25/82) bija

lielāka nekā placebo grupā (21%, 18/87). Pacientu daļa, kas bija pārtraukuši kortikosteroīdu lietošanu līdz 54. nedēļai, lielāka bija 50 mg grupā (41%, 32/78) un 100 mg grupā (33%, 27/82) nekā placebo grupā (22%, 19/87). No pacientiem, kuri iesaistījās pētījuma pagarinājumā, kopumā līdz 216. nedēļai saglabājās kortikosteroīdus nelietojošo pacientu īpatsvars.

Pacienti, kuri *PURSUIT - Induction* pētījumā neuzrādīja klīnisku atbildes reakciju 6. nedēļā, saņēma Simponi 100 mg ik pēc 4 nedēļām *PURSUIT-Maintenance* pētījumā. 14 nedēļā 28% no šiem pacientiem uzrādīja atbildi, kas definēta ar daļēju Mayo vērtējumu (samazinājās par ≥ 3 punktiem salīdzinājumā ar indukcijas sākumu). 54. nedēļā klīniskie rezultāti, kas novēroti šiem pacientiem, bija līdzīgi klīniskajiem rezultātiem, par kuriem ziņoja pacienti, kuri 6. nedēļā uzrādīja klīnisku atbildes reakciju.

6. nedēļā Simponi nozīmīgi uzlaboja dzīves kvalitāti, izsakot ar slimībai specifiskā raksturlieluma – IBDQ (aptaujas par iekaisīgu zarnu slimību) – pārmaiņu salīdzinājumā ar sākumstāvokli. Pacientiem, kuri saņēma Simponi balstterapiju, dzīves kvalitātes uzlabošanās, izsakot ar IBDQ, saglabājās līdz 54. nedēļai.

Aptuveni 63% pacientu, kas pētījuma pagarinājuma sākumā (56. nedēļa) saņēma Simponi, turpināja saņemt šīs zāles līdz pat pētījuma beigām (pēdējā golimumaba lietošanas reize 212. nedēļā).

Imunogenitāte

III fāzes pētījumos *RA*, *PsA* un *AS* 5% (105/2062) ar golimumabu ārstēto pacientu golimumaba antivielas tika konstatētas ar enzīmu imunoloģisko analīžu metodi (*EIA*) arī 52. nedēļā un testējot gandrīz visas antivielas *in vitro* bija neitralizējošas. Līdzīga sastopamība tika pierādīta visu reimatoloģisko indikāciju gadījumos. Pēc ārstēšanas, tās laikā vienlaikus lietojot MTX, golimumaba antivielas bija mazākai pacientu daļai nekā starp pacientiem, kuri golimumabu saņēma bez MTX (attiecīgi aptuveni 3% [41/1235] pret 8% [64/827]).

Nr-aksiāla SpA gadījumā antivielas pret golimumabu līdz 52. nedēļai atklāja ar *EIA* metodi 7% (14/193) ar golimumabu ārstēto pacientu.

Līdz čūlainā kolīta II un III fāzes pētījumu 54. nedēļai golimumaba antivielas tika atklātas ar *EIA* metodi 3% (26 no 946) ar golimumabu ārstēto pacientu. 69% (21 no 31) pacientu, kas bija pozitīvi attiecībā uz antivielām, neitralizējošās antivielas tika atklātas *in vitro*. Pēc vienlaicīgas ārstēšanas ar imūnmodulatoriem (azatiopriņu, 6-merkaptopurīnu un MTX), golimumaba antivielas bija mazākai pacientu daļai nekā starp pacientiem, kuri golimumabu saņēma bez imūnmodulatoriem (attiecīgi 1% jeb 4 no 308 pret 3% jeb 22 no 638 pacientiem). No pacientiem, kuri turpināja dalību pētījuma pagarinājumā un no kuriem bija iegūti novērtējami paraugi līdz 228. nedēļai, antivielas pret golimumabu konstatēja 4% (23/604) ar golimumabu ārstēto pacientu. Astoņdesmit diviem procentiem (18/22) pacientu ar pozitīvu antivielu atradi bija neitralizējošās antivielas *in vitro*.

Zālēm tolerantā *EIA* metode tika lietota pJIA pētījumā, lai noteiktu golimumaba antivielas. Pateicoties augstākajai metodes jutībai un uzlabotajai tolerancei pret zālēm, bija sagaidāms, ka ar zālēm toleranto *EIA* metodi biežāk tiks atklātas golimumaba antivielas, salīdzinot ar *EIA* metodi. III fāzes pJIA pētījuma 48. nedēļā golimumaba antivielas tika atklātas ar zālēm toleranto *EIA* metodi 40% (69/172) ar golimumabu ārstētiem bērniem, no kuriem vairumam bija titri zemāki par 1:1000.

Efekts uz golimumaba koncentrāciju sērumā tika novērots pēc titriem $> 1:100$, kamēr efekts uz efektivitāti netika novērots līdz pat titriem, kas bija $> 1:1000$, tomēr bērnu skaits ar titriem $> 1:1000$ bija zems ($N = 8$). 39% (25/65) starp bērniem, kuri bija pozitīvi pret golimumaba antivielām, bija neitralizējošās antivielas. Lielākajam antivielu atklāšanas biežumam ar zālēm toleranto *EIA* metodi, ņemot vērā, ka pārsvarā tika konstatētas zema titra antivielas, nav acīmredzamas ietekmes uz zāļu līmeni, efektivitāti un drošumu, tādēļ tas arī netika uzskatīts par jaunu drošuma signālu.

Antivielu klātbūtne pret golimumabu var palielināt reakciju risku injekcijas vietā, tomēr neliels pacientu skaits, kuriem bija antivielas pret golimumabu, neļauj izdarīt noteiktus secinājumus par

sakarību starp antivielām pret golimumabu un klīnisko efektivitāti vai drošības pasākumiem (skatīt 4.4. apakšpunktā).

Tā kā imunogenitātes noteikšana ir specifiska produktam un noteikšanas metodei, antivielu rašanās biežuma salīdzinājums ar citu produktu imunogenitāti nav adekvāts.

Pediātriskā populācija

Poliartikulārais juvenilais idiopātiskais artrīts

Simponi drošums un efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, izstāšanās pētījumā (*GO-KIDS*) 173 bērniem (2-17 gadu vecumā) ar aktīvo pJIA ar vismaz 5 aktīvām locītavām un ar neatbilstošu atbildes reakciju uz MTX terapiju. Bērni ar poliartikulāro JIA (poliartīts ar pozitīvu vai negatīvu reimatoīdu faktoru, plašs oligoartrīts, juvenils psoriātisks artrīts vai sistēmisks JIA bez pašreizējiem sistēmiskiem simptomiem) tika iekļauti pētījumā. Terapijas sākumā vidējais aktīvo locītavu skaits bija 12 un vidējais CRP bija 0,17 mg/dl.

Pētījuma 1. daļa sastāvēja no atklātās fāzes 16 nedēļām, kuru laikā 173 iekļauto bērnu saņēma Simponi 30 mg/m² (maksimāli 50 mg) zemādas injekcijas katru 4. nedēļu un MTX. 154 bērni, kuri sasniedza ACR Ped 30 atbildi 16. nedēļā tika iekļauti pētījuma 2. daļā – randomizētajā izstāšanās fāzē, un saņēma Simponi 30 mg/m² (maksimāli 50 mg) + MTX vai placebo + MTX katru 4. nedēļu. Pēc slimības paasinājuma bērni saņēma Simponi 30 mg/m² (maksimāli 50 mg) + MTX. 48. nedēļā bērni tika iekļauti ilgtermiņa pagarinājumā.

Bērni šajā pētījumā uzrādīja ACR Ped 30, 50, 70 un 90 atbildreakciju sākot ar 4. nedēļu.

16. nedēļā 87% bērniem bija ACR Ped 30 atbildreakcija un 79%, 66% un 36% bērnu bija ACR Ped 50, ACR Ped 70 un ACR Ped 90 atbildreakcija attiecīgi. 16. nedēļā 34% bērnu bija slimības remisija, ko nosaka sekojošas atrades: nav locītavu ar aktīvo artrītu, nav drudža, izsitumu, serozīta, splenomegālijas, hepatomegālijas vai ģeneralizētās limfadenopātijas attiecināmas uz JIA; nav aktīvā uveīta, ir normāls EGĀ (< 20 mm/st) vai CRP (< 1,0 mg/dl); ārsta vispārējais slimības aktivitātes novērtējums (VAS ≤ 5 mm), rīta stīvuma ilgums < 15 minūtēm.

16. nedēļā visas ACR Ped komponentes uzrādīja klīniski nozīmīgu uzlabojumu, salīdzinot ar terapijas sākumu (skatīt 9. tabulu).

9. tabula
16. nedēļas ACR Ped komponentu uzlabojumi salīdzinājumā ar terapijas sākumu^a

	Vidējais uzlabojums procentos
	Simponi 30 mg/m ² n ^b = 173
Ārsta vispārējais slimības novērtējums (VAS ^c 0-10 cm)	88%
Pacienta/vecāka vispārējais labsajūtas novērtējums (VAS 0-10 cm)	67%
Aktīvo locītavu skaits	92%
Locītavu skaits ar ierobežotu kustības amplitūdu	80%
Fiziskas funkcijas atbilstoši CHAQ ^d	50%
EGĀ (mm/st) ^e	33%

^a terapijas sākums = 0 nedēļa

^b "n" atspoguļo iekļauto pacientu skaitu

^c VAS: Vizuālās analogijas skala

^d CHAQ: Bērnu Veselības Novērtējuma Aptauja (*Child Health Assessment Questionnaire*)

^e EGĀ (mm/st): eritrocītu grimšanas ātrums (milimetri stundā)

Primārais mērķa kritērijs, bērnu proporcija, kuriem bija ACR Ped 30 atbildreakcija 16. nedēļā un kuriem netika novērots slimības paasinājums starp 16. un 48. nedēļu, netika sasniegts. Vairākumam bērnu netika novērots paasinājums starp 16. un 48 nedēļu (59% Simponi + MTX un 53% placebo + MTX grupās, attiecīgi; $p = 0.41$).

Iepriekš precizētajā apakšgrupā primārā mērķa kritērija analīzes, salīdzinot ar terapijas sākumu CRP (≥ 1 mg/dl pret < 1 mg/dl), uzrādīja lielāko slimības paasinājumu biežumu placebo+MTX grupā pret ar Simponi + MTX ārstētiem pacientiem starp pacientiem ar CRP ≥ 1 mg/dl terapijas sākumā (87% salīdzinot ar 40% $p = 0.0068$).

48. nedēļā 53% un 55% bērnu Simponi + MTX grupā un placebo + MTX grupā attiecīgi, bija ACR Ped 30 atbildreakcija, un 40% un 28% bērnu Simponi + MTX grupā un placebo + MTX grupā attiecīgi, iestājusies slimības remisija.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt Simponi pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatrikās populācijās apakšgrupās čūlainā kolīta gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas golimumaba subkutānas ievadīšanas veseliem cilvēkiem vai pacientiem ar RA vidējais laiks (T_{max}) līdz maksimālas koncentrācijas serumā sasniegšanai bija no 2 līdz 6 dienām. Pēc subkutānas 50 mg golimumaba ievadīšanas veseliem cilvēkiem vidējā \pm standartnovirze maksimālā koncentrācija serumā (C_{max}) bija $3,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g/ml}$.

Pēc vienas 100 mg subkutānas injekcijas golimumaba uzsūkšanās no augšdelma, vēdera un augšstilba bija līdzīga, un vidējā absolūtā biopieejamība bija 51%. Tā kā golimumabam pēc subkutānas ievadīšanas piemīt aptuveni devai proporcionāla FK, sagaidāms, ka golimumaba 50 mg un 200 mg devu biopieejamība būs līdzīga.

Izkliede

Pēc vienreizējas golimumaba intravenozas ievadīšanas vidējais izklijes tilpums bija 115 ± 19 ml/kg.

Eliminācija

Tika aplēsts, ka golimumaba sistēmiskais klīrenss bija $6,9 \pm 2,0$ ml/dienā/kg. Terminālais eliminācijas pusperiods veseliem cilvēkiem bija aptuveni 12 ± 3 dienas, un līdzīgas vērtības tika novērotas pacientiem ar RA, PsA, AS vai ČK.

Ik pēc 4 nedēļām pacientiem ar RA, PsA vai AS subkutāni ievadot 50 mg golimumaba, koncentrācija serumā sasniedza līdzsvara stāvokli 12. nedēļā. Lietojot vienlaikus ar MTX, terapija ar 50 mg subkutāni ik pēc 4 nedēļām radīja šādu vidējo (\pm standartnovirze) līdzsvara koncentrāciju serumā pirms nākamās devas ievadīšanas: RA slimniekiem ar aktīvu RA, neraugoties uz MTX terapiju, $0,6 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$, pacientiem ar aktīvu PsA – aptuveni $0,5 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ un pacientiem ar AS – aptuveni $0,8 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$. Pēc subkutānas 50 mg golimumaba ievadīšanas vienu reizi 4 nedēļās vidējā golimumaba līdzsvara koncentrācija serumā pirms nākamās devas ievadīšanas pacientiem ar nr-aksiālo SpA bija līdzīga tai, kas novērota pacientiem ar AS.

Pacientiem ar RA, PsA vai AS, kuri vienlaikus nelietoja MTX, golimumaba līdzsvara koncentrācija pirms nākamās devas ievadīšanas bija par aptuveni 30% mazāka nekā pacientiem, kuri golimumabu lietoja vienlaicīgi ar MTX. Ierobežotam skaitam RA slimnieku, kas ārstēti, 6 mēnešus subkutāni ievadot golimumabu, vienlaicīga MTX lietošana samazināja golimumaba šķīstamo klīrensu par aptuveni 36%. Tomēr populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka vienlaikus NPL, perorālo kortikosteroīdu vai sulfasalazīna lietošana golimumaba šķīstamo klīrensu neietekmēja.

Pēc 200 mg un 100 mg golimumaba indukcijas devām attiecīgi 0. un 2. nedēļā un 50 mg vai 100 mg golimumaba balstdevām subkutāni pēc tam ik pēc 4 nedēļām pacientiem ar ČK, golimumaba koncentrācija serumā sasniedza līdzsvara stāvokli aptuveni 14 nedēļas pēc terapijas sākuma. Ārstēšana ar 50 mg vai 100 mg golimumaba subkutāni ik pēc 4 nedēļām balstterapijas periodā izraisīja aptuveni attiecīgi $0,9 \pm 0,5$ µg/ml un $1,8 \pm 1,1$ µg/ml vidējo līdzsvara stāvokļa minimālo koncentrāciju serumā.

ČK slimniekiem, kuri tika ārstēti ar 50 mg vai 100 mg golimumaba subkutāni ik pēc 4 nedēļām, vienlaicīgai imūnmodulatoru lietošanai nebija nozīmīgas ietekmes uz minimālo golimumaba līmeni līdzsvara stāvoklī.

Pacientiem, kuriem radās antivielas pret golimumabu, kopumā bija maza golimumaba līdzsvara koncentrācija serumā pirms nākamās devas ievadīšanas (skatīt 5.1. apakšpunktā).

Linearitāte

Pēc vienas pacientiem ar RA intravenozi ievadītas devas golimumabam devu intervālā no 0,1 līdz 10,0 mg/kg bija aptuveni devai proporcionāla farmakokinētika. Pēc vienas s.c. devas veselām pētāmām personām devai aptuveni proporcionālu farmakokinētiku konstatēja arī devu robežās no 50 mg līdz 400 mg.

Ķermeņa masas ietekme uz farmakokinētiku

Konstatēta lielāka šķietamā golimumaba klīrensa tendence līdz ar ķermeņa masas palielināšanos (skatīt 4.2. apakšpunktā).

Pediātriskā populācija

Golimumaba farmakokinētika tika novērota 173 bērniem ar pJIA vecumā no 2 līdz 17 gadiem. pJIA pētījumā bērniem, kuri saņēmuši 30 mg/m² (maksimāli 50 mg) golimumaba zemādas injekcijas katru 4. nedēļu, bija golimumaba koncentrācijas pastāvīgs vidējais lielums, kas bija līdzīgs dažāda vecuma grupās, kā arī bija līdzīgs vai nedaudz augstāks par novēroto pieaugušajiem RA pacientiem, kuri saņēma 50 mg golimumaba katru 4. nedēļu.

Populācijas farmakokinētikas/farmakodinamikas modelēšana un simulācija bērniem ar pJIA apstiprināja attiecības starp golimumaba sērums koncentrācijas un klīnisko efektivitāti un atbalsta to, ka golimumaba dozēšanas režīms 50 mg katru 4. nedēļu bērniem ar pJIA ar ķermeņa masu vismaz 40 kg sasniedz līdzīgu koncentrāciju, kāda bija efektīva pieaugušajiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Nav veikti pētījumi par golimumaba ietekmi uz mutagenitāti, dzīvnieku auglības pētījumi un ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumi.

Auglības un vispārējo reproduktīvo funkciju pētījumos ar pelēm, izmantojot analogisku antivielu, kas selektīvi nomāc peles TNFα funkcionālo aktivitāti, mazinājās to peļu skaits, kam iestājās grūsnība. Nav zināms, vai šo parādību izraisa ietekme uz tēviņiem un/vai mātītēm. Attīstības toksicitātes pētījumā ar pelēm pēc šādas analogiskās antivielas ievadīšanas un *Macaca fascicularis* pēc golimumaba ievadīšanas netika iegūti pierādījumi par toksisku ietekmi uz mātīti, embriotoksicitāti vai teratogenitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Sorbīts (E 420)

Histidīns
Histidīna hidrochlorīda monohidrāts
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Pildspalvveida pilnšļirci vai pilnšļirci uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Simponi drīkst uzglabāt temperatūrā līdz 25°C vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu, kas norādīts uz kastītes. Jaunais derīguma termiņš jāuzraksta uz kartona iepakojuma (līdz 30 dienām pēc izņemšanas no ledusskapja).

Simponi nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī pēc tam, kad tas uzglabāts istabas temperatūrā. Ja Simponi uzglabāts istabas temperatūrā ilgāk par 30 dienām, tas jāiznīcina.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Simponi 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

0,5 ml šķīduma pildspalvveida pilnšļircē, ko veido šļirce (1. klases stikls) ar piestiprinātu adatu (nerūsējošs tērauds) un adatas aizsargapvalku (lateksu saturoša gumija). Simponi ir pieejams iepakojumā, kas satur 1 pildspalvveida pilnšļirci, un multipakās, kas satur 3 (3 iepakojumi pa 1) pildspalvveida pilnšļirces.

Simponi 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

0,5 ml šķīduma pilnšļircē (1. klases stikls) ar piestiprinātu adatu (nerūsējošs tērauds) un adatas aizsargapvalku (lateksu saturoša gumija). Simponi ir pieejams iepakojumā, kas satur 1 pilnšļirci, un multipakās, kas satur 3 (3 iepakojumi pa 1) pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Simponi tiek izplatīts vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļircē, ko sauc par *SmartJect*, vai vienreizējas lietošanas pilnšļircē. Katram iepakojumam pievienota lietošanas instrukcija, kurā pilnīgi aprakstīta pildspalvveida pilnšļirces vai šļirces lietošana. Pēc pildspalvveida pilnšļirces vai pilnšļirces izņemšanas no ledusskapja tai jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai, pagaidot 30 minūtes pirms Simponi ievadīšanas. Pildspalvveida pilnšļirci vai šļirci nedrīkst sakratīt.

Šķīdums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens un var saturēt nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu. Šādi izskatās daudzi proteīnus saturoši šķīdumi. Simponi nedrīkst lietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.

Vispusīgi norādījumi par Simponi sagatavošanu lietošanai un ievadīšanu ar pildspalvveida pilnšļirci vai pilnšļirci sniegti lietošanas instrukcijā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/546/001 1 pildspalvveida pilnšļirce
EU/1/09/546/002 3 pildspalvveida pilnšļirces

EU/1/09/546/003 1 pilnšļirce
EU/1/09/546/004 3 pilnšļirces

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2009. gada 1. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 19. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Simponi 100 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.
Simponi 100 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Simponi 100 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
Katra 1 ml pildspalvveida pilnšļirce satur 100 mg golimumaba* (*golimumab*).

Simponi 100 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
Katra 1 ml pilnšļirce satur 100 mg golimumaba* (*golimumab*).

* Monoklonāla cilvēka IgG1κ antiViela, kas ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību iegūta no grauzēju hibridomas šūnu līnijas.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 41 mg sorbīta 100 mg devā.
Katra pilnšļirce satur 41 mg sorbīta 100 mg devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (injekcija), *SmartJect*

Šķīdums injekcijām pilnšļircē (injekcija)

Šķīdums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts (RA)

Simponi lietošana kombinācijā ar metotreksātu (MTX) indicēta:

- mērena vai smaga aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, ja atbildes reakcija pret terapiju ar slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPRL), tai skaitā MTX, nav bijusi adekvāta.
- smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšana pieaugušiem pacientiem, kuri agrāk nav ārstēti ar MTX.

Ir pierādīts, ka Simponi kombinācijā ar MTX mazina locītavu bojājumu progresu ātrumu (noteikts rentgenoloģiski) un uzlabo fiziskās funkcijas.

Informācijai par poliartikulārā juvenilā idiopātiskā artrīta indikāciju lūdz skatīt Simponi 50 mg zāļu aprakstu.

Psoriātiskais artrīts (PsA)

Simponi lietošana monoterapijā vai kombinācijā ar MTX indicēta aktīva un progresējoša psoriātiskā artrīta ārstēšanai pieaugušiem, ja atbildes reakcija pret iepriekšēju terapiju ar SMPRL nav bijusi adekvāta. Veicot rentgenoloģiskus mērījumus, ir pierādīts, ka Simponi samazina perifēro locītavu

bojājumu progresēšanas ātrumu pacientiem ar poliartikulāru simetrisku slimības apakštipu (skatīt 5.1 apakšpunktā), kā arī uzlabo fizisko funkciju.

Aksiāls spondilartrīts

Ankilozējošais spondilīts (AS)

Simponi ir indicēts smaga, aktīva ankilozējošā spondilīta ārstēšanai pieaugušiem, kas pret tradicionālo terapiju reaģējuši neadekvāti.

Aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma (nr-aksiāls SpA)

Simponi indicēts smaga, aktīva aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem ir objektīvas iekaisuma pazīmes, par ko liecina paaugstināts C reaktīvā olbaltuma (CRO) līmenis un/vai magnētiskās rezonanses attēldiagnostikas (MRI) atrades, un bijusi nepietiekama atbildes reakcija pret nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) vai ir to nepanesība.

Čūlainais kolīts (ČK)

Simponi indicēts vidēji smaga vai smaga aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija pret standarta terapiju, arī pret kortikosteroīdiem un 6-merkaptopurīnu (6-MP) vai azatioprīnu (AZA), vai kuriem ir šo zāļu nepanesamība vai medicīniskas kontraindikācijas to lietošanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst sākt un tā jāuzrauga kvalificētiem ārstiem ar pieredzi reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta, aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma, vai čūlainā kolīta diagnozes noteikšanā un terapijā. Pacientiem, kas lieto Simponi, jāizsniedz Pacienta atgādinājuma kartīte.

Devas

Reimatoīdais artrīts

Simponi 50 mg ievada vienu reizi mēnesī vienā noteiktā mēneša dienā.
Simponi jālieto vienlaikus ar MTX.

Psoriātisks artrīts, ankilozējošais spondilīts, vai aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma

Simponi 50 mg ievada vienu reizi mēnesī vienā noteiktā mēneša dienā.

Visām augstāk minētajām indikācijām, pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti rodas pēc 12 - 14 terapijas nedēļām (pēc 3 – 4 devām). Terapijas turpināšana atkārtoti jāapsver pacientiem, kuriem šajā laikā nav pierādījumu par terapeitisku uzlabojumu.

Pacienti, kuru ķermeņa masa lielāka par 100 kg

Visām augstāk minētajām indikācijām, attiecībā uz pacientiem ar RA, PsA, AS vai nr-aksiālu SpA, kuru ķermeņa masa lielāka par 100 kg un kuri nav sasnieguši adekvātu klīnisku atbildreakciju pēc trim vai četrām devām, var apsvērt golimumaba devas palielināšanu līdz 100 mg vienu reizi mēnesī, tomēr jāņem vērā palielināts dažu nopietnu nevēlamu blakusparādību risks, ko rada 100 mg deva salīdzinājumā ar 50 mg devu (skatīt 4.8 apakšpunktu). Terapijas turpināšana atkārtoti jāapsver pacientiem, kuriem pēc 3 - 4 papildu devām pa 100 mg nav pierādījumu par terapeitisku uzlabojumu.

Čūlainais kolīts

Pacienti, kuru ķermeņa masa nepārsniedz 80 kg

Simponi sākumdeva ir 200 mg, pēc tam lieto 100 mg 2. nedēļā. Pacientiem ar atbilstošu atbildes reakciju būtu jāsaņem 50 mg 6. nedēļā un pēc tam ik pēc 4 nedēļām. Pacienti ar neatbilstošu atbildes reakciju var turpināt lietot 100 mg 6. nedēļā un pēc tam ik pēc 4 nedēļām. (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti, kuru ķermeņa masa pārsniedz vai ir vienāda ar 80 kg
Simponi sākumdeva ir 200 mg, pēc tam lieto 100 mg 2. nedēļā, tad 100 mg ik pēc 4 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Balstterapijas laikā kortikosteroīdu devu var samazināt saskaņā ar klīniskās prakses vadlīnijām.

Pieejamie dati liecina, ka klīniska atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 - 14 ārstēšanas nedēļās (pēc 4 devām). Pacientiem, kuriem šajā periodā nekonstatē nekādas terapeitiska ieguvuma pazīmes, jāpārvērtē terapijas turpināšanas nepieciešamība.

Izlaista deva

Ja pacients aizmirst plānotajā datumā injicēt Simponi, aizmirstā deva jāinjicē pēc iespējas drīz pēc tam, kad pacients par to atcerējies. Pacienti jāinstruē neinjicēt dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Nākamā deva jāievada, ievērojot turpmākos norādījumus:

- ja deva nokavēta par mazāk kā divām nedēļām, pacientam jāinjicē aizmirstā deva un jāpaliek pie sākotnējā grafika;
- ja deva nokavēta par vairāk kā divām nedēļām, pacientam jāinjicē aizmirstā deva un, sākot ar šīs injekcijas datumu, jāizveido jauns grafiks.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Simponi lietošana šajās pacientu grupās nav pētīta. Nav iespējams sniegt ieteikumus par devu.

Pediātriskā populācija

Simponi 100 mg nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam.

Lietošanas veids

Simponi paredzēts subkutānai lietošanai. Ja ārsts to uzskata par piemērotu un nepieciešamības gadījumā veic turpmākus izmeklējumus, pēc piemērotas apmācības subkutānu injekciju veikšanā pacienti var zāles sev injicēt paši. Pacienti jāinstruē injicēt visu Simponi devu, ievērojot vispusīgos lietošanas instrukcijā sniegtos norādījumus par lietošanu. Ja jāveic vairākas injekcijas, tās jāievada dažādās ķermeņa vietās.

Norādījumus par ievadīšanu skatīt 6.6 apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva tuberkuloze (TB) vai cita veida smaga infekcija, piemēram, sepse, kā arī oportūniska infekcija (skatīt 4.4. apakšpunktā).

Mērena vai smaga sirds mazspēja (III/IV klase pēc *NYHA*) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, skaidri jāuzraksta ievadīto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas slimības

Pacientiem pirms golimumaba terapijas sākšanas, tās laikā un pēc tās rūpīgi jākontrolē, vai nerodas infekcijas slimības, tai skaitā tuberkuloze. Tā kā golimumaba eliminācija var ilgt pat 5 mēnešus, pacientu kontrole jāturpina visā šajā laikā. Ja pacientam rodas nopietna infekcija vai sepse, terapiju ar golimumabu nedrīkst turpināt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Golimumabu nedrīkst lietot pacientiem ar klīniski nozīmīgu, aktīvu infekcijas slimību. Piesardzība jāievēro, apsverot golimumaba lietošanu pacientiem ar hronisku infekciju vai atkārtotu infekciju anamnēzē. Pacienti atbilstoši jāinformē par iespējamiem infekcijas riska faktoriem un jāiesaka no tiem izvairīties.

TNF blokatoru lietotāji ir daudz uzņēmīgāki pret nopietnām infekcijas slimībām. Pacientiem, kas lietojuši golimumab, ziņots par baktēriju (tai skaitā sepsi un pneimoniju), mikobaktēriju (tai skaitā tuberkuloze), invazīvām sēnīšu un oportūniskām infekcijām, tai skaitā letāliem to gadījumiem. Daži nopietnas infekcijas gadījumi radušies pacientiem, kuriem vienlaikus tiek veikta imūnsupresīva terapija, kas šādiem pacientiem papildus pamatsaslimšanai var radīt noslieci uz infekciju. Pacienti, kuriem golimumaba terapijas laikā rodas jauna infekcija, rūpīgi jānovēro, un šādiem pacientiem jāveic pilnīga diagnostiska izvērtēšana. Golimumaba lietošana jāpārtrauc, ja pacientam rodas jauna nopietna infekcija vai sepse, un jāsāk atbilstoša antimikrobiska vai pretsēnīšu terapija, līdz infekcija tiek kontrolēta.

Pacientiem, kas uzturējušies reģionos, kur invazīvas sēnīšu infekcijas slimības, piemēram, histoplazmoze, kokcidiomikoze vai blastomikoze, ir endēmiskas, vai uz šādiem reģioniem ceļojuši, pirms golimumaba terapijas sākšanas rūpīgi jānovērtē tās sniegtais ieguvums un radītais risks. Ja riska grupas pacientiem, kas tiek ārstēti ar golimumabu, attīstās nopietna sistēmiska slimība, var būt aizdomas par invazīvo sēnīšu infekciju. Ja iespējams, šiem pacientiem pretsēnīšu zāļu ievadīšana būtu jāveic konsultējoties ar ārstu, kas specializējies pacientu ar invazīvo sēnīšu infekciju ārstēšanā.

Tuberkuloze

Saņemti ziņojumi par tuberkulozi golimumabu lietojušiem pacientiem. Jāpiezīmē, ka vairumā šo ziņojumu tuberkuloze bija ekstrapulmonāra un izpaudās ar vietēju vai diseminētu slimības formu.

Pirms golimumaba terapijas sākšanas visiem pacientiem jānovērtē aktīvas un neaktīvas ('latentas') tuberkulozes iespēja. Šajā vērtējumā jāiekļauj detalizēta medicīniskā anamnēze ar personisku tuberkulozes anamnēzi vai informāciju par iepriekšējo saskari ar tuberkulozi, kā arī iepriekš un/vai pašlaik lietotu imūnsupresīvu terapiju. Visiem pacientiem jāveic atbilstoši skrīningizmeklējumi, t.i., tuberkulīna ādas vai asins raudze un krūškurvja rentgenogramma (var būt piemērojamas vietējās vadlīnijas). Informāciju par šo izmeklējumu veikšanu ieteicams reģistrēt Pacienta atgādinājuma kartītē. Zāļu ordinētājiem tiek atgādināts par tuberkulīna ādas raudzes viltus negatīva rezultāta risku, īpaši pacientiem ar smagu slimību vai nomāktu imūnsistēmu.

Ja tiek noteikta aktīvas tuberkulozes diagnoze, terapiju ar golimumabu nedrīkst sākt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja rodas aizdomas par latentu tuberkulozi, jākonsultējas ar ārstu, kuram ir pieredze tuberkulozes ārstēšanā. Visos turpmāk aprakstītajos gadījumos ļoti rūpīgi jāapsver golimumaba terapijas sniegtā ieguvuma/radītā riska līdzsvars.

Ja tiek noteikta neaktīva ('latenta') tuberkuloze, pirms golimumaba lietošanas sākšanas jāsāk tās ārstēšana ar prettuberkulozes līdzekļiem atbilstoši vietējām vadlīnijām.

Pacientiem, kuriem ir vairāki vai nozīmīgi tuberkulozes riska faktori un negatīvs rezultāts latentas tuberkulozes izmeklējumā, pirms golimumaba lietošanas sākšanas jāapsver prettuberkulozes terapija. Pirms golimumaba lietošanas prettuberkulozes terapija jāapsver arī pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē, ja nav iespējams pierādīt adekvātas terapijas kursa veikšanu.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar golimumabu latentas tuberkulozes terapijas laikā un pēc tās, tika novēroti aktīvas tuberkulozes gadījumi. Pacientus, kuri lieto golimumabu, rūpīgi jānovēro, vai nerodas aktīvas tuberkulozes pazīmes un simptomi, ieskaitot pacientus, kuriem latentas tuberkulozes izmeklējumu rezultāti ir negatīvi, pacientus, kuri lieto latentas tuberkulozes terapiju, vai pacientus, kuriem agrāk tika ārstēta tuberkulozes infekcija.

Visiem pacientiem jānorāda meklēt medicīnisku palīdzību, ja golimumaba terapijas laikā vai pēc tās rodas izpausmes/simptomi, kas liecina par tuberkulozi (piemēram, pastāvīgs klepus, novājēšana/ķermeņa masas samazināšanās, subfebrils drudzis).

B hepatīta vīrusa reaktivizēšanās

Pacientiem, kuri lietojuši TNF antagonistu, tai skaitā golimumabu, un ir hroniski B hepatīta vīrusa nēsātāji (t.i., pozitīva reakcija virsmas antigēna testā), radusies B hepatīta reaktivizēšanās. Dažos no šiem gadījumiem bijis letāls galarezultāts.

Pirms ārstēšanas ar golimumabu pacienti jāpārbauda attiecībā uz B hepatīta infekciju. Pacientiem, kam ir pozitīvi B hepatīta infekcijas testa rezultāti, ieteicams konsultēties ar B hepatīta ārstēšanā pieredzējušu ārstu.

B hepatīta vīrusa nēsātājiem, kuriem nepieciešama ārstēšana ar golimumabu, visā terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc tās pabeigšanas rūpīgi jānovēro, vai nerodas aktīvas B hepatīta infekcijas izpausmes un simptomi. Nav pieejama adekvāta informācija par B hepatīta vīrusa nēsātāju ārstēšanu ar pretvīrusu terapiju vienlaicīgi ar TNF antagonista terapiju, lai novērstu B hepatīta reaktivizēšanos. Pacientiem, kuriem B hepatīts reaktivizējas, golimumaba lietošana jāpārtrauc un jāsāk efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu balstterapiju.

Ļaundabīgas un limfoproliferatīvas slimības

Iespējamā TNF blokatoru terapijas nozīme ļaundabīgu slimību izcelsmē nav zināma. Pamatojoties uz pašreizējām zināšanām, nevar izslēgt iespējamu limfomas, leukēmijas vai citu ļaundabīgu slimību rašanās risku pacientiem, kas lietojuši TNF antagonistu. Apsverot TNF bloķējošu terapiju pacientiem ar ļaundabīgu slimību anamnēzē un šādas terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem radusies ļaundabīga slimība, jāievēro piesardzība.

Ļaundabīgi jaunveidojumi bērniem

Pēc reģistrācijas apstākļos ar TNF blokatoriem ārstētiem bērniem, pusaudžiem un gados jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadu vecumam) gadījumos, kad ārstēšana sākta līdz 18 gadu vecumam, ir aprakstīti ļaundabīgi jaunveidojumi, no kuriem daži bijuši ar letālu iznākumu. Aptuveni pusē gadījumu tās bija limfomas. Pārējos gadījumos ir novēroti daudzu un dažādu veidu ļaundabīgi jaunveidojumi, tostarp arī reti ļaundabīgi jaunveidojumi, kas parasti saistīti ar imūnās sistēmas darbības nomākumu. Ar TNF blokatoriem ārstētiem bērniem un pusaudžiem nav iespējams izslēgt ļaundabīgu jaunveidojumu attīstības risku.

Limfoma un leukēmija

Visu TNF bloķējošo līdzekļu, tai skaitā golimumabu, klīnisko pētījumu kontrolētajā daļā pacientiem, kuri lietojuši anti-TNF terapiju, novēroja vairāk limfomas gadījumu nekā kontroles grupas pacientiem. Golimumaba IIb un III fāzes klīniskajos pētījumos saslimstība ar limfomu Simponi lietojušiem pacientiem bija lielāka nekā sagaidāmā saslimstība vispārējā iedzīvotāju populācijā. Ar golimumabu ārstētajiem pacientiem ir aprakstīti leukēmijas gadījumi. Pacienti ar ilgstošu ļoti aktīvu reimatoīdo artrītu un iekaisīgu slimību, kas aprūtināta riska vērtēšanu, ir pakļauti palielinātam limfomu un leukēmijas fona riskam.

Pacientiem, kuri ārstēti ar citiem TNF blokatoriem, pēc reģistrācijas periodā ziņots par retiem hepatosplēnisko T šūnu limfomas (*hepatosplenic T-cell lymphoma*; HSTCL) gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šis reti sastopamais T šūnu limfomas paveids ir ļoti agresīvas gaitas slimība, kas parasti ir letāla. Vairums gadījumu bija pusaudžiem un jauniem pieaugušiem vīriešiem, kuriem gandrīz visiem vienlaikus tika ārstēta iekaisīga zarnu slimība ar azatiopriņu (AZA) vai

6-merkaptopurīnu (6-MP). Rūpīgi jāapsver iespējamais AZA vai 6-MP kombinēšanas risks ar golimumabu. Ar TNF blokatoriem ārstētiem pacientiem nevar izslēgt hepatosplēnisko T šūnu limfomas risku.

Ļaundabīgas slimības, izņemot limfomu

Golimumaba IIb un III fāzes RA, PsA, AS un ČK klīnisko pētījumu kontrolētajā daļā saslimstība ar ļaundabīgām slimībām, kas nebija limfoma (izņemot nemelanomas ādas vēzi), Simponi un kontroles grupā bija līdzīga.

Lokzarnas displāzija/karcinoma

Nav zināms, vai ārstēšana ar golimumabu ietekmē displāzijas vai lokzarnas vēža rašanās risku. Visiem pacientiem ar čūlaino kolītu, kuriem ir palielināts displāzijas vai lokzarnas karcinomas risks (piemēram, pacientiem ar ilgstošu čūlaino kolītu vai primāru sklerotizējošu holangītu) vai kuriem anamnēzē ir displāzija vai lokzarnas karcinoma, pirms ārstēšanas un visā slimības laikā regulāri jāpārbauda, vai nav displāzijas. Šiem izmeklējumiem jāietver kolonoskopija un biopsija (atbilstoši vietējiem ieteikumiem). Ar golimumabu ārstētiem pacientiem, kuriem pirmreizēji diagnosticē displāziju, uzmanīgi jāpārvērtē individuālais risks un guvumi, kā arī jāapsver, vai turpināt terapiju.

Pētnieciskā klīniskajā pētījumā, kurā golimumaba lietošana vērtēta pacientiem ar smagu pastāvīgu astmu, pacientiem golimumaba grupā bija vairāk ļaundabīgas slimības gadījumu nekā kontroles grupas pacientiem (skatīt 4.8 apakšpunktā). Šī atklājuma nozīme nav zināma.

Pētnieciskā klīniskajā pētījumā, kurā vērtēta cita anti-TNF līdzekļa infliksimaba lietošana pacientiem ar mērenu vai smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), pacientiem infliksimaba terapijas grupā bija vairāk ļaundabīgu, galvenokārt plaušu vai galvas un kakla, audzēju gadījumu nekā kontroles grupas pacientiem. Visiem pacientiem anamnēzē bija nopietna smēķēšana. Tādēļ, lietojot jebkuru TNF antagonistu HOPS pacientiem, kā arī pacientiem ar nopietnas smēķēšanas radītu palielinātu ļaundabīgas slimības risku, jāievēro piesardzība.

Ādas vēži

Pacientiem, kuriem ārstēšanā lietoja TNF blokatorus, ieskaitot golimumabu, ziņots par melanomu un Merkela šūnu karcinomu (skatīt 4.8 apakšpunktā). Ieteicama periodiska ādas pārbaude, īpaši pacientiem ar ādas vēža riska faktoriem.

Sastrēguma sirds mazspēja (SSM)

TNF blokatoru (tostarp arī golimumaba) lietošanas laikā ir aprakstīti sastrēguma sirds mazspējas (SSM) saasināšanās, kā arī pirmreizējas SSM gadījumi. Dažos gadījumos bija letāls iznākums. Cita TNF antagonista klīniskajā pētījumā novērota sastrēguma sirds mazspējas stāvokļa pasliktināšanās un mirstības palielināšanās. Golimumaba darbība pacientiem ar SSM nav pētīta. Pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (I/II klase pēc NYHA) golimumabs jālieto piesardzīgi. Pacienti rūpīgi jānovēro, un pacientiem, kuriem rodas jauni vai pasliktinās jau esoši sirds mazspējas simptomi, golimumaba lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Neiroloģiskas komplikācijas

TNF blokatoru (tostarp arī golimumaba) lietošana ir bijusi saistīta ar pirmreizējiem vai pastiprinātiem klīniskiem simptomiem un/vai radiogrāfiski iegūtiem pierādījumiem, kas liecina par traucējumiem, kas saistīti ar centrālās nervu sistēmas demielinizāciju, tostarp arī multiplo sklerozi un perifēriem ar demielinizāciju saistītiem traucējumiem. Pacientiem, kuriem jau ir demielinizējoša slimība vai tā nesen sākusies, pirms golimumaba terapijas sākšanas rūpīgi jāapsver anti-TNF terapijas sniegtais ieguvums un radītais risks.

Ja attīstās šādi traucējumi, jāapsver golimumaba lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ķirurģiskas operācijas

Pieredze par golimumaba terapijas drošību pacientiem, kuriem veiktas ķirurģiskas procedūras, tai skaitā artroplastija, ir ierobežota. Ja plānota ķirurģiska procedūra, jāievēro līdzekļa ilgais *izvadīšanas*

pusperiods. Pacientam, kuram golimumaba terapijas laikā nepieciešama ķirurģiska operācija, rūpīgi jānovēro, vai nerodas infekcijas izpausmes un jāsaņem atbilstoši terapeitiski pasākumi.

Imūnsistēmas nomākšana

Iespējams, ka TNF bloķējošie līdzekļi, tai skaitā golimumabs, ietekmē organisma aizsargreakciju pret infekciju un ļaundabīgām slimībām, jo TNF mediē iekaisumu un modulē šūnu imūnās reakcijas.

Autoimūnās norises

Anti-TNF terapijas radītais relatīvais TNF α deficīts var izraisīt autoimūno norišu sākšanos. Ja pacientam pēc terapijas ar golimumabu rodas simptomi, kas liecina par vilkēdei līdzīgo sindromu, un ir pozitīvs rezultāts izmeklējumā, kurā nosaka antivielas pret dubultspirāles DNS, golimumaba terapija jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hematoloģiskas reakcijas

Pacientiem, kuri saņem TNF blokatorus, tajā skaitā golimumabu, ziņots par pancitopēniju, leukopēniju, neitropēniju, agranulocitozi, aplastisko anēmiju un trombocitopēniju. Visiem pacientiem jānorāda nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja rodas par asins sastāva pārmaiņām liecinoši simptomi (piemēram, pastāvīgs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums). Pacientiem ar apstiprinātām nozīmīgām hematoloģiskām patoloģijām jāapsver golimumaba terapijas pārtraukšana.

Vienlaicīga TNF antagonistu un anakinras lietošana

Klīniskajos pētījumos, kuros vienlaikus tika lietota anakinra un cits TNF blokators – etanercept, novērotas smagas infekcijas un neitropēnija bez papildu klīniskā ieguvuma. Šīs kombinētās terapijas laikā novēroto blakusparādību veida dēļ līdzīga toksiska iedarbība iespējama arī anakinras un citu TNF blokatoru kombinētās lietošanas gadījumā. Golimumaba un anakinras kombinācija nav ieteicama.

Vienlaicīga TNF antagonistu un abatacepta lietošana

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga TNF antagonistu un abatacepta lietošana bijusi saistīta ar palielinātu infekciju, arī smagu infekciju, risku, salīdzinot ar TNF antagonista monoterapiju, bez palielināta klīniskā ieguvuma. Golimumaba un abatacepta kombinācija nav ieteicama.

Lietošana vienlaicīgi ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem

Nav pietiekami daudz datu par golimumaba lietošanu vienlaicīgi ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem, kurus lieto tādu pašu stāvokļu, kā golimumaba gadījumā, ārstēšanā. Golimumaba lietošana vienlaicīgi ar šādiem bioloģiskiem līdzekļiem nav ieteicama, jo pastāv paaugstināts infekcijas risks un iespējamās citas farmakoloģiskās mijiedarbības.

Terapijas maiņa starp bioloģiskajiem DMARD grupas līdzekļiem

Nomainot terapiju no viena bioloģiskā līdzekļa uz citu, jāievēro piesardzība un jāturpina novērot, vai pacientam nerodas infekcijas pazīmes, jo bioloģiskās aktivitātes pārklāšanās dēļ var vēl vairāk paaugstināties nevēlamo blakusparādību, tostarp infekcijas, risks.

Vakcinācija/terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Pacientus, kuri ārstēti ar golimumabu, var vakcinēt, izņemot vakcinēšanu ar dzīvām vakcīnām (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu). Pacientiem, kuri saņem anti-TNF terapiju pieejami ierobežoti dati par reakciju pret vakcinēšanu, izmantojot dzīvas vakcīnas vai sekundāru infekcijas pārnesi ar dzīvām vakcīnām. Dzīvo vakcīnu lietošana var izraisīt klīniskas infekcijas, tajā skaitā diseminēto infekciju.

Cita veida terapeitisko infekcijas izraisītāju lietošana, piemēram, dzīvu, novājinātu baktēriju (piemēram, BCG instalācija urīnpūslī vēža terapijai), var izraisīt klīniskas infekcijas, ieskaitot diseminēto infekciju. Ieteicams nelietot terapeitiskos infekcijas ierosinātājus vienlaikus ar golimumabu.

Alerģiskas reakcijas

Pēcreģistrācijas perioda laikā pēc golimumaba lietošanas aprakstītas nopietnas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tostarp arī anafilaktiska reakcija). Dažas no šīm reakcijām parādījās pēc pirmās golimumaba lietošanas. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai citas nopietnas alerģiskas reakcijas, golimumaba ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša terapija.

Jutība pret lateksu

Pildspalvveida pilnšļirces vai pilnšļirces adatas aizsargapvalks ir pagatavots no lateksu saturošas sausas dabiskās gumijas un personām, kas jutīgas pret lateksu, var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

III fāzes RA, PsA, AS un ČK pētījumos pacienti no 65 gadu vecuma, kas lietoja golimumabu, pēc nevēlamu blakusparādību (NB), nopietnu nevēlamu blakusparādību (NNB) un nopietnas infekcijas rašanās neatšķīrās no gados jaunākiem pacientiem. Tomēr jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus cilvēkus, un īpaša uzmanība jāpievērš infekcijas rašanās iespējamībai. Nr-aksiāla SpA pētījumā netika iekļauti 45 gadus veci un vecāki pacienti.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Īpaši golimumaba pētījumi, kuros piedalītos pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem, nav veikti. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem golimumabs jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Simponi satur sorbītu (E 420). Pacientiem ar retiem pārmantotiem fruktozes nepanesības traucējumiem jāņem vērā vienlaicīgi lietotu sorbītu (vai fruktozi) saturošu zāļu un ar uzturu uzņemtā sorbīta (vai fruktozes) darbības summēšanās (skatīt 2. apakšpunktu).

Terapijas kļūdu iespējamība

Simponi ir reģistrēts subkutānai lietošanai ar zāļu stiprumiem 50 mg un 100 mg. Svarīgi ievērot, lai ievadīšanai tiktu lietota pareizā zāļu deva, kā norādīts sadaļā „Devas” (skatīt 4.2. apakšpunktu). Jānodrošina, lai tiktu izvēlēts pareizais zāļu stiprums un pacienti nesaņemtu mazāku zāļu devu, vai zāles netiktu pārdozētas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Lietošana vienlaikus ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem

Nav ieteicama golimumaba lietošana vienlaicīgi ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem, kurus lieto tādu pašu stāvokļu, kā golimumaba gadījumā, ārstēšanā, ieskaitot anakinru un abataceptu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzīvas vakcīnas/terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Dzīvas vakcīnas nedrīkst lietot vienlaikus ar golimumabu (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Terapeitiskos infekcijas ierosinātājus nedrīkst lietot vienlaikus ar golimumabu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Metotreksāts

Lai arī lietošana vienlaikus ar MTX pacientiem ar RA, PsA vai AS rada lielāku golimumaba līdzsvara koncentrāciju pirms nākamās devas ievadīšanas, dati neliecina, ka nepieciešama golimumaba vai MTX devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizmanto pietiekami efektīva kontracepcijas metode grūtniecības nepieļaušanai un tās izmantošana jāturpina vismaz sešus mēnešus pēc pēdējās ārstēšanas ar golimumabu.

Grūtniecība

Prospektīvi ir apkopoti dati par vidēji lielu skaitu (aptuveni 400) grūtniecību, kuras bijušas pakļautas golimumaba iedarbībai, kā rezultātā ir piedzimuši dzīvi bērni ar zināmu iznākumu, tostarp par 220 grūtniecībām, kuras golimumaba iedarbībai bija pakļautas pirmajā trimestrī. Ziemeļeiropā notikušā populācijas pētījumā, kura laikā tika analizēti dati par 131 grūtniecību (un 134 zīdaiņiem), sešos no 134 gadījumiem (4,5 % gadījumu) pēc Simponi iedarbības *in utero* bija atklātas nopietnas iedzimtas patoloģijas, salīdzinot ar 599 no 10 823 gadījumiem (5,5 % gadījumu) pēc nebioloģiskas izcelsmes sistēmisku zāļu lietošanas salīdzinājumā ar 4,6 % gadījumu pētījuma kopējā populācijā. Pēc jaucējfaktora korigētā izredžu attiecība (*odds ratio*, OR), lietojot Simponi, bija 0,79 (95 % TI 0,35–1,81) salīdzinājumā ar nebioloģiskās izcelsmes sistēmisku zāļu lietošanu, un salīdzinājumā ar kopējo populāciju OR, lietojot Simponi, bija 0,95 (95 % TI 0,42–2,16).

Tā kā golimumabs inhibē TNF, tā lietošana grūtniecības laikā var ietekmēt jaundzimušā normālās imūnreakcijas. Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pieejamā klīniskā pieredze ir ierobežota. Grūtniecības laikā golimumaba lietošana ir atļauta tikai absolūtu indikāciju gadījumos.

Golimumabs šķērso placentu. Pēc tam, kad grūtnieces ir ārstētas ar ANF bloķējošajām monoklonālajām antivielām, ārstētajām mātēm dzimušo zīdaiņu serumā antivielas ir konstatētas līdz sešiem mēnešiem pēc piedzimšanas. Tādēļ šiem zīdaiņiem var būt lielāks infekciju risks. Zīdaiņiem, kuri *in utero* bijuši pakļauti golimumaba iedarbībai, sešus mēnešus pēc tam, kad mātei grūtniecības laikā pēdējo reizi injicēts golimumabs, nav ieteicams ievadīt dzīvās vakcīnas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai golimumabs tiek izvadīts ar mātes pienu un pēc norīšanas uzsūcas vispārējā asinsritē. Pierādīts, ka pērtiķiem golimumabs nonāk mātes pienā, un, tā kā cilvēka imūnglobulīni tiek izvadīti ar pienu, sievietes golimumaba terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc tās nedrīkst barot zīdaiņus ar krūti.

Fertilitāte

Dzīvnieku fertilitātes pētījumi ar golimumabu nav veikti. Fertilitātes pētījumā ar pelēm, izmantojot analogu antivielu, kas selektīvi inhibē peļu TNF- α funkcionālo aktivitāti, nozīmīga ietekme uz fertilitāti netika konstatēta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Simponi minimāli ietekmē spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Tomēr pēc Simponi ievadīšanas var rasties reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

RA, PsA, AS, nr-aksiāla SpA un ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos visbiežāk aprakstītās nevēlamās blakusparādības jeb NBP bija augšējo elpceļu infekcijas, kas radās 12,6% ar golimumabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 11,0% kontroles grupas pacientu. Visnopietnākās golimumaba lietošanas laikā aprakstītās NBP ir nopietnas infekcijas (tostarp arī sepse, pneimoniya un tuberkuloze, kā arī invazīvas sēnīšu un oportunistiskas infekcijas), ar demielinizāciju saistīti traucējumi, B hepatīta vīrusa reaktivācija, sirds sastrēguma mazspēja, autoimūni procesi (vilkēdei līdzīgs sindroms), hematoloģiskas

reakcijas un nopietnas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tostarp arī anafilaktiska reakcija), vaskulīts, limfoma un leukēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā apkopotas klīnisko pētījumu laikā un pēcreģistrācijas perioda laikā visā pasaulē aprakstītās golimumaba izraisītās NBP. Norādītajās orgānu sistēmu grupās nevēlamās blakusparādības uzskaitītas sastopamības biežuma grupās, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Blakusparādības, katrā biežuma grupā, sakopotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula
NBP saraksts tabulas formā

Infekcijas un infestācijas	<p>Ļoti bieži: augšējo elpceļu infekcija (nazofaringīts, faringīts, laringīts un rinīts)</p> <p>Bieži: bakteriālas infekcijas (piemēram, celulīts), dziļo elpceļu infekcija (piemēram, pneimonija), vīrusinfekcijas (piemēram, gripa un herpes), bronhīts, sinusīts, virspusējas sēnīšinfekcijas, abscess</p> <p>Retāk: sepse (arī septisks šoks), pielonefrīts</p> <p>Reti: tuberkuloze, oportunistiskas infekcijas (piemēram, invazīvas sēnīšu infekcijas [histoplazmoze, kokcidioidomikoze, pneimocitose], bakteriāla, atipiska mikobaktēriju infekcija un protozoju infekcija), B hepatīta reaktivācija, bakteriāls artrīts, infekciozs bursīts</p>
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji	<p>Retāk: audzēji (piemēram, ādas vēzis, plakanšūnu vēzis un melanocītiskas dzimumzīmes)</p> <p>Reti: limfoma, leukēmija, melanoma, Merkela šūnu karcinoma</p> <p>Nav zināms: hepatosplēnisko T šūnu limfoma*, Kapoši sarkoma</p>
Asins un limfātiskas sistēmas traucējumi	<p>Bieži: leikopēnija (tajā skaitā neitropēnija), anēmija</p> <p>Retāk: trombocitopēnija, pancitopēnija</p> <p>Reti: aplastiskā anēmija, agranulocitose</p>
Imūnās sistēmas traucējumi	<p>Bieži: alerģiskas reakcijas (bronhu spazmas, paaugstināta jutība, nātrene), pozitīvas autoantiviēlas</p> <p>Reti: nopietnas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (tostarp arī anafilaktiska reakcija), vaskulīts (sistēmisks), sarkoidoze</p>
Endokrīnās sistēmas traucējumi	<p>Retāk: vairogdziedzera traucējumi (piemēram, hipotireoze, hipertireoze un podagra)</p>
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<p>Retāk: paaugstināts glikozes līmenis asinīs, paaugstināts lipīdu līmenis</p>
Psihiskie traucējumi	<p>Bieži: depresija, bezmiegs</p>
Nervu sistēmas traucējumi	<p>Bieži: reibonis, galvassāpes, parestēzija</p> <p>Retāk: līdzsvara traucējumi</p> <p>Reti: demielinizējoši traucējumi (centrāli un perifēri), disgeizija</p>

Acu bojājumi	Retāk: redzes traucējumi (piemēram, neskaidra redze un samazināts redzes asums), konjunktivīts, acu alerģija (piemēram, nieze un kairinājums)
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk: aritmija, išēmiski koronārās artērijas traucējumi Reti: sastrēguma sirds mazspēja (pirmreizēja vai pastiprināšanās)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži: hipertensija Retāk: tromboze (piemēram, dziļo vēnu un aortas), pietvīkums Reti: Reino sindroms
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži: astma un ar to saistīti simptomi (piemēram, sēkšana un bronhu hiperaktivitāte) Retāk: intersticiāla plaušu slimība
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži: dispepsija, gastrointestinālas un vēdera sāpes, slikta dūša, gastrointestināli iekaisīgi traucējumi (piemēram, gastrīts un kolīts), stomatīts Retāk: aizcietējums, gastroezofageālā atvēršanas slimība,
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži: alanīna aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās, aspartāta aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās Retāk: holelitiāze, aknu darbības traucējumi
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži: nieze, izsitumi, alopecija, dermatīts Retāk: bullozas ādas reakcijas, psoriāze (plaukstu, pēdu un pustulozas psoriāzes parādīšanās vai jau esošās psoriāzes pastiprināšanās), nātrene Reti: lihenoidas reakcijas, ādas lobīšanās, vaskulīts (ādas) Nav zināmi: dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Reti: vilkēdei līdzīgs sindroms
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Reti: urīnpūšļa traucējumi, nieru darbības traucējumi
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk: krūšu dziedzeru slimības, menstruāciju traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži: drudzis, astēnija, reakcija injekcijas vietā (piemēram, eritēma injekcijas vietā, nātrene, sacietējums, sāpes, zilums, nieze, kairinājums un parestēzija), diskomforta sajūta krūtīs Reti: traucēta dzīšana
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži: kaulu lūzumi

* Novērots citu TNF blokatoru lietošanas gadījumā.

Visur šajā apakšpunktā visiem golimumaba lietošanas gadījumiem piemērota apsekošanas ilguma mediāna (aptuveni 4 gadi). Kad aprakstīta atsevišķu golimumaba devu lietošana, apsekošanas ilguma

mediāna variē (aptuveni 2 gadi 50 mg devai, aptuveni 3 gadi 100 mg devai), jo pacientiem var būt izmantotas dažādas devas.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos visbiežāk novērotā nevēlamā blakusparādība bija augšējo elpceļu infekcijas, kas radās 12,6% ar golimumabu ārstēto pacientu (biežums uz 100 pacientgadiem: 60,8 (95% TI: 55,0; 67,1)); salīdzinājumam, kontroles grupas pacientu vidū tā radās 11,0% pacientu (biežums uz 100 pacientgadiem: 54,5 (95% TI: 46,1, 64,0)). Pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās ar aptuveni 4 gadus ilgu vidējo novērošanas laiku augšējo elpceļu infekciju biežums ar golimumabu ārstēto pacientu grupā bija 34,9 notikumi uz 100 pacientgadiem; 95% TI: 33,8; 36,0.

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos infekcijas novēroja 23,0% ar golimumabu ārstēto pacientu (biežums uz 100 pacientgadiem: 132,0 (95% TI: 123,3; 141,1); salīdzinājumam, kontroles grupas pacientu vidū tā radās 20,2% pacientu (biežums uz 100 pacientgadiem: 122,3 (95% TI: 109,5; 136,2)). Pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās ar aptuveni 4 gadus ilgu vidējo novērošanas laiku infekciju biežums ar golimumabu ārstēto pacientu grupā bija 81,1 notikumi uz 100 pacientgadiem; 95% TI: 79,5; 82,8.

RA, PsA, AS un nr-aksiāla SpA pētījumu kontrolētajos periodos smagas infekcijas novēroja 1,2% ar golimumabu ārstēto pacientu un 1,2% ar kontroles preparātu ārstēto pacientu. Smagu infekciju biežums uz 100 pacientgadiem RA, PsA, AS un nr-aksiāla SpA pētījumu kontrolētajos periodos golimumaba 100 mg devas grupā bija 7,3 (95% TI: 4,6; 11,1), golimumaba 50 mg devas grupā — 2,9 (95% TI: 1,2, 6,0) un placebo grupā — 3,6 (95% TI: 1,5; 7,0). ČK pētījumu par golimumaba indukciju kontrolētajos periodos smagas infekcijas novēroja 0,8% ar golimumabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 1,5% ar kontrolpreparātu ārstēto pacientu. Ar golimumabu ārstētajiem pacientiem novērotās smagās infekcijas bija, piemēram, tuberkuloze, bakteriālas infekcijas, tostarp sepse un pneimonija, invazīvas sēnīšinfekcijas un citas oportūnistiskas infekcijas. Dažas no šīm infekcijām bijušas ar letālu iznākumu. Pivotālu pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās ar līdz 3 gadus ilgu vidējo novērošanas laiku starp pacientiem, kuri saņēma golimumabu 100 mg devā, bija lielāks smagu infekciju, tostarp oportūnistisku infekciju un tuberkulozes, biežums, nekā starp pacientiem, kuri saņēma golimumabu 50 mg devā. Visu smago infekciju biežums uz 100 pacientgadiem bija 4,1 (95% TI: 3,6; 4,5) starp pacientiem, kuri saņēma golimumabu 100 mg devā, un 2,5 (95% TI: 2,0; 3,1) starp pacientiem, kuri saņēma golimumabu 50 mg devā.

Ļaundabīgas slimības

Limfoma

Limfomas biežums pacientiem, kuri tika ārstēti ar golimumabu, bija lielāks nekā vispārējā populācijā prognozējamais. Šo pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās, kad vidējais novērošanas ilgums bija līdz 3 gadi, limfomu biežāk novēroja pacientiem, kuri saņēma 100 mg golimumaba, nekā pacientiem, kuri saņēma 50 mg golimumaba. Limfoma tika diagnosticēta 11 pacientiem (1 pacientam golimumaba 50 mg devas grupā un 10 pacientiem golimumaba 100 mg devas grupā), un tās biežums uz 100 pacientgadiem novērošanas laikā golimumaba 50 mg un 100 mg devu grupās bija attiecīgi 0,03 (95% TI: 0,00; 0,15) un 0,13 (95% TI: 0,06; 0,24), bet placebo grupā — 0,00 (95% TI: 0,00; 0,59). Lielākā daļa limfomu radās pētījumā *GO-AFTER*, kurā tika iekļauti pacienti ar ilgāku un refraktārāku slimību, kas agrāk bijuši pakļauti anti-TNF līdzekļu iedarbībai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ļaundabīgas slimības, izņemot limfomu

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos un aptuveni 4 gadus ilgas novērošanas laikā saslimstība ar ļaundabīgām slimībām, kas nebija limfoma (izņemot melanomas ādas vēzi), golimumaba un kontroles grupā bija līdzīga. Aptuveni 4 gadu novērošanas laikā ne limfomas ļaundabīgu slimību (izņemot ne melanomas ādas vēzi) sastopamība bija līdzīga tai, kas ir kopējā populācijā.

Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar mediāno novērošanas ilgumu līdz 3 gadiem ādas vēzi, kas nebija melanoma, diagnosticēja 5 ar placebo ārstētiem pacientiem, 10 ar

golimumabu 50 mg devā ārstētiem pacientiem un 31 ar golimumabu 100 mg devā ārstētiem pacientiem, un biežums uz 100 pacientgadiem novērošanas laikā bija 0,36 (95% TI: 0,26; 0,49) golimumabam kopumā un 0,87 (95% TI: 0,28; 2,04) placebo.

Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar mediāno novērošanas ilgumu aptuveni 2 gadi ļaundabīgus veidojumus, neskaitot ādas vēzi, kas nebija melanoma, un limfomu, diagnosticēja 5 ar placebo ārstētiem pacientiem, 19 ar golimumabu 50 mg devā ārstētiem pacientiem un 30 ar golimumabu 100 mg devā ārstētiem pacientiem, un to biežums uz 100 pacientgadiem novērošanas laikā bija 0,47 (95% TI: 0,35; 0,63) golimumabam kopumā un 0,95 (95% TI: 0,31; 2,22) placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gadījumi, par kuriem ziņots astmas klīniskos pētījumos

Pētnieciskā klīniskā pētījumā pacientiem ar smagu pastāvīgu astmu 0. nedēļā subkutāni tika ievadīta golimumaba sākumdeva (150% piešķirtās terapijas devas), bet turpmāk ik pēc 4 nedēļām laikā līdz 52. nedēļai subkutāni tika ievadīti 200 mg golimumaba, 100 mg golimumaba vai 50 mg golimumaba. Tika ziņots par astoņiem ļaundabīgas slimības gadījumiem kopējā golimumaba terapijas grupā (n = 230) un nevienu gadījumu placebo grupā (n = 79). Limfoma bija radusies 1 pacientam, nemelanomas ādas vēzis – 2 pacientiem, bet citas ļaundabīgas slimības – 5 pacientiem. Nebija specifiskas jebkādas ļaundabīgas slimības formas grupēšanās.

Ar placebo kontrolētajā šī pētījuma daļā saslimstība (95% TI) ar visām ļaundabīgām slimībām uz 100 pētījuma dalībnieku uzraudzības gadiem golimumaba grupā bija 3,19 (1,38, 6,28). Šajā pētījumā ar golimumabu ārstētiem pētījuma dalībniekiem saslimstība (95% TI) uz 100 pētījuma dalībnieku uzraudzības gadiem ar limfomu bija 0,40 (0,01, 2,20), ar nemelanomas ādas vēzi 0,79 (0,10, 2,86) un ar citām ļaundabīgām slimībām – 1,99 (0,64, 4,63). Pētījuma dalībniekiem placebo grupā saslimstība (95% TI) uz 100 pētījuma dalībnieku uzraudzības gadiem ar šīm ļaundabīgajām slimībām bija 0,00 (0,00, 2,94). Šī atklājuma nozīme nav zināma.

Neiroloģiskas komplikācijas

Pivotālo pētījumu kontrolētajās un nekontrolētajās daļās ar vidējo novērošanas ilgumu līdz 3 gadiem pacientiem, kuri saņēma golimumabu 100 mg devā, tika novērots lielāks demielinizācijas biežums nekā starp pacientiem, kuri saņēma golimumabu 50 mg devā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos neliela ALAT līmeņa paaugstināšanās (> 1 un < 3 x no normas augšējās robežas (NAR)) RA un PsA pētījumos radās līdzīgai daļai pacientu golimumaba un kontroles grupā (22,1% līdz 27,4% pacientu), bet AS un nr-aksiāla SpA pētījumā neliela ALAT līmeņa paaugstināšanās radās vairāk ar golimumabu ārstētiem pacientiem (26,9c%) nekā kontroles grupas pacientiem (10,6%). RA un PsA pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar vidējo novērošanas ilgumu aptuveni 5 gadi vieglas ALAT līmeņa paaugstināšanās biežums pacientiem golimumaba un kontroles grupā bija līdzīgs. ČK pivotālo pētījumu kontrolētajās daļās par golimumaba indukciju ALAT nedaudz paaugstinājās (> 1 un < 3 x NAR) līdzīgai ar golimumabu ārstēto pacientu un kontrolgrupas pacientu daļai (attiecīgi 8,0% un 6,9%). ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar novērošanas ilguma mediānu aptuveni 1 gadi pacientu īpatsvars, kam bija neliela ALAT līmeņa paaugstināšanās, ČK pētījuma balstterapijas daļā pacientiem, kuri saņēma golimumabu, bija 24,7%.

RA un AS pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos ALAT līmeņa paaugstinājums ≥ 5 x NAR radās retāk, un biežāk bija novērojams pacientiem golimumaba terapijas grupā (0,4% līdz 0,9%) nekā pacientiem kontroles grupā (0,0%). Šī tendence netika novērota PsA slimnieku grupā. RA, PsA un AS pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar mediāno novērošanas ilgumu 5 gadi ALAT līmeņa paaugstinājuma ≥ 5 x NAR biežums golimumaba terapijas un kontroles grupas pacientiem bija līdzīgs. Kopumā šāds līmeņa paaugstinājums bija asimptomātisks, un patoloģija mazinājās vai izzuda neatkarīgi no golimumaba terapijas turpināšanas un pārtraukšanas vai vienlaikus lietoto zāļu modificēšanas. nr-Aksiāla SpA pētījuma kontrolētajos un nekontrolētajos periodos (līdz 1 gadam) par tādiem gadījumiem nav ziņots. ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos par

golimumaba indukciju ALAT līmenis $\geq 5 \times \text{NAR}$ paaugstinājās līdzīgai ar golimumabu ārstēto un ar placebo ārstēto pacientu daļai (attiecīgi 0,3% un 1,0%). ČK pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos ar novērošanas ilguma mediānu aptuveni 2 gadi tādu pacientu īpatsvars, kam bija ALAT līmeņa paaugstināšanās $\geq 5 \times \text{NAR}$, ČK pētījuma balstterapijas daļā pacientiem, kuri saņēma golimumabu, bija 0,8%.

RA, PsA, AS un nr-aksiāla SpA pivotālajos pētījumos vienam pacientam AR pētījumā, kuram jau pirms terapijas bija aknu patoloģija un to veicinošas zāles un kas tika ārstēts ar golimumabu, radās neinfekciozs letāls hepatīts ar dzelti. Golimumaba kā veicinoša vai pastiprinoša faktora nozīmi nevar izslēgt.

Reakcijas ievadīšanas vietā

Pivotālo pētījumu kontrolētajos periodos reakcijas ievadīšanas vietā radās 5,4% pacientu golimumaba terapijas grupā, salīdzinot ar 2,0% pacientu kontroles grupā. Antivielu klātbūtne pret golimumabu var palielināt reakciju risku injekcijas vietā. Vairums reakciju ievadīšanas vietā bija vieglas vai mērenas, un biežākā izpausme bija apsārtums injekcijas vietā. Reakciju gadījumā injekcijas vietā parasti nebija nepieciešams pārtraukt zāļu lietošanu.

Kontrolētajos IIb un/vai III fāzes RA, PsA, AS, nr-aksiālas SpA, smagas pastāvīgas astmas un II/III fāzes ČK pētījumos nevienam pacientam golimumaba terapijas grupā neradās anafilaktiska reakcija.

Autoimūnās antivielas

Pivotālo pētījumu kontrolētajos un nekontrolētajos periodos viena uzraudzības gada laikā jauna ANA pozitīva reakcija (ar titru 1:160 vai lielāku) bija 3,5% pacientu golimumaba terapijas grupā un 2,3% pacientu kontroles grupā. Viena uzraudzības gada laikā anti-dpDNS antivielu rašanās biežums pacientiem, kuriem pētījuma sākumā anti-dpDNS antivielu nebija, bija 1,1%.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajā pētījumā bez devu ierobežojošām toksiskām reakcijām intravenozi tika ievadītas atsevišķas devas līdz 10 mg/kg. Pārdozēšanas gadījumā pacientam ieteicams kontrolēt, vai nerodas jebkādas nevēlamu blakusparādību izpausmes vai simptomi un nekavējoties jāsāk atbilstoša simptomātiska terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēju nekrozes faktora alfa (TNF- α) inhibitori, ATĶ kods: L04AB06

Darbības mehānisms

Golimumabs ir cilvēka monoklonāla antiViela, kas ar augstu afinitāti veido stabilus kompleksus gan ar šķīstošo, gan ar transmembranālo bioloģiski aktīvo cilvēka TNF- α formu, novēršot TNF- α piesaistīšanos pie tā receptoriem.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pierādīts, ka golimumaba piesaistīšanās pie cilvēka TNF neitralizē TNF- α ierosinātu adhēzijas molekulu E selektīna, asinsvada šūnu adhēzijas molekulas (*vascular cell adhesion molecule*);

VCAM)-1 un starpšūnu adhēzijas molekulas (*intercellular adhesion molecule*; ICAM)-1 ekspresiju uz cilvēka endotēlija šūnu virsmas. *In vitro* golimumabs inhibēja arī TNF ierosinātu interleikīna (IL)-6, IL-8 un granulocītu-makrofāgu kolonijstumulējošā faktora (GM-CSF) sekrēciju no cilvēka endotēlija šūnām.

Salīdzinot ar placebo grupām, tika novērota C-reaktīvā proteīna (CRP) līmeņa uzlabošanās, un, salīdzinot ar kontroles terapiju, terapija ar Simponi izraisīja nozīmīgu IL-6, ICAM-1, matricas metaloproteināzes (MMP)-3 un asinsvadu endotēlija augšanas faktora (*vascular endothelial growth factor*; VEGF) līmeņa pazemināšanos serumā, salīdzinot ar terapijas sākumu. Bez tam RA un AS slimniekiem pazeminājās TNF- α līmenis, bet PsA slimniekiem pazeminājās IL-8 līmenis. Šīs pārmaiņas tika novērotas pirmajā izmeklēšanā (4. nedēļa) pēc pirmreizējas Simponi ievadīšanas un kopumā saglabājās līdz 24. nedēļai.

Klīniskā efektivitāte

Reimatoīdais artrīts

Simponi efektivitāte pierādīta trīs daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos ar vairāk nekā 1 500 pacientiem \geq 18 gadu vecumā ar vidēji smagu vai smagu aktīvu RA, diagnosticētu saskaņā ar Amerikas Reimatoloģijas koledžas (ACR) kritērijiem vismaz 3 mēnešus pirms skrīninga. Pacientiem bija vismaz 4 pietūkušas un 4 jutīgas locītavas. Simponi vai placebo subkutāni tika ievadīts ik pēc 4 nedēļām.

GO-FORWARD tika vērtēti 444 pacienti, kuriem bija aktīvs RA, neraugoties uz stabilu MTX devu vismaz 15 mg/nedēļā, un kas iepriekš nebija lietojuši nekādu anti-TNF līdzekli. Pacienti randomizēti tika iedalīti placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX vai Simponi 100 mg + placebo grupā. Pacientiem, kuri saņēma placebo + MTX, pēc 24. nedēļas terapija tika nomainīta uz 50 mg Simponi + MTX. 52. nedēļā pacienti pārgāja ilgstošajā nemaskētajā pagarinājuma fāzē.

GO-AFTER tika vērtēti 445 pacienti, kas iepriekš bija lietojuši vienu vai vairākus anti-TNF līdzekļus adalimumabu, etanerceptu vai infliksimabu. Pacienti randomizēti tika iedalīti placebo, Simponi 50 mg vai Simponi 100 mg grupā. Pacientiem pētījuma laikā ļāva turpināt vienlaikus SMPRL terapiju ar MTX, sulfasalazīnu (SSZ) un/vai hidroksihlorohīnu (HCQ). Iepriekšējās anti-TNF terapijas pārtraukšanas iemesli, par kuriem ziņots, bija efektivitātes trūkums (58%), nepanesība (13%) un/vai iemesli, kas nebija saistīti ar drošumu vai efektivitāti (29%, vairumā gadījumu – finansiāli iemesli).

Pētījumā *GO-BEFORE* tika vērtēti 637 pacienti ar aktīvu RA, kuri nebija saņēmuši MTX un agrāk nebija ārstēti ar anti-TNF līdzekļiem. Pacienti tika randomizēti placebo + MTX, 50 mg Simponi + MTX, 100 mg Simponi + MTX vai 100 mg Simponi + placebo saņemšanai. 52. nedēļā pacienti pārgāja pētījuma ilgstošajā nemaskētajā pagarinājuma fāzē, kuras laikā pacienti saņēma placebo + MTX, bet pacienti, kam bija vismaz viena jutīga vai pietūkusi locītava, tika pārcelti uz 50 mg Simponi + MTX lietošanu.

Pētījumā *GO-FORWARD* paralēlie primārie vērtēšanas parametri bija pacientu procentuālā daļa, kas līdz 14. nedēļai sasniedza *ACR 20* atbildreakciju, un pēc Veselības vērtēšanas anketas (*HAQ*) noteiktais stāvokļa uzlabojums 24. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Pētījumā *GO-AFTER* primārais vērtēšanas parametrs bija pacientu procentuālā daļa, kas līdz 14. nedēļai sasniedza *ACR 20* atbildreakciju. Pētījumā *GO-BEFORE* paralēlie primārie vērtēšanas parametri bija pacientu procentuālā daļa, kas līdz 24. nedēļai sasniedza *ACR 50* atbildreakciju, un izmaiņas no sākotnējā stāvokļa pēc *van der Heijde* modificētās *Sharp* skalas (*vdH-S*) noteiktā vērtējumpunktu skaitā 52. nedēļā. Bez primārajiem vērtēšanas parametriem tika veikts papildu vērtējums par Simponi terapijas ietekmi uz artrīta izpausmēm un simptomiem, rentgenoloģiski noteiktu atbildes reakciju, fiziskām funkcijām un ar veselību saistīto dzīves kvalitāti.

Pētījumā *GO-FORWARD* un *GO-BEFORE* līdz 104. nedēļai un pētījumā *GO-AFTER* līdz 24. nedēļai kopumā netika novērotas klīniski nozīmīgas efektivitātes mērījumu atšķirības, lietojot Simponi 50 mg vai 100 mg devas lietošanas shēmu kombinācijā ar MTX. Visu RA pētījumu ilgstošajās pagarinājuma

fāzēs pacienti atkarībā no pētījuma plānojuma pēc pētījuma ārsta ieskatiem var būt pārcelti uz 50 mg un 100 mg Simponi devu lietošanu.

Izpausmes un simptomi

Galvenie uz *ACR* attiecīgie rezultāti, kas pētījumos *GO-FORWARD*, *GO-AFTER* un *GO-BEFORE* pēc 50 mg lielu Simponi devu lietošanas iegūti 14., 24. un 52. nedēļā, parādīti 2. tabulā un aprakstīti turpmāk. Atbildreakcija tika novērota, veicot pirmos izmeklējumus pēc pirmās Simponi lietošanas (4. nedēļā).

Pētījumā *GO-FORWARD* no 89 pacientiem, kas tika randomizēti 50 mg Simponi + MTX saņemšanai, 104. nedēļā šādā veidā joprojām tika ārstēti 48 pacienti. Starp šiem pacientiem 104. nedēļā *ACR 20/50/70* atbildreakcija bija attiecīgi 40, 33 un 24 pacientiem. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotās *ACR 20/50/70* atbildes reakcijas sastopamība bija līdzīga.

GO-AFTER to pacientu īpatsvars, kuriem tika panākta *ACR 20* atbildes reakcija, Simponi grupā bija lielāks nekā placebo grupā neatkarīgi no faktoriem, kas norādīti kā vienas vai vairāku iepriekšējo anti-TNF terapijas pārtraukšanas iemesli.

2. tabula.
Galvenie efektivitāti raksturojošie rezultāti pētījumu *GO-FORWARD*, *GO-AFTER* un *GO-BEFORE* kontrolēto daļu laikā.

	GO-FORWARD Aktīvs RA neraugoties uz MTX lietošanu		GO-AFTER Aktīvs RA, kas iepriekš ārstēts ar vienu vai vairākiem anti-TNF līdzekļiem		GO-BEFORE Aktīvs RA, ar MTX iepriekš nav ārstēts	
	Placebo + MTX	50 mg Simponi + MTX	Placebo	50 mg Simponi	Placebo + MTX	50 mg Simponi + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Pacientu, kam novērota atbildreakcija, % daļa						
ACR 20						
14. nedēļa	33%	55%*	18%	35%*	NP	NP
24. nedēļa	28%	60%*	16%	31%*	49%	62%
				p = 0,002		
52. nedēļa	NP	NP	NP	NP	52%	60%
ACR 50						
14. nedēļa	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NP	NP
24. nedēļa	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
52. nedēļa	NP	NP	NP	NP	36%	42%
ACR 70						
14. nedēļa	4%	14%, p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NP	NP
24. nedēļa	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
52. nedēļa	NP	NP	NP	NP	22%	28%

^a n = randomizēto pacientu skaits. Reālais vērtējamo pacientu skaits katrā vērtēšanas parametrā var mainīties atkarīgi no vērtēšanas laika.

* p ≤ 0,001

NP: Nav piemērojams

Pētījumā *GO-BEFORE* primārās analīzes rezultāti par pacientiem ar vidēji smagu vai smagu reimatoīdo artrītu (salīdzinot 50 vai 100 mg Simponi + MTX lietošanu un MTX monoterapiju attiecībā uz *ACR 50*) 24. nedēļā nebija statistiski nozīmīgi (p = 0,053). 52. nedēļā kopējās populācijas 50 mg Simponi + MTX grupā pacientu, kas sasniedza *ACR* atbildreakciju, procentuālā daļa kopumā bija

lielāka, tomēr salīdzinot ar MTX monoterapijas grupu, tā nozīmīgi neatšķīrās (skatīt 2. tabulu). Tika veiktas papildu analīzes par norādītajām populācijas apakšgrupām, ko pārstāvēja pacienti ar smagu, aktīvu un progresējošu RA. Salīdzinot ar kopējo populāciju, norādītajā populācijā novērotā 50 mg Simponi + MTX iedarbība kopumā bija izteiktāka par MTX monoterapijas iedarbību.

GO-FORWARD un GO-AFTER pētījumā klīniski un statistiski nozīmīgu atbildes reakciju Slimības aktivitātes skalā (DAS) 28 novēroja katrā iepriekš izvēlētajā laika brīdī 14. nedēļā un 24. nedēļā ($p \leq 0,001$). Starp pacientiem, kuru ārstēšana tika turpināta ar Simponi, kā saņemšanai viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, DAS28 atbildreakcija saglabājās arī 104. nedēļā. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotās DAS28 atbildes reakcijas bija līdzīgas.

Pētījumā *GO-BEFORE* tika noteikta nozīmīga klīniska atbildreakcija, kas definēta kā nepārtraukta sešus mēnešus ilga *ACR 70* atbildreakcijas saglabāšanās. 52. nedēļā 50 mg Simponi + MTX grupā nozīmīgu klīnisku atbildreakciju sasniedza 15% pacientu, salīdzinot ar 7% pacientu placebo + MTX grupā ($p = 0,018$). No 159 pacientiem, kuri tika randomizēti 50 mg Simponi + MTX saņemšanai, 104. nedēļā šādā veidā joprojām tika ārstēti 96 pacienti. Starp šiem pacientiem 104. nedēļā *ACR 20/50/70* atbildreakcija bija attiecīgi 85, 66 un 53 pacientiem. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotās *ACR 20/50/70* atbildes reakcijas sastopamība bija līdzīga.

Radiogrāfiski noteikta atbildreakcija

Pētījumā *GO-BEFORE* strukturālo bojājumu pakāpes vērtēšanai tika izmantotas pēc *vdH-S* skalas iegūto vērtējumpunktu skaita izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, apvienotie radiogrāfiskās locītavu eroziju skaita un izmēru noteikšanas rezultāti un roku/plaukstu pēdu locītavu telpas sašaurināšanās. Galvenie 52. nedēļā konstatētie rezultāti pēc 50 mg lielu Simponi devu lietošanas parādīti 3. tabulā.

Simponi terapijas grupā pacientu skaits, kam nebija jaunu eroziju vai pēc *vdH-S* skalas iegūtā kopējā vērtējumpunktu skaita (≤ 0) izmaiņu salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, bija ievērojami lielāks nekā kontroles grupā ($p = 0,003$). 52. nedēļā radiogrāfiski novērotais efekts saglabājās līdz 104. nedēļai (ieskaitot). Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 104. līdz 256. nedēļai radiogrāfiski novērotās parādības bija līdzīgas.

3. tabula.

Pētījuma *GO-BEFORE* kopējā populācijā 52. nedēļā radiogrāfiski noteiktās vidējās (SN) pēc *vdH-S* skalas iegūtā kopējā vērtējumpunktu skaita izmaiņas salīdzinot ar sākotnējo stāvokli

	Placebo + MTX	50 mg Simponi + MTX
n ^a	160	159
Kopējais vērtējuma rezultāts		
Sākumā	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erozijas vērtējuma rezultāts		
Sākumā	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Locītavu telpas sašaurinājuma vērtējums		
Sākumā	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n = randomizēto pacientu skaits

* p = 0,015

** p = 0,044

Fiziskās funkcijas un ar veselību saistītā dzīves kvalitāte

GO-FORWARD un GO-AFTER fiziskās funkcijas un darbnespēja tika vērtēta kā atsevišķi vērtēšanas parametri, izmantojot HAQ DI darbnespējas rādītāju. Šajos pētījumos 24. nedēļā, salīdzinot ar kontroli, Simponi bija klīniski nozīmīgs un statistiski ticams HAQ DI uzlabojums, salīdzinot ar terapijas sākumu.

Starp pacientiem, kuru ārstēšana tika turpināta ar Simponi, kā saņemšanai viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, HAQ DI uzlabojums saglabājās arī 104. nedēļā. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 104. līdz 256. nedēļai ar HAQ DI palīdzību noteiktais stāvokļa uzlabojums bija līdzīgs.

Pētījuma GO-FORWARD 24. nedēļā ar Simponi ārstētajiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo tika pierādīta klīniski un statistiski nozīmīga ar veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās (nosakot pēc SF-36 skalas fizisko spēju sadaļas). Starp pacientiem, kuru ārstēšana tika turpināta ar Simponi, kā saņemšanai viņi bija randomizēti pētījuma sākumā, SF-36 skalas fizisko spēju sadaļas noteiktais stāvokļa uzlabojums saglabājās arī 104. nedēļā. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 104. līdz 256. nedēļai ar SF-36 fizisko spēju sadaļas palīdzību noteiktā stāvokļa uzlabošanās bija līdzīga. GO-FORWARD un GO-AFTER tika novēroti statistiski nozīmīgs noguruma uzlabojums, kā noteikts pēc hroniskas saslimšanas terapijas-noguruma funkcionālā novērtējuma skalas (*functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale – FACIT-F*).

Psoriātiskais artrīts

Simponi drošums un efektivitāte 405 pieaugušajiem pacientiem ar aktīvu PsA (≥ 3 pietūkušas locītavas un ≥ 3 jutīgas locītavas), neraugoties uz nesteroidu pretiekaisuma (NPL) vai SMPRL terapiju, tika vērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā (GO-REVEAL). Pacientiem šajā pētījumā PsA diagnoze bija vismaz 6 mēnešus un bija vismaz viegla ar psoriāzi saistīta slimība. Pētījumā tika iesaistīti pacienti ar visu formu psoriātisku artrītu, tai skaitā poliartrikulāru artrītu bez reimatoīdiem mezgliņiem (43%), asimetrisku perifēro artrītu (30%), distālo starpfalangu locītavu artrītu (15%), spondilītu ar perifēru artrītu (11%) un *arthritis mutilans* (1%). Netika iekļauti pacienti, kuriem iepriekš veikta terapija ar anti-TNF līdzekļi. Ik pēc 4 nedēļām subkutāni tika ievadīts Simponi vai placebo. Pacienti randomizēti tika iedalīti placebo, Simponi 50 mg vai Simponi 100 mg grupā. Pēc 24. nedēļas placebo saņēmušie pacienti sāka lietot Simponi 50 mg. 52. nedēļā pacienti uzsāka dalību nemaskētā, ilgstošā pētījuma pagarinājumā. Aptuveni četrdesmit astoņi procenti pacientu turpināja lietot stabilas metotreksāta devas (≤ 25 mg/nedēļā). Paralēlie primārie vērtēšanas parametri bija tādu pacientu procentuālais daudzums, kuriem 14. nedēļā bija panākta ACR 20 atbildes reakcija, un kopējās PsA modificētās vdH-S skalas rādītāju izmaiņas 24. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem.

Kopumā līdz 104. nedēļai starp Simponi 50 mg un 100 mg devu shēmām netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības efektivitātes raksturlielumos. Pacienti ilgstošajā pagarinājuma fāzē atkarībā no pētījuma plānojuma pēc pētījuma ārsta ieskatiem varēja būt pārcelti uz 50 mg un 100 mg Simponi devu lietošanu.

Pazīmes un simptomi

Svarīgākie rezultāti 50 mg devai 14. un 24. nedēļā ir attēloti 4. tabulā un aprakstīti tālāk.

4. tabula
Galvenie GO-REVEAL efektivitātes galarezultāti

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Pacientu, kam novērota atbildes reakcija, % pacientu		
ACR 20		
14. nedēļa	9%	51%
24. nedēļa	12%	52%

ACR 50			
	14. nedēļa	2%	30%
	24. nedēļa	4%	32%
ACR 70			
	14. nedēļa	1%	12%
	24. nedēļa	1%	19%
PASI^b 75^c			
	14. nedēļa	3%	40%
	24. nedēļa	1%	56%

* $p < 0,05$ visiem salīdzinājumiem;

^a n atspoguļo grupās randomizēti iedalītos pacientus; patiesais pacientu skaits, kas bija vērtējami katram vērtēšanas parametram, dažādā laikā var atšķirties.

^b Psoriāzes skartā laukuma un smaguma pakāpes rādītājs (*Psoriasis Area and Severity Index*).

^c Pamatojoties uz to pacientu apakškopu, kuriem pētījumā sākumā BSA pakāpe $\geq 3\%$, 79 pacienti (69,9%) placebo grupā un 109 (74,3%) pacienti Simponi 50 mg grupā.

Atbildes reakciju novēroja pirmajā novērtējumā (4. nedēļā) pēc Simponi lietošanas uzsākšanas. Līdzīga ACR 20 atbildes reakcija 14. nedēļā bija novērojama pacientiem ar šādu apakšgrupu PsA: poliartikulāru artrītu bez reimatoīdiem mezgliņiem un asimetrisku perifēru artrītu. Pacientu skaits ar citu apakšgrupu PsA bija pārāk mazs, lai iegūtu nozīmīgu novērtējumu. Simponi terapijas grupās novērotā atbildes reakcija pacientiem, kuri lietoja MTX, un tiem pacientiem, kuri MTX nelietoja, bija līdzīga.

No 146 pacientiem, kuri bija randomizēti, lai lietotu Simponi 50 mg devā, 70 pacienti joprojām saņēma to pašu ārstēšanu 104. nedēļā. No šiem 70 pacientiem 64, 46 un 31 pacientam bija attiecīgi ACR 20/50/70 atbildes reakcija. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 104. līdz 256. nedēļai novērotās ACR 20/50/70 atbildes reakcijas sastopamība bija līdzīga.

14. un 24. nedēļā tika novērota arī statistiski nozīmīga atbildes reakcija pēc DAS28 ($p < 0,05$).

Psoriātiskā artrīta perifērās aktivitātes raksturlielumu parametru uzlabojums 24. nedēļā (piemēram, pietūkušu locītavu, sāpīgu/jūtīgu locītavu skaita, daktilīta un entezīta) uzlabošanās. Simponi terapija izraisīja nozīmīgu fizisko funkciju uzlabošanos, kā noteikts pēc HAQ, kā arī nozīmīgu ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanos, kā noteikts pēc SF-36 fizisko un psihisko elementu kopējo skalas. Pacientiem, kuri joprojām turpināja saņemt tādu pašu ārstēšanu ar Simponi, kādai viņi tika randomizēti pētījuma sākumā, atbildes reakcija pēc DAS28 un HAQ bija saglabājusies līdz 104. nedēļai. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 104. līdz 256. nedēļai DAS28 un ar HAQ DI palīdzību noteiktās atbildes reakcijas bija līdzīgas.

Rentgenoloģiski noteikta atbildes reakcija

Strukturālos bojājumus abās plaukstās un pēdās novērtēja rentgenoloģiski, nosakot vdH-S skalas vērtību izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem, modificējot atbilstoši PsA un papildinot ar plaukstu distālo starpfalangu (DIP) locītavu rādītājiem.

Ārstēšana ar Simponi 50 mg devā salīdzinājumā ar placebo 24. nedēļā bija samazinājusi perifēro locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, ko noteica pēc kopējās modificētās vdH-S skalas vērtības izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem (vidējais aritmētiskais \pm SN placebo grupā bija $0,27 \pm 1,3$, bet Simponi grupā — $-0,16 \pm 1,3$; $p = 0,011$). No 146 pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu Simponi 50 mg, 52. nedēļas rentgenoloģiskie dati bija pieejami par 126 pacientiem, no kuriem 77% nebija konstatējama progresēšana, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem. 104. nedēļā rentgenoloģiskie dati bija pieejami par 114 pacientiem, un 77% bija konstatējama progresēšana, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 104. līdz 256. nedēļai pacientu daļa, kam netika novērota slimības progresēšana salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, bija līdzīga.

Aksiāls spondilartrīts

Ankilozējošais spondilīts

Simponi drošums un efektivitāte 356 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu ankilozējošo spondilītu (kas definēts šādi: Bātas ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes rādītājs (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – BASDAI) ≥ 4 un VAS kopējām muguras sāpēm ≥ 4 0 līdz 10 cm skalā) tika vērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā (GO-RAISE). Šai pētījumā iesaistītajiem pacientiem bija aktīva slimība, neraugoties uz pašreiz vai iepriekš lietotu NPL vai SMPRL terapiju, un viņi iepriekš nebija lietojuši anti-TNF līdzekļus. Ik pēc 4 nedēļām subkutāni tika ievadīts Simponi vai placebo. Pacienti randomizēti tika iedalīti placebo, Simponi 50 mg vai Simponi 100 mg grupā un drīkstēja vienlaikus turpināt SMPRL terapiju (MTX, SSZ un/vai HCQ). Primārais vērtēšanas parametrs bija to pacientu īpatsvars, kuriem 14. nedēļā bija panākta ankilozējošā spondilīta vērtēšanas pētījuma grupas (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group* – ASAS) 20 atbildes reakcija. Tika iegūti un analizēti ar placebo kontrolēti dati par efektivitāti līdz 24. nedēļai.

Galvenie rezultāti 50 mg devas grupā redzami 5. tabulā un ir aprakstīti zemāk. Kopumā Simponi 50 mg un 100 mg devu grupām līdz 24. nedēļai netika novērotas klīniski nozīmīgas efektivitātes mērījumu atšķirības. Pacienti ilgstošajā pagarinājuma fāzē atkarībā no pētījuma plānojuma pēc pētījuma ārsta ieskatiem varēja būt pārcelti uz 50 mg un 100 mg Simponi devu lietošanu.

5. tabula
Galvenie GO-RAISE efektivitātes galarezultāti

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
Pacientu, kam novērota atbildes reakcija, % pacientu		
ASAS 20		
14. nedēļa	22%	59%
24. nedēļa	23%	56%
ASAS 40		
14. nedēļa	15%	45%
24. nedēļa	15%	44%
ASAS 5/6		
14. nedēļa	8%	50%
24. nedēļa	13%	49%

* $p \leq 0,001$ visiem salīdzinājumiem.

^a n atspoguļo grupās randomizēti iedalītos pacientus; patiesais pacientu skaits, kas bija vērtējami katram vērtēšanas parametram, dažādā laikā var atšķirties.

Pacientu, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi un kuriem laikā no 24. līdz 256. nedēļai tika novērota ASAS 20 un ASAS 40 atbildes reakcija, daļa bija līdzīga.

Statistiski nozīmīga atbildes reakcija, kā vērtēts pēc BASDAI 50, 70 un 90 ($p \leq 0,017$), bija novērojama arī 14. un 24. nedēļā. Galveno slimības aktivitātes mērījumu uzlabošanās tika novērota pirmajā vērtējumā (4. nedēļa) pēc pirmās Simponi ievadīšanas un saglabājās līdz 24. nedēļai. Pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, pēc BASDAI noteikto pārmaiņu (salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli) sastopamība laikā no 24. līdz 256. nedēļai bija līdzīga. Pastāvīga efektivitāte pacientiem bija novērojama neatkarīgi no SMPRL (MTX, sulfasalazīns un/vai hidroksihlorohīns) lietošanas, HLB-B27 antigēna vai CRP līmeņa pētījuma sākumā, kā novērtēts pēc ASAS 20 reakcijās 14. nedēļā.

Ārstēšana ar Simponi izraisīja nozīmīgu fiziskās funkcijas uzlabošanos, kas tika novērtēta kā pārmaiņa BASFI, salīdzinot ar sākumstāvokli, 14. un 24. nedēļā. 14. un 24. nedēļā bija nozīmīgi uzlabojusies arī ar veselību saistītā dzīves kvalitāte, kā noteikts pēc SF-36 fizisko elementu skalas. Starp pacientiem, kuri turpināja piedalīties pētījumā un tika ārstēti ar Simponi, laikā no 24. līdz 256. nedēļai fizisko funkciju un ar veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās bija līdzīga.

GO-AHEAD

Simponi lietošanas drošums un efektivitāte vērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (GO-AHEAD) 197 pieaugušiem pacientiem ar smagu, aktīvu nr-aksiālu SpA (definēti kā tie pacienti, kuri atbilst aksiāla spondilartrīta ASAS klasifikācijas kritērijiem, bet neatbilst modificētajiem Ņujorkas AS kritērijiem). Šajā pētījumā iekļautajiem pacientiem bija aktīva slimība (definēta kā BASDAI ≥ 4 un Vizuālās analogijas skalas (VAS) kopējām muguras sāpēm ≥ 4 , katrs skalā 0-10 cm), neskatoties uz notiekošu vai agrāku NPL terapiju, un iepriekš nebija veikta ārstēšana ar kādām bioloģiskām zālēm, piemēram, anti-TNF līdzekļi. Pacienti tika nejaušināti iedalīti saņemt placebo vai Simponi 50 mg, ievadītu subkutāni vienu reizi 4 nedēļās. 16. nedēļā pacienti sāka nemaskētu periodu, kurā visi pacienti līdz 48. nedēļai saņēma Simponi 50 mg, ievadītu subkutāni vienu reizi 4 nedēļās. ; efektivitāti vērtēja līdz 52. nedēļai, bet drošuma apsekošana turpinājās līdz 60. nedēļai. Aptuveni 93% pacientu, kas saņēma Simponi nemaskētā pagarinājuma sākumā (16. nedēļā), turpināja to lietot līdz pētījuma beigām (52. nedēļā). Analizēja gan Visu ārstēto (All Treated, AT, N = 197) populāciju, gan populāciju ar Objektīvām iekaisuma pazīmēm (Objective Signs of Inflammation, OSI, N = 158, definēta kā paaugstināts CRO līmenis un/vai sakroilīta pazīmes MRI sākotnēji). Līdz 16. nedēļai apkopoja un analizēja placebo kontrolētos efektivitātes datus. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu daļa, kuri 16. nedēļā sasniedza ASAS 20 atbildes reakciju. Galvenie rezultāti parādīti 6. tabulā un aprakstīti tālāk.

6. tabula
Galvenie efektivitātes galarezultāti GO-AHEAD 16. nedēļā

Pazīmju un simptomu mazināšanās				
	Visa ārstētā populācija (AT)		Objektīvo iekaisuma pazīmju populācija (OSI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Pacientu, kam novērota atbildes reakcija, % pacientu				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS daļēja remisija	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1.3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Iekaisuma nomākums (SI) locītavās, nosakot MRI				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Vidējās SPARCC ^d MRI sakroiliakālās locītavas punktu skaita pārmaiņa	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n atspoguļo grupās randomizēti iedalītos un ārstētos pacientus.

^b Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes skalas C reaktīvais olbaltums (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein; AT-Placebo, N = 90; AT-Simponi 50 mg, N = 88; OSI-Placebo, N = 71; OSI-Simponi 50 mg, N = 71)

^c n atspoguļo pacientu skaitu sākotnēji un 16. nedēļas MRI datus

^d SPARCC (Kanādas Spondilartrīta izpētes konsorcijs; Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

** p < 0,0001 Simponi un placebo salīdzinājumiem

* p < 0,05 Simponi un placebo salīdzinājumiem

Ar Simponi 50 mg ārstētiem pacientiem 16. nedēļā novēroja statistiski nozīmīgu smaga, aktīva nr-aksiālā SpA pazīmju un simptomu mazināšanos, salīdzinot ar placebo (6. tabula). Uzlabošanas novēroja pirmajā izmeklējumā (4. nedēļā) pēc Simponi lietošanas sākšanas. SPARCC punktu skaits, noteikts MRI, ar Simponi 50 mg ārstētiem pacientiem 16. nedēļā parādīja statistiski nozīmīgu SI locītavu iekaisuma mazināšanos, salīdzinot ar placebo (6. tabula). Arī sāpes, novērtētas ar Kōpējo

muguras sāpju un Nakts muguras sāpju VAS, kā arī slimības aktivitāte, noteikta ar ASDAS-C, ar Simponi 50 mg ārstētiem pacientiem no pētījuma sākuma līdz 16. nedēļai, salīdzinot ar placebo, samazinājās statistiski nozīmīgi ($p < 0,0001$).

Ar Simponi 50 mg ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuri ārstēti ar placebo, statistiski nozīmīgi uzlabojās mugurkaulāja kustīgums, vērtējot ar BASMI (Bātas ankilozējošā spondilīta metroloģijas rādītāju; Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index), un fiziskās funkcijas, vērtējot ar BASFI ($p < 0,0001$). Ar Simponi ārstētie pacienti izjuta nozīmīgi lielāku ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanu, vērtējot ar ASQoL, EQ-5D un fiziskajām un psihiskajām SF-36 komponentēm, kā arī nozīmīgi lielāku produktivitātes uzlabošanu, vērtējot pēc lielākā vispārējo darbības traucējumu un aktivitātes traucējumu samazinājuma, kas noteikts WPAI aptaujā, nekā placebo saņēmušie pacienti.

Visiem iepriekš aprakstītajiem vērtēšanas parametriem statistiski nozīmīgus rezultātus ieguva arī OSI populācijā 16. nedēļā.

Gan AT, gan OSI populācijā tiem ar Simponi 50 mg ārstētajiem pacientiem, kuri bija palikuši pētījumā 52. nedēļā, bija saglabājies 16. nedēļā novērotais pazīmju un simptomu samazinājums un mugurkaulāja kustīguma, fizisko funkciju, dzīves kvalitātes un produktivitātes uzlabojums.

GO-BACK

Golimumaba terapijas turpināšanas (nemainot vai samazinot zāļu lietošanas biežumu) vai terapijas pārtraukšanas efektivitāte un drošums tika salīdzināts starp pieaugušiem pacientiem (vecumā no 18 līdz 45 gadiem) ar aktīvu nr-axSpA, kuriem 10 mēnešus ilgas terapijas laikā ar reizi mēnesī lietotu nemaskētu Simponi (GO-BACK) bija panākta noturīga remisija. Sākoties pētījuma dubultmaskētās terapijas pārtraukšanas posmam, dalībniekiem pētījumā piemērotie pacienti (kuriem līdz 4. mēnesim bija iestājusies klīniska atbildes reakcija un gan 7., gan 10. mēnesī slimība nebija aktīva (ASDAS indekss bija $< 1,3$)) tika randomizēti iedalīti grupās terapijas turpināšanai ar Simponi reizi mēnesī (terapija ar nemainīgu biežumu, $N = 63$), ar Simponi reizi divos mēnešos (terapija ar samazinātu biežumu, $N = 63$) vai ar placebo reizi mēnesī (terapijas pārtraukšana, $N = 62$); šādas terapijas ilgums bija līdz aptuveni 12 mēnešiem.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuriem netika novērots slimības aktivitātes paasinājums. Pacienti, kuriem radās slimības paasinājums, t.i., divos secīgos vērtējumos ASDAS indeksa absolūtā vērtība bija $\geq 2,1$ vai salīdzinājumā ar 10. mēnesi (nemaskētā perioda beigām) indeksa vērtība pēc terapijas pārtraukšanas bija palielinājusies par $\geq 1,1$, pētījuma nemaskētā atkārtotas terapijas fāzē atsāka Simponi lietošanu reizi mēnesī, lai raksturotu klīnisko atbildes reakciju.

Klīniskā atbildes reakcija pēc dubultmaskētās terapijas pārtraukšanas

Starp 188 pacientiem ar neaktīvu slimību, kas bija saņēmuši vismaz vienu dubultmaskētās terapijas devu, slimības paasinājuma neradās biežums to pacientu grupā, kas turpināja Simponi lietošanu ar tādu pašu biežumu (84,1 %) vai samazinātu biežumu (68,3 %), bija nozīmīgi ($p < 0,001$) lielāks nekā terapijas pārtraukšanas grupā (33,9 %) (7. tabula).

7. tabula.

Analīze par to dalībnieku īpatsvaru, kuriem neradās slimības paasinājums^a Pilnas analīzes kopas populācija (2. periods - dubultmaskēta terapija)

Terapija	n/N	%	Starpība % salīdzinājumā ar placebo	
			Novērtējums (95 % TI) ^b	p vērtība ^b
GLM s.c. reizi mēnesī	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	$< 0,001$
GLM s.c. reizi divos mēnešos	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	$< 0,001$
Placebo	21/62	33,9		

Pilnas analīzes kopa ietver visus grupās randomizēti iedalītos dalībniekus, kuriem pētījuma 1. periodā slimība bija kļuvusi neaktīva un kuri bija saņēmuši vismaz vienu maskēto pētāmās terapijas devu.

^a Definēts kā ASDAS indeksa absolūtā vērtība divos secīgos vērtējumos $\geq 2,1$ vai indeksa vērtības pieaugums par $\geq 1,1$ pēc terapijas pārtraukšanas salīdzinājumā ar 10. mēnesi (23. vizīti).

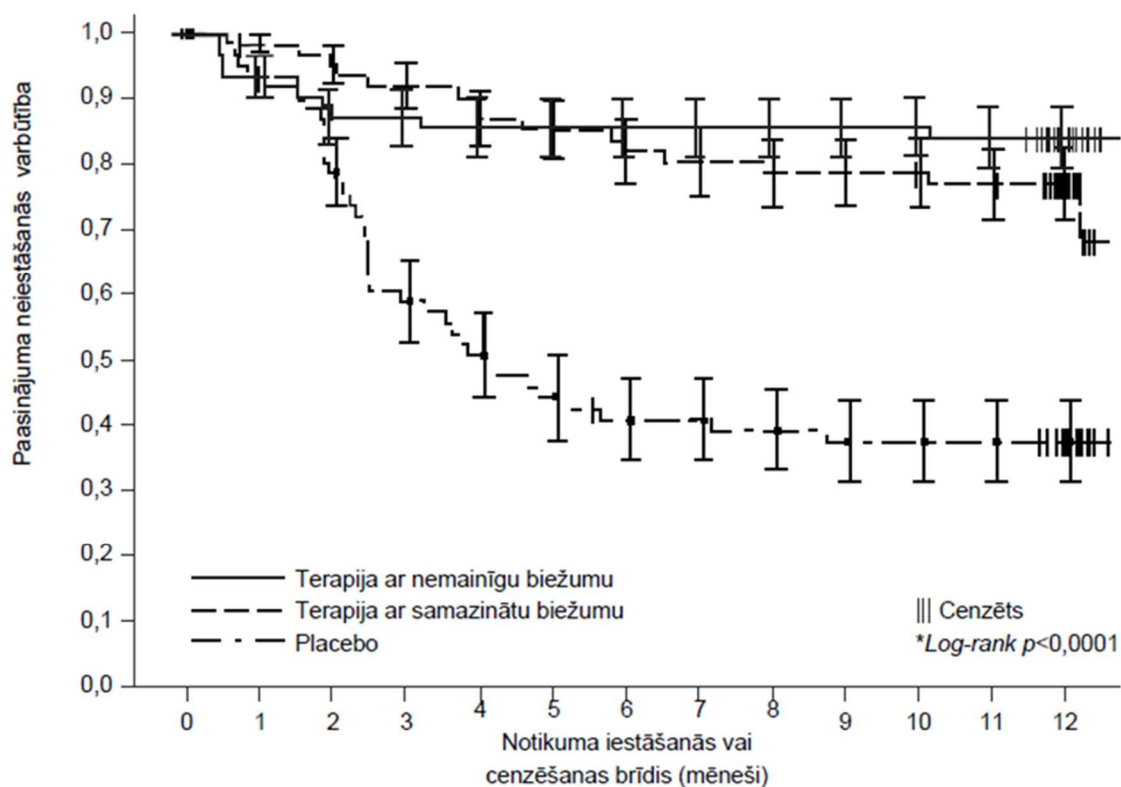
^b I tipa kļūdas biežums vairākkārtējos terapijas grupu salīdzinājumos (GLM s.c. reizi mēnesī sal. ar placebo un GLM s.c. reizi divos mēnešos sal. ar placebo) tika kontrolēts, izmantojot secīgu hipotēžu pārbaudes procedūru (sākot ar statistiski nozīmīgākām atšķirībām). Atvasināts, balstoties uz stratificētu *Miettinen* un *Nurminen* metodi un par stratifikācijas faktoru izmantojot CRP līmeni (> 6 mg/l vai ≤ 6 mg/l).

Dalībnieki, kas priekšlaicīgi pārtrauca dalību 2. periodā un pirms “paasinājuma”, tika uzskatīti par dalībniekiem ar “paasinājumu”.

N = dalībnieku kopējais skaits; n = to dalībnieku skaits, kuriem nav paasinājuma; GLM = golimumabs; s.c. = subkutāni.

Laika līdz pirmajam paasinājumam atšķirības starp terapijas pārtraukšanas grupu un Simponi terapijas grupām ir redzama 1. attēlā (*log-rank* p vērtība ir $< 0,0001$ katram salīdzinājumam). Placebo grupā paasinājumi sāka rasties aptuveni 2 mēnešus pēc Simponi lietošanas pārtraukšanas un lielākā daļa paasinājumu sākās 4 mēnešu laikā pēc terapijas pārtraukšanas (1. attēls).

1. attēls. Keiplena-Meijera analīze par laiku līdz pirmajam paasinājumam



Riskam pakļautie dalībnieki		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
GLM reizi mēnesī		63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM reizi 2 mēnešos		63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	45	19
PBO		62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	22	10

*Mērķa kritērijs nav koriģēts pēc vairākkārtēja salīdzinājuma. Stratificēts pēc CRP līmeņa (> 6 mg/l vai ≤ 6 mg/l). Paasinājums bija definēts kā ASDAS indeksa absolūtā vērtība divās secīgās vizītēs $\geq 2,1$ vai ASDAS indeksa pieaugums pēc terapijas pārtraukšanas par $\geq 1,1$ salīdzinājumā ar 10. mēnesi (23. vizīti). Dalībnieki, kuriem neradās paasinājums, tika cenzēti terapijas pilnīgas pārtraukšanas brīdī vai 2. perioda dubultmaskētās terapijas 13. mēnesī. Otrā perioda sākums atbilst Keiplena-Meijera analīzes 1. dienai pilnā analīzes kopā (FAS).

Klīniskā atbildes reakcija uz atkārtotu terapiju slimības paasinājuma gadījumā

Klīniskā atbildes reakcija bija definēta kā BASDAI indeksa pieaugums par ≥ 2 vai par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar vidējo vērtību no divām secīgām BASDAI indeksa vērtībām, kas bija noteiktas slimības paasinājuma laikā. No 53 pacientiem samazināta zāļu lietošanas biežuma vai terapijas pārtraukšanas grupās, kuriem bija apstiprināts slimības paasinājums, klīniskā atbildes reakcija uz

Simponi terapiju pirmo 3 mēnešu laikā radās 51 (96,2 %) dalībniekam, taču visus 3 mēnešus tā saglabājās mazākai daļai pacientu (71,7 %).

Čūlainais kolīts

Simponi efektivitāte tika vērtēta divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pieaugušiem pacientiem.

Indukcijas pētījumā (*PURSUIT-Induction*) vērtēja pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu čūlaino kolītu (*Mayo* punktu skaits no 6 līdz 12; endoskopijas apakšpunktu skaits ≥ 2), kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija pret standarta terapiju vai tās nepanesamība vai kuri bija atkarīgi no kortikosteroīdiem. Pētījuma devas apstiprināšanas daļā 761 pacients tika randomizēts, lai saņemtu vai nu 400 mg Simponi s.c. 0. nedēļā un 200 mg 2. nedēļā, 200 mg Simponi s.c. 0. nedēļā un 100 mg 2. nedēļā, vai placebo s.c. 0. un 2. nedēļā. Vienlaikus bija atļauts lietot stabilas perorālas aminosalicilātu, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru devas. Šajā pētījumā Simponi efektivitāti vērtēja līdz 6. nedēļai.

Balstterapijas pētījuma (*PURSUIT-Maintenance*) rezultātus veidoja 456 pacientu, kuri sasniedza klīnisku atbildes reakciju no iepriekšējās indukcijas terapijas ar Simponi, vērtējums. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Simponi 50 mg, Simponi 100 mg vai placebo, kas tika ievadīti subkutāni ik pēc 4 nedēļām. Vienlaikus bija atļauts lietot stabilas perorālas aminosalicilātu un/vai imūnmodulatoru devas. Kortikosteroīdu deva bija pakāpeniski jāsamazina balstterapijas sākumā. Šajā pētījumā Simponi efektivitāti vērtēja līdz 54. nedēļai. Pacienti, kuri līdz 54. nedēļai bija piedalījušies balstterapijas pētījumā, turpināja saņemt zāles pētījuma pagarinājumā, kurā efektivitāti vērtēja līdz 216. nedēļai. Efektivitātes vērtēšana pētījuma pagarinājumā bija balstīta uz izmaiņām kortikosteroīdu lietošanā, ārsta veiktu slimības aktivitātes vispārējo novērtējumu (*Physician's Global Assessment (PGA) of disease activity*) un dzīves kvalitātes uzlabojumu, vērtējot pēc iekaisīgas zarnu slimības aptaujas (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ*).

8. tabula

Galvenie efektivitātes galaiznākumi *PURSUIT - Induction* un *PURSUIT - Maintenance* pētījumā

<i>PURSUIT-Induction</i>			
	Placebo N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253	
Procentuālais pacientu daudzums			
Pacienti ar klīnisku atbildes reakciju 6. nedēļā ^a	30%	51%**	
Pacienti ar klīnisku remisiju 6. nedēļā ^b	6%	18%**	
Pacienti ar dzīstošu gļotādu 6. nedēļā ^c	29%	42%**	
<i>PURSUIT-Maintenance</i>			
	Placebo ^d N = 154	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 100 mg N = 151
Procentuālais pacientu daudzums			
Atbildes reakcijas saglabāšanās (Pacienti ar klīnisku atbildes reakciju līdz 54. nedēļai) ^e	31%	47%*	50%**
Ilgstoša remisija (Pacienti ar klīnisku remisiju gan 30., gan 54. nedēļā) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = pacientu skaits

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

- ^a Definēta kā Mayo punktu skaita samazināšanās, salīdzinot ar sākumstāvokli, par ≥ 30% un ≥ 3 punktiem vienlaikus ar rektālās asiņošanas apakšpunktu skaita samazināšanos par ≥ 1 vai rektālās asiņošanas apakšpunktu skaits 0 vai 1.
- ^b Definēta kā Mayo punktu skaits ≤ 2 bez individuālā apakšpunktu skaita > 1
- ^c Definēta kā 0 vai 1 Mayo punktu skaits endoskopijas apakšpunktu skaitā.
- ^d Tikai Simponi indukcija.
- ^e Pacienti ar ČK slimības aktivitāti tika vērtēti ar daļēju Mayo punktu skaitu ik pēc 4 nedēļām (atbildes reakcijas zudumu apstiprināja endoskopijā). Tāpēc pacients, kuram saglabājās atbildes reakcija, bija pastāvīgas klīniskas atbildes reakcijas stāvoklī katrā izmeklējumā līdz 54. nedēļai.
- ^f Pacients, kas atradies remisijā gan 30., gan 54. nedēļā (bez atbildes reakcijas zuduma pazīmēm kādā brīdī līdz 54. nedēļai), lai sasniegtu ilgstošu remisiju.
- ^g No pacientiem, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 80 kg, pacientu daļa, kuri saņēma 50 mg balstterapiju un kuriem bija ilgstoša klīniska remisija, bija lielāka nekā no pacientiem, kuri saņēma placebo.

Ilgstošu gļotādas sadzīšanu (pacienti, kuriem gļotāda bija sadzījusī gan 30. gan 54. nedēļā) 50 mg grupā (42%, nomināli p < 0,05) un 100 mg grupā (42%, p < 0,005) ar Simpioni ārstētiem pacientiem konstatēja biežāk nekā pacientiem placebo grupā (27%).

No 54% pacientu (247/456), kuri *PURSUIT-Maintenance* pētījuma sākumā vienlaicīgi saņēma kortikosteroīdus, pacientu daļa, kas saglabāja klīnisku atbildes reakciju līdz 54. nedēļai un vienlaikus nesaņēma kortikosteroīdus 54. nedēļā, 50 mg grupā (38%, 30/78) un 100 mg grupā (30%, 25/82) bija lielāka nekā placebo grupā (21%, 18/87). Pacientu daļa, kas bija pārtraukuši kortikosteroīdu lietošanu līdz 54. nedēļai, lielāka bija 50 mg grupā (41%, 32/78) un 100 mg grupā (33%, 27/82) nekā placebo grupā (22%, 19/87). No pacientiem, kuri iesaistījās pētījuma pagarinājumā, kopumā līdz 216. nedēļai saglabājās kortikosteroīdus nelietojošo pacientu īpatsvars.

Pacienti, kuri *PURSUIT - Induction* pētījumā neuzrādīja klīnisku atbildes reakciju 6. nedēļā, saņēma Simponi 100 mg ik pēc 4 nedēļām *PURSUIT-Maintenance* pētījumā. 14 nedēļā 28% no šiem pacientiem uzrādīja atbildi, kas definēta ar daļēju Mayo vērtējumu (samazinājās par ≥ 3 punktiem salīdzinājumā ar indukcijas sākumu). 54. nedēļā klīniskie rezultāti, kas novēroti šiem pacientiem, bija līdzīgi klīniskajiem rezultātiem, par kuriem ziņoja pacienti, kuri 6. nedēļā uzrādīja klīnisku atbildes reakciju.

6. nedēļā Simponi nozīmīgi uzlaboja dzīves kvalitāti, izsakot ar slimībai specifiskā raksturlieluma – IBDQ (aptaujas par iekaisīgu zarnu slimību) – pārmaiņu salīdzinājumā ar sākumstāvokli. Pacientiem, kuri saņēma Simponi balstterapiju, dzīves kvalitātes uzlabošanās, izsakot ar IBDQ, saglabājās līdz 54. nedēļai.

Aptuveni 63% pacientu, kas pētījuma pagarinājuma sākumā (56. nedēļa) saņēma Simponi, turpināja saņemt šīs zāles līdz pat pētījuma beigām (pēdējā golimumaba lietošanas reize 212. nedēļā).

Imunogēnitāte

III fāzes pētījumos *RA*, *PsA* un *AS* 5% (105/2062) ar golimumabu ārstēto pacientu golimumaba antivielas tika konstatētas arī 52. nedēļā un testējot gandrīz visas antivielas *in vitro* bija neitralizējošas. Līdzīga sastopamība tika pierādīta visu reimatoloģisko indikāciju gadījumos. Pēc ārstēšanas, tās laikā vienlaikus lietojot MTX, golimumaba antivielas bija mazākai pacientu daļai nekā starp pacientiem, kuri golimumabu saņēma bez MTX (attiecīgi aptuveni 3% [41/1235] pret 8% [64/827]).

Nr-aksiālā SpA gadījumā antivielas pret golimumabu līdz 52. nedēļai atklāja 7% (14/193) ar golimumabu ārstēto pacientu.

Līdz čūlainā kolīta II un III fāzes pētījumu 54. nedēļai golimumaba antivielas tika atklātas 3% (26 no 946) ar golimumabu ārstēto pacientu. 69% (21 no 31) pacientu, kas bija pozitīvi attiecībā uz antivielām, neitralizējošās antivielas tika atklātas *in vitro*. Pēc vienlaicīgas ārstēšanas ar imūnmodulatoriem (azatioprīnu, 6-merkaptopurīnu un MTX), golimumaba antivielas bija mazākai pacientu daļai nekā starp pacientiem, kuri golimumabu saņēma bez imūnmodulatoriem (attiecīgi 1%

jeb 4 no 308 pret 3% jeb 22 no 638 pacientiem). No pacientiem, kuri turpināja dalību pētījuma pagarinājumā un no kuriem bija iegūti novērtējami paraugi līdz 228. nedēļai, antivielas pret golimumabu konstatēja 4% (23/604) ar golimumabu ārstēto pacientu. Astoņdesmit diviem procentiem (18/22) pacientu ar pozitīvu antivielu atradi bija neitralizējošas antivielas *in vitro*.

Antivielu klātbūtne pret golimumabu var palielināt reakciju risku injekcijas vietā, tomēr neliels pacientu skaits, kuriem bija antivielas pret golimumabu, neļauj izdarīt noteiktus secinājumus par sakarību starp antivielām pret golimumabu un klīnisko efektivitāti vai drošības pasākumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tā kā imunogenitātes noteikšana ir specifiska produktam un noteikšanas metodei, antivielu rašanās biežuma salīdzinājums ar citu produktu imunogenitāti nav adekvāts.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt Simponi pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās čūlainā kolīta gadījumos (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas golimumaba subkutānas ievadīšanas veseliem cilvēkiem vai pacientiem ar RA vidējais laiks (T_{max}) līdz maksimālas koncentrācijas serumā sasniegšanai bija no 2 līdz 6 dienām. Pēc subkutānas 50 mg golimumaba ievadīšanas veseliem cilvēkiem vidējā \pm standartnovirze maksimālā koncentrācija serumā (C_{max}) bija $3,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g/ml}$.

Pēc vienas 100 mg subkutānas injekcijas golimumaba uzsūkšanās no augšdelma, vēdera un augšstilba bija līdzīga, un vidējā absolūtā biopieejamība bija 51%. Tā kā golimumabam pēc subkutānas ievadīšanas piemīt aptuveni devai proporcionāla FK, sagaidāms, ka golimumaba 50 mg un 200 mg devu biopieejamība būs līdzīga.

Sadalījums

Pēc vienreizējas golimumaba intravenozas ievadīšanas vidējais izkliedes tilpums bija 115 ± 19 ml/kg.

Eliminācija

Tika aplēsts, ka golimumaba sistēmiskais klīrenss bija $6,9 \pm 2,0$ ml/dienā/kg. Terminālais eliminācijas pusperiods veseliem cilvēkiem bija aptuveni 12 ± 3 dienas, un līdzīgas vērtības tika novērotas pacientiem ar RA, PsA, AS vai ČK.

Ik pēc 4 nedēļām pacientiem ar RA, PsA vai AS subkutāni ievadot 50 mg golimumaba, koncentrācija serumā sasniedza līdzsvara stāvokli 12. nedēļā. Lietojot vienlaikus ar MTX, terapija ar 50 mg subkutāni ik pēc 4 nedēļām radīja šādu vidējo (\pm standartnovirze) līdzsvara koncentrāciju serumā pirms nākamās devas ievadīšanas: RA slimniekiem ar aktīvu RA, neraugoties uz MTX terapiju, $0,6 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$, pacientiem ar aktīvu PsA – aptuveni $0,5 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ un pacientiem ar AS – aptuveni $0,8 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$. Pēc subkutānas 50 mg golimumaba ievadīšanas vienu reizi 4 nedēļās vidējā golimumaba līdzsvara koncentrācija serumā pirms nākamās devas ievadīšanas pacientiem ar nr-aksiālo SpA bija līdzīga tai, kas novērota pacientiem ar AS.

Pacientiem ar RA, PsA vai AS, kuri vienlaikus nelietoja MTX, golimumaba līdzsvara koncentrācija pirms nākamās devas ievadīšanas bija par aptuveni 30% mazāka nekā pacientiem, kuri golimumabu lietoja vienlaicīgi ar MTX. Ierobežotam skaitam RA slimnieku, kas ārstēti, 6 mēnešus subkutāni ievadot golimumabu, vienlaicīga MTX lietošana samazināja golimumaba šķietamo klīrensu par aptuveni 36%. Tomēr populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka vienlaikus NPL, perorālo kortikosteroīdu vai sulfasalazīna lietošana golimumaba šķietamo klīrensu neietekmēja.

Pēc 200 mg un 100 mg golimumaba indukcijas devām attiecīgi 0. un 2. nedēļā un 50 mg vai 100 mg golimumaba balstdevām subkutāni pēc tam ik pēc 4 nedēļām pacientiem ar ČK, golimumaba koncentrācija serumā sasniedza līdzsvara stāvokli aptuveni 14 nedēļas pēc terapijas sākuma. Ārstēšana ar 50 mg vai 100 mg golimumaba subkutāni ik pēc 4 nedēļām balstterapijas periodā izraisīja aptuveni attiecīgi $0,9 \pm 0,5$ µg/ml un $1,8 \pm 1,1$ µg/ml vidējo līdzsvara stāvokļa minimālo koncentrāciju serumā.

ČK slimniekiem, kuri tika ārstēti ar 50 mg vai 100 mg golimumaba subkutāni ik pēc 4 nedēļām, vienlaicīgai imūnmodulatoru lietošanai nebija nozīmīgas ietekmes uz minimālo golimumaba līmeni līdzsvara stāvoklī.

Pacientiem, kuriem radās antivielas pret golimumabu, kopumā bija maza golimumaba līdzsvara koncentrācija serumā pirms nākamās devas ievadīšanas (skatīt 5.1 apakšpunktā).

Linearitāte

Pēc vienas pacientiem ar RA intravenozi ievadītas devas golimumabam devu intervālā no 0,1 līdz 10,0 mg/kg bija aptuveni devai proporcionāla farmakokinētika. Pēc vienas s.c. devas veselām pētāmām personām devai aptuveni proporcionālu farmakokinētiku konstatēja arī devu robežās no 50 mg līdz 400 mg.

Ķermeņa masas ietekme uz farmakokinētiku

Konstatēta lielāka šķietamā golimumaba klīrensa tendence līdz ar ķermeņa masas palielināšanos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Nav veikti pētījumi par golimumaba ietekmi uz mutagenitāti, dzīvnieku auglības pētījumi un ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumi.

Auglības un vispārējo reproduktīvo funkciju pētījumos ar pelēm, izmantojot analogisku antivielu, kas selektīvi nomāc peles TNF α funkcionālo aktivitāti, mazinājās to peļu skaits, kam iestājās grūsnība. Nav zināms, vai šo parādību izraisa ietekme uz tēviņiem un/vai mātītēm. Attīstības toksicitātes pētījumā ar pelēm pēc šādas analogiskās antivielas ievadīšanas un *Macaca fascicularis* pēc golimumaba ievadīšanas netika iegūti pierādījumi par toksisku ietekmi uz mātīti, embriotoksicitāti vai teratogenitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Sorbīts (E 420)
Histidīns
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Pildspalvveida pilnšļirci vai pilnšļirci uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Simponi drīkst uzglabāt temperatūrā līdz 25°C vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu, kas norādīts uz kartona. Jaunais derīguma termiņš jāuzraksta uz kartona iepakojuma (līdz 30 dienām pēc izņemšanas no ledusskapja).

Simponi nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī pēc tam, kad tas uzglabāts istabas temperatūrā. Ja Simponi uzglabāts istabas temperatūrā ilgāk par 30 dienām, tas jāiznīcina.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Simponi 100 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

1 ml šķīduma pildspalvveida pilnšļircē, ko veido šļirce (1. tipa stikls) ar piestiprinātu adatu (nerūsējošs tērauds) un adatas aizsargapvalku (lateksu saturoša gumija). Simponi ir pieejams iepakojumā, kas satur 1 pildspalvveida pilnšļirci, un multipakās, kas satur 3 (3 iepakojumi pa 1) pildspalvveida pilnšļircēs.

Simponi 100 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

1 ml šķīduma pilnšļircē (1. tipa stikls) ar piestiprinātu adatu (nerūsējošs tērauds) un adatas aizsargapvalku (lateksu saturoša gumija). Simponi ir pieejams iepakojumā, kas satur 1 pilnšļirci, un multipakās, kas satur 3 (3 iepakojumi pa 1) pilnšļircēs.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Simponi tiek izplatīts vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļircē, ko sauc par *SmartJect*, vai vienreizējās lietošanas pilnšļircē. Katram iepakojumam pievienota lietošanas instrukcija, kurā pilnīgi aprakstīta pildspalvveida pilnšļirces vai šļirces lietošana. Pēc pildspalvveida pilnšļirces vai pilnšļirces izņemšanas no ledusskapja tai jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai, pagaidot 30 minūtes pirms Simponi ievadīšanas. Pildspalvveida pilnšļirci vai šļirci nedrīkst sakratīt.

Šķīdums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens un var saturēt nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu. Šādi izskatās daudzi proteīnus saturoši šķīdumi. Simponi nedrīkst lietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.

Vispusīgi norādījumi par Simponi sagatavošanu lietošanai un ievadīšanu ar pildspalvveida pilnšļirci vai pilnšļirci sniegti lietošanas instrukcijā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/546/005 1 pildspalvveida pilnšļirce

EU/1/09/546/006 3 pildspalvveida pilnšļirces

EU/1/09/546/007 1 pilnšļirce

EU/1/09/546/008 3 pilnšļirces

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009.gada 1.oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 19. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOGISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Nīderlande

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Īrija

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Nīderlande

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Izglītojošā programma ietver Pacienta atgādinājuma kartīti, kas jāizsniedz pacientam. Kartīte paredzēta gan kā atgādinājums reģistrēt konkrētu pārbaūžu datumus un iznākumus, gan kā palīglīdzeklis specifiskas informācijas apmaiņai starp pacientu un viņu ārstējošo(-iem) veselības aprūpes speciālistu(-iem) par notiekošo ārstēšanu ar šīm zālēm.

Pacienta atgādinājuma kartītē jāiekļauj šādi svarīgākie vēstījumi:

- atgādinājums pacientiem, ka Pacienta atgādinājuma kartīte ir jāparāda visiem ārstēšanā iesaistītajiem VAS, tostarp neatliekamajos gadījumos, un vēstījums VAS, ka pacients lieto Simponi;
- norāde, ka jāreģistrē tirdzniecības nosaukums un sērijas numurs;
- norāde, ka jāreģistrē TB sijājošās izmeklēšanas veids, datums un rezultāts;
- ka ārstēšana ar Simponi var palielināt smagas infekcijas, oportūnistisku infekciju, tuberkulozes, B hepatīta reaktivācijas risku un infekcijas risku pēc vakcinācijas zīdaiņiem, kuri *in utero* bija pakļauti golimumaba iedarbībai, un kādos gadījumos meklējama VAS palīdzība;
- zāļu parakstītāja kontaktinformācija

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

BĒRNIEM LIETOJAMAS PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCES KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Simponi 45 mg/0,45 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē

golimumab

Lietošanai bērniem ar ķermeņa masu < 40 kg

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena 0,45 ml pildspalvveida pilnšīrcē satur 45 mg golimumaba

1 ml satur 100 mg golimumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sorbīts (E420), histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē (VarioJect)

1 pildspalvveida pilnšīrcē

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nekratīt

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Adatas aizsargvāciņš satur lateksa gumiju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

Pirms lietošanas pildspalvveida pilnšīrci paturiet ārpus iepakojuma istabas temperatūrā 30 minūtes.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

EXP, ja uzglabāts istabas temperatūrā _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/546/009

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Simponi 45 mg/0,45 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTES IEKŠPUSE

Pirms Jūs uzsākat lietot Simponi:

- Lūdzu, izlasiet pievienoto lietošanas instrukciju
- Nedrīkst zāles sakratīt
- Pārbaudiet zāļu derīguma termiņu un drošības slēgu
- Uzgaidiet 30 minūtes, lai zāles sasniedz istabas temperatūru.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
BĒRNIEM LIETOJAMĀS PILDSPALVVEIDA PILNŠLIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Simponi 45 mg/0,45 ml injekcija
golimumab
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,45 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Simponi 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
golimumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena 0,5 ml pildspalvveida pilnšīrce satur 50 mg golimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sorbīts (E420), histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē (SmartJect)
1 pildspalvveida pilnšīrce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nekratīt
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ -VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Adatas aizsargvāciņš satur lateksa gumiju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.
Pirms lietošanas pildspalvveida pilnšīrci paturiet ārpus iepakojuma istabas temperatūrā 30 minūtes.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
EXP, ja uzglabāts istabas temperatūrā _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/546/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Simponi 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPPOSMA KASTĪTE 1 PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCEI / VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA SASTĀVDAĻA (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Simponi 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
golimumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena 0,5 ml pildspalvveida pilnšļirce satur 50 mg golimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sorbīts (E420), histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (SmartJect)

1 pildspalvveida pilnšļirce

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nav pārdodama atsevišķi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nekratīt

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Adatas aizsargvāciņš satur lateksa gumiju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

Pirms lietošanas pildspalvveida pilnšļirci paturiet ārpus iepakojuma istabas temperatūrā 30 minūtes.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

EXP, ja uzglabāts istabas temperatūrā _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/546/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Simponi 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA KASTĪTE, KAS SASTĀV NO 3 IEPAKOJUMIEM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Simponi 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
golimumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena 0,5 ml pildspalvveida pilnšļircē satur 50 mg golimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sorbīts (E420), histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (SmartJect)
Vairāku kastīšu iepakojums: 3 (3 iepakojumi pa 1) pildspalvveida pilnšļircēs

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nekratīt
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Adatas aizsargvāciņš satur lateksa gumiju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.
Pirms lietošanas pildspalvveida pilnšļirci paturiet ārpus iepakojuma istabas temperatūrā 30 minūtes.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/546/002 (3 iepakojumi. Katrs satur 1 pildspalvveida pilnšļirci)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Simponi 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTES IEKŠPUSE

Pirms Jūs uzsākat lietot Simponi:

- Lūdzu, izlasiet pievienoto lietošanas instrukciju
- Nedrīkst zāles sakratīt
- Pārbaudiet zāļu derīguma termiņu un drošības slēgu
- Uzgaidiet 30 minūtes, lai zāles sasniedz istabas temperatūru.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ETIĶETE PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCEI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Simponi 50 mg šķīdums injekcijām
golimumab
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE PILNŠĪRCEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Simponi 50 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē
golimumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena 0,5 ml pilnšīrce satur 50 mg golimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sorbīts (E420), histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšīrcē
1 pilnšīrce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nekratīt
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Adatas aizsargvāciņš satur lateksa gumiju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.
Pirms lietošanas pilnšīrci paturiet ārpus iepakojuma istabas temperatūrā 30 minūtes.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
EXP, ja uzglabāts istabas temperatūrā _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/546/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Simponi 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPPOSMA KASTĪTE 1 PILNŠĪRCEI / VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA SASTĀVDAĻA (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Simponi 50 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē
golimumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena 0,5 ml pilnšīrce satur 50 mg golimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sorbīts (E420), histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, ūdens
injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšīrcē

1 pilnšīrce

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nav pārdodama atsevišķi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nekratīt

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Adatas aizsargvāciņš satur lateksa gumiju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

Pirms lietošanas pilnšīrci paturiet ārpus iepakojuma istabas temperatūrā 30 minūtes.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

EXP, ja uzglabāts istabas temperatūrā _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/546/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Simponi 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA KASTĪTE, KAS SASTĀV NO 3 IEPAKOJUMIEM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Simponi 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
golimumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena 0,5 ml pilnšļirce satur 50 mg golimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sorbīts (E420), histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē

Vairāku kastīšu iepakojums: 3 (3 iepakojumi pa 1) pilnšļirces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nekratīt

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Adatas aizsargvāciņš satur lateksa gumiju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

Pirms lietošanas pilnšļirci paturiet ārpus iepakojuma istabas temperatūrā 30 minūtes.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī
Nesasaldēt
Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/546/004 (3 iepakojumi. Katrs satur 1 pilnšļirci)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Simponi 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTES IEKŠPUSE

Pirms Jūs uzsākat lietot Simponi:

- Lūdzu, izlasiet pievienoto lietošanas instrukciju
- Nedrīkst zāles sakraīt
- Pārbaudiet zāļu derīguma termiņu un drošības slēgu
- Uzgaidiet 30 minūtes, lai zāles sasniedz istabas temperatūru.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ETIĶETE PILNŠĻIRCEI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Simponi 50 mg injekcija
golimumab
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Simponi 100 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
golimumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 1 ml pildspalvveida pilnšļirce satur 100 mg golimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sorbīts (E420), histidīns, histidīna hidrochlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (SmartJect)
1 pildspalvveida pilnšļirce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nekratīt
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ -VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Adatas aizsargvāciņš satur lateksa gumiju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.
Pirms lietošanas pildspalvveida pilnšļirci paturiet ārpus iepakojuma istabas temperatūrā 30 minūtes.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
EXP, ja uzglabāts istabas temperatūrā _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/546/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Simponi 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPPOSMA KASTĪTE 1 PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCEI / VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA SASTĀVDAĻA (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Simponi 100 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē golimumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 1 ml pildspalvveida pilnšīrce satur 100 mg golimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sorbīts (E420), histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē (SmartJect)

1 pildspalvveida pilnšīrce

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nav pārdodama atsevišķi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nekratīt

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Adatas aizsargvāciņš satur lateksa gumiju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

Pirms lietošanas pildspalvveida pilnšīrci paturiet ārpus iepakojuma istabas temperatūrā 30 minūtes.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

EXP, ja uzglabāts istabas temperatūrā _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/546/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Simponi 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS, KAS SASTĀV NO 3 IEPAKOJUMIEM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Simponi 100 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
golimumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 1 ml pildspalvveida pilnšļircē satur 100 mg golimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sorbīts (E420), histidīns, histidīna hidrochlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, ūdens
injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (SmartJect)
Vairāku kastīšu iepakojums: 3 (3 iepakojumi pa 1) pildspalvveida pilnšļircēs

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nekratīt
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Adatas aizsargvāciņš satur lateksa gumiju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.
Pirms lietošanas pildspalvveida pilnšļirci paturiet ārpus iepakojuma istabas temperatūrā 30 minūtes.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/546/006 (3 iepakojumi. Katrs satur 1 pildspalvveida pilnšļirci)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Simponi 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTES IEKŠPUSE

Pirms Jūs uzsākat lietot Simponi:

- Lūdzu, izlasiet pievienoto lietošanas instrukciju
- Nedrīkst zāles sakratīt
- Pārbaudiet zāļu derīguma termiņu un drošības slēgu
- Uzgaidiet 30 minūtes, lai zāles sasniedz istabas temperatūru.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ETIĶETE PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCEI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Simponi 100 mg šķīdums injekcijām
golimumab
s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE PILNŠĪRCEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Simponi 100 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē
golimumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 1 ml pilnšīrce satur 100 mg golimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sorbīts (E420), histidīns, histidīna hidrochlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšīrcē
1 pilnšīrce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nekratīt
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Adatas aizsargvāciņš satur lateksa gumiju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.
Pirms lietošanas pilnšīrci paturiet ārpus iepakojuma istabas temperatūrā 30 minūtes.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
EXP, ja uzglabāts istabas temperatūrā _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/546/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Simponi 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPPOSMA KASTĪTE 1 PILNŠĪRCEI / VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA SASTĀVDAĻA (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Simponi 100 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē
golimumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 1 ml pilnšīrce satur 100 mg golimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sorbīts (E420), histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, ūdens
injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšīrcē

1 pilnšīrce

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nav pārdodama atsevišķi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nekratīt

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Adatas aizsargvāciņš satur lateksa gumiju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

Pirms lietošanas pilnšīrci paturiet ārpus iepakojuma istabas temperatūrā 30 minūtes.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

EXP, ja uzglabāts istabas temperatūrā _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/546/008

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Simponi 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMS, KAS SASTĀV NO 3 IEPAKOJUMIEM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Simponi 100 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē
golimumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 1 ml pilnšīrce satur 100 mg golimumaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sorbīts (E420), histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšīrcē

Vairāku kastīšu iepakojums: 3 (3 iepakojumi pa 1) pilnšīrces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nekratīt

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Adatas aizsargvāciņš satur lateksa gumiju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

Pirms lietošanas pilnšīrcei paturiet ārpus iepakojuma istabas temperatūrā 30 minūtes.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī
Nesasaldēt
Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/546/008 (3 iepakojumi. Katrs satur 1 pilnšļirci)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Simponi 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTES IEKŠPUSE

Pirms Jūs uzsākat lietot Simponi:

- Lūdzu, izlasiet pievienoto lietošanas instrukciju
- Nedrīkst zāles sakratīt
- Pārbaudiet zāļu derīguma termiņu un drošības slēgu
- Uzgaidiet 30 minūtes, lai zāles sasniedz istabas temperatūru.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ETIĶETE PILNŠĻIRCEI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Simponi 100 mg injekcija
golimumab
s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

Simponi Pacienta atgādinājuma kartīte

Šī Pacienta atgādinājuma kartīte satur svarīgu drošuma informāciju, kas Jums jāzina pirms Simponi terapijas un tās laikā.

Parādiet šo kartīti visiem ārstiem, kas iesaistīti Jūsu ārstēšanā.

1. Infekcijas

Simponi lietošanas laikā Jums daudz vieglāk var rasties infekcijas slimības. Infekcijas slimības var progresēt daudz ātrāk un būt daudz smagākas. Bez tam no jauna var rasties dažas infekcijas, kas Jums jau bijušas.

1.1 Pirms Simponi terapijas sākšanas

- Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir infekcija. Jūs nedrīkst ārstēt ar Simponi, ja Jums ir tuberkuloze (TB) vai kāda cita smaga infekcija.
- Jums jāveic tuberkulozes izmeklējumi. Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, vai Jums jebkad ir bijusi tuberkuloze un vai esat bijis ciešā saskarē ar kādu, kuram bijusi tuberkuloze. Palūdziet savu ārstu zemāk pierakstīt pēdējā tuberkulozes izmeklējuma veidu un datumu:
Izmeklējums _____ Izmeklējums _____
Datums _____ Datums _____
Rezultāts _____ Rezultāts _____
- Pastāstiet savam ārstam, ja zināt vai Jums ir aizdomas, ka esat B hepatīta vīrusa nēsātājs.

1.2 Simponi terapijas un pēcterapijas laikā

- Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja rodas infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, nogurums, (pastāvīgs) klepus, elpas trūkums vai gripai līdzīgi simptomi, novājēšana, svīšana naktī, caureja, brūces, zobu kaites un dedzināšanas sajūta urinēšanas laikā.

2. Grūtniecība un vakcinēšana

Ja saņēmat Simponi, kad bijāt grūtniece, svarīgi par to informēt bērna ārstu pirms Jūsu bērns saņem jebkādu vakcīnu. Jūsu bērns nedrīkst saņemt 'dzīvu vakcīnu', piemēram, BCG (lieto tuberkulozes profilaksei) 6 mēnešus pēc Jūsu pēdējās Simponi ievadīšanas grūtniecības laikā.

3. Simponi ievadīšanas datumi

1. zāļu ievadīšana: _____

Nākamās ievadīšanas reizes: _____

Ir svarīgi, ka Jūs un ārsts reģistrējat zāļu nosaukumu un sērijas numuru.

4. Cita informācija

Pacienta vārds, uzvārds: _____

Ārsta vārds, uzvārds: _____

Ārsta tālrunis: _____

- Lūdzu, parliecinieties, ka visu veselības aprūpes speciālistu apmeklējuma laikā esat paņēmis līdzi arī visu citu Jūsu lietoto zāļu sarakstu.
- Saglabājiet šo kartīti 6 mēnešus pēc pēdējās Simponi ievadīšanas reizes, jo nevēlamas blakusparādības var rasties vēl ilgi pēc pēdējās Simponi devas ievadīšanas reizes.

- Pirms šo zāļu lietošanas rūpīgi izlasiet Simponi lietošanas instrukciju.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Simponi 45 mg/0,45 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Lietošanai bērniem ar ķermeņa masu mazāku par 40 kg

golimumab

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Ārsts Jums izsniegs arī Pacienta atgādinājuma kartīti, kurā ir svarīga drošuma informācija, kas Jums jāzina pirms Simponi lietošanas sākšanas un tās laikā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Simponi un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Simponi lietošanas
3. Kā lietot Simponi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Simponi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Simponi un kādam nolūkam tās lieto

Simponi satur aktīvo vielu, ko sauc par golimumabu.

Simponi pieder pie zālēm, ko sauc par 'TNF blokatoriem'. **Bērniem** vecumā no 2 gadiem to lieto poliartikulāra juvenila idiopātiska artrīta ārstēšanai.

Simponi darbojas, pārtraucot proteīna, ko sauc par 'audzēju nekrozes faktoru alfa' (TNF- α), darbību. Šis proteīns organismā iesaistīts iekaisuma norisēs, un tā bloķēšana var mazināt iekaisumu.

Poliartikulārais juvenilais idiopātiskais artrīts

Poliartikulārais juvenilais idiopātiskais artrīts ir iekaisīga slimība, kas izraisa bērniem locītavu sāpes un pietūkumu. Ja Jums ir poliartikulārais juvenilais idiopātiskais artrīts, ārstēšanas sākumā tiks nozīmētas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, tad tiks nozīmēta Simponi kombinācijā ar metotreksātu, lai ārstētu šo slimību.

2. Kas Jums jāzina pirms Simponi lietošanas

Nelietojiet Simponi šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret golimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir tuberkuloze (TB) vai kāda cita smaga infekcijas slimība.
- Ja Jums ir mērena vai smaga sirds mazspēja.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, pirms Simponi lietošanas pārrunājiet to ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Simponi lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Infekcijas

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums jau ir vai Simponi lietošanas laikā, vai pēc tā lietošanas rodas infekcijas simptomi. Infekcijas simptomi ir drudzis, klepus, elpas trūkums, gripai līdzīgi simptomi, caureja, brūces, zobu kaites vai dedzināšanas sajūta urinējot.

- Simponi lietošanas laikā infekcijas Jums var rasties daudz vieglāk.
- Infekcijas slimības var progresēt daudz ātrāk un būt daudz smagākas. Bez tam no jauna var rasties kādas Jums jau bijušas infekcijas slimības.

Tuberkuloze (TB)

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas tuberkulozes simptomi.

Tuberkulozes simptomi ir pastāvīgs klepus, novājēšana, nogurums, drudzis vai svīšana naktī.

- Pacientiem, kuri ārstēti ar Simponi, ziņots par tuberkulozes gadījumiem, retos gadījumos pat pacientiem, kuri tika ārstēti ar zālēm pret tuberkulozi. Ārsts veiks izmeklējumus, lai noskaidrotu, vai Jums nav tuberkulozes. Šos izmeklējumus ārsts atzīmēs Jūsu Pacienta atgādinājuma kartītē.
- Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai esat nonācis ciešā saskarē ar kādu, kuram ir vai ir bijusi tuberkuloze.
- Ja ārsts uzskatīs, ka ir tuberkulozes risks, pirms Simponi terapijas sākšanas Jūs varat tikt ārstēti ar zālēm pret tuberkulozi.

B hepatīta vīruss (HBV)

- Ja esat B hepatīta vīrusa nēsātājs vai ja Jums agrāk bijusi B hepatīta vīrusa infekcija, pirms Simponi ievadīšanas pastāstiet par to savam ārstam.
- Ja Jums šķiet, ka varat būt pakļauts B hepatīta vīrusa infekcijas iegūšanas riskam, pastāstiet par to savam ārstam.
- Jūsu ārstam jāveic Jūsu pārbaude attiecībā uz B hepatīta vīrusa infekciju.
- Ārstēšana ar TNF blokatoriem, piemēram, Simponi, pacientiem, kas ir B hepatīta vīrusa nēsātāji, var izraisīt šī vīrusa reaktivizēšanos, kas dažos gadījumos var būt bīstami dzīvībai.

Invazīvas sēnīšinfekcijas

Ja esat dzīvojis vai ceļojis apvidos, kur bieži sastopamas specifisku sēnīšu veidu izraisītas infekcijas, kas var skart plaušas vai citas ķermeņa daļas (sauc par histoplazmozi, kokcidioidomikozi vai blastomikozi), nekavējoties pastāstiet par to ārstam. Vaicājiet savam ārstam, ja nezināt, vai šīs sēnīšinfekcijas ir bieži sastopamas apvidū, kurā dzīvojāt vai ceļojāt.

Vēzis un limfoma

Pirms Simponi lietošanas sākšanas pastāstiet ārstam, ja Jums kādreiz ir noteikta limfomas (viena veida asins vēža) vai kāda cita veida vēža diagnoze.

- Simponi vai cita TNF blokatora lietošanas laikā Jums var palielināties limfomas vai cita veida vēža rašanās risks.
- Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu un citām iekaisuma slimībām, kuriem slimība ir bijusi ilga, limfomas rašanās risks var būt lielāks par vidējo risku.
- Starp bērnu un pusaudžu vecuma pacientiem, kuri lietoja TNF blokatorus, ir bijuši vēža gadījumi, tostarp arī neparastas vēža formas, kuru rezultātā dažkārt iestājās nāve.
- Retos gadījumos pacientiem pēc citu TNF blokatoru lietošanas atklāta specifiska un smaga limfoma, ko sauc par hepatosplēnisko T šūnu limfomu. Vairums šo pacientu bija pusaudži un jauni pieauguši vīrieši. Šis vēža paveids parasti izraisīja nāvi. Gandrīz visi šie pacienti bija saņēmuši arī zāles, ko sauc par azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu. Pasakiet ārstam, ja kopā ar Simponi lietojat arī azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu.
- Pacientiem ar pastāvīgu astmu, hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), kā arī kaislīgiem smēķētājiem Simponi terapijas gadījumā var būt palielināts vēža risks. Ja Jums ir smaga pastāvīga astma, HOPS vai esat kaislīgs smēķētājs, Jums ir jāapspriež ar savu ārstu, vai ārstēšana ar TNF blokatoru Jums ir piemērota.

- Dažiem pacientiem, kurus ārstēja ar golimumabu, attīstījās noteikti ādas vēža veidi. Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas jebkādas ādas izskata vai augšanas izmaiņas.

Sirds mazspēja

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums rodas jauni vai pasliktinās jau esoši sirds mazspējas simptomi. Sirds mazspējas simptomi var būt elpas trūkums vai kāju pietūkšana.

- TNF blokatoru, ieskaitot Simponi, lietošanas laikā ziņots par sastrēguma sirds mazspējas rašanos vai stāvokļa pasliktināšanos. Dažos gadījumos pacients nomira.
- Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un tiek ārstēts ar Simponi, ārstam Jūs rūpīgi jānovēro.

Nervu sistēmas slimība

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums kādreiz noteikta demielinizējošas slimības, piemēram, multiplās sklerozes, diagnoze, vai rodas tās simptomi. Simptomi var būt redzes pārmaiņas, roku vai kāju vājums vai tirpšana, vai nejutīgums kādā organisma daļā. Ārsts lems, vai varēsiet lietot Simponi.

Ķirurģiskas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras

- Pastāstiet ārstam, ja paredzēts veikt kādas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras.
- Pastāstiet ķirurgam vai zobārstam, kas veic procedūru, ka tiek ārstēts ar Simponi, parādot viņiem savu Pacienta atgādinājuma kartīti.

Autoimūna slimība

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas vilkēdes simptomi. Simptomi var būt pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu sāpes un nogurums.

- Retos gadījumos cilvēkiem, kas ārstēti ar TNF blokatoriem, radusies vilkēde.

Asins slimība

Dažiem pacientiem organisms var neizstrādāt pietiekami daudz asins šūnu, kas palīdz cīnīties ar infekcijām vai kas aptur asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nemazinās, ļoti viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai izskatāties ļoti bāls, nekavējoties zvaniet savam ārstam. Ārsts var nolemt pārtraukt ārstēšanu.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, pirms Simponi lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Vakcinēšanās

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir veikta vakcīnas ievadīšana vai tā ir paredzēta.

- Simponi lietošanas laikā Jums nedrīkst ievadīt noteiktas (dzīvas) vakcīnas.
- Dažas vakcīnas var izraisīt infekcijas. Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi Simponi, Jūsu bērns aptuveni sešus mēnešus pēc tam, kad Jūs grūtniecības laikā būsit saņēmusi pēdējo devu, var būt pakļauts lielākam šādu infekciju riskam. Ir svarīgi informēt bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par to, ka esat saņēmusi vai saņemat Simponi, lai viņi var lemt, kad Jūsu bērnam nepieciešama kāda vakcīna.

Konsultējieties ar sava bērna ārstu par bērna vakcināciju. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Simponi, ja tas ir iespējams, ieteicams veikt visu nepieciešamu imunizācijas kursu.

Terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Pastāstiet ārstam, ja nesat saņēmis vai tiek plānota ārstēšana ar terapeitiskiem infekcijas izraisītājiem (piemēram, BCG instalācija urīnpūslī vēža terapijai).

Alerģiskas reakcijas

Ja pēc ārstēšanas ar Simponi Jums rodas alerģiskas reakcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam. Alerģiskas reakcijas simptomi var būt, piemēram, sejas, lūpu, mēles vai rīkles tūska, kas var izraisīt apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu, kā arī izsitumi, nātrene, plaukstu, pēdu vai potīšu pietūkums.

- Dažas no šīm reakcijām var būt smagas vai — retos gadījumos — dzīvībai bīstamas.

- Dažas no šīm reakcijām ir radušās pēc pirmās Simponi lietošanas reizes.

Bērni

Simponi nav ieteicams lietot bērniem ar poliartikulāro juvenilo idiopātisko artrītu, kas ir jaunāki par 2 gadiem, jo tas nav pētīts šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Simponi

- Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot jebkādas citas zāles, kuras lieto poliartikulārā juvenilā idiopātiskā artrīta ārstēšanā.
- Jūs nedrīkstat lietot Simponi vienlaikus ar zālēm, kas satur aktīvās vielas anakinru vai abataceptu. Šīs zāles lieto reimatisku slimību ārstēšanai.
- Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas citas zāles, kas ietekmē Jūsu imūnsistēmu.
- Simponi lietošanas laikā Jūs nedrīkstat saņemt noteiktas (dzīvās) vakcīnas.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, pirms Simponi lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pirms Simponi lietošanas pārrunājiet ar savu ārstu, ja:

- Simponi lietošanas laikā Jums ir iestājusies grūtniecība vai to plānojat. Informācija par šo zāļu ietekmi uz grūtniecēm ir ierobežota. Ja tiek ārstēta ar Simponi, Jums ārstēšanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās Simponi injekcijas jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, izmantojot adekvātu pretapaugļošanās metodi. Grūtniecības laikā Simponi drīkst lietot tikai tad, ja tas Jums ir absolūti nepieciešams;
- barošanu ar krūti drīkst sākt, ja pēdējā Simponi deva ievadīta vismaz pirms 6 mēnešiem. Bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc, ja Jums plānota Simponi lietošana;
- ja grūtniecības laikā esat saņēmusi Simponi, Jūsu bērnam ir iespējams lielākas infekcijas risks. Pirms tam, kad Jūsu bērns saņem jebkuru vakcīnu, ir svarīgi informēt bērna ārstus vai citus veselības aprūpes speciālistus, ka esat saņēmusi vai saņemat Simponi (sīkāku informāciju skatīt apakšpunktā par vakcināciju).

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Simponi minimāli ietekmē Jūsu spēju vadīt velosipēdu vai citu transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Tomēr pēc Simponi lietošanas var rasties reibonis. Ja radies reibonis, Jūs nedrīkstat vadīt velosipēdu vai citus transportlīdzekļus un izmantot instrumentus vai mehānismus.

Simponi satur lateksu un sorbītu

Jūtība pret lateksu

Viena pildspalvveida pilnšļirces sastāvdaļa, adatas aizsargapvalks, satur lateksu. Tā kā latekss var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas, pirms Simponi lietošanas informējiet ārstu, ja Jums vai Jūsu aprūpētājam ir alerģija pret lateksu.

Sorbīta nepanesība

Katrā šo zāļu pildspalvveida pilnšļircē ir 18,45 mg sorbīta (E 420). Katri 0,05 ml šo zāļu satur 2,05 mg sorbīta (E420).

3. Kā lietot Simponi

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz Simponi tiek ievadīts

Poliartikulārs juvenils idiopātisks artrīts bērniem no 2 gadu vecuma:

- Bērni, kuru ķermeņa masa ir *mazāka par 40 kg*:
Ieteicamā Simponi deva bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, ir atkarīga no bērna ķermeņa masas un auguma garuma. Jūsu ārsts pateiks, kāda ir pareizā deva, kāda Jums jālieto. Šī deva jālieto vienreiz mēnesī, katru mēnesi vienā un tajā pašā datumā.
- Bērni, kuru ķermeņa masa ir *vismaz 40 kg*:
Bērniem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg, ir pieejama pildspalvveida pilnšļirce vai pilnšļirce ar fiksētu 50 mg devu. Par 50 mg lietošanu, skatīt Simponi 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē vai šķīdums injekcijām pilnšļircē lietošanas instrukcijas punktā 3 "Kā lietot Simponi".
- Pirms ceturrtās devas ievadīšanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts noteikts, vai Jums jāturpina Simponi lietošana.

Kā Simponi tiek ievadīts

- Simponi tiek ar injekciju ievadīts zem ādas (subkutāni).
- Sākumā ārsts vai medicīnas māsa var ievadīt Simponi. Taču Jūs un Jūsu ārsts varat izlemt, ka varat Simponi ievadīt sev vai savam bērnam pats. Šādā gadījumā Jūs pamācīs, kā veikt Simponi injekciju.

Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir kādi jautājumi par injekcijas veikšanu sev pašam. Detalizētus "Norādījumus par lietošanu" atradīsiet pievienotus šai instrukcijai.

Ja esat lietojis Simponi vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vai Jums ir ievadīts pārāk daudz Simponi (vai nu pārāk daudz ievadīts vienā reizē, vai arī zāles ievadītas pārāk bieži), nekavējoties informējiet par to savu ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet sev līdzi iepakojuma kastīti un šo instrukciju pat tad, ja tā ir tukša.

Ja esat aizmirsis lietot Simponi

Ja esat aizmirsis lietot Simponi iepļānotajā datumā, ievadiet aizmirsto devu, tiklīdz par to atceraties.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Kad jāievada nākamā deva:

- ja esat nokavējis mazāk nekā 2 nedēļas, injicējiet aizmirsto devu, līdzko atceraties, un turpiniet sākotnējo shēmu;
- ja esat nokavējis vairāk nekā 2 nedēļas, injicējiet aizmirsto devu, līdzko atceraties, un konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, kad Jums jāievada nākamā deva.

Ja neesat pārliecināts, kā rīkoties, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja pārtraucat lietot Simponi

Ja apsverat Simponi lietošanas pārtraukšanu, vispirms konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažiem pacientiem var rasties nopietnas blakusparādības un var būt nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var rasties pat vairākus mēnešus pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt jebkuru no šādām Simponi nopietnām blakusparādībām:

- **alerģiskas reakcijas, kuras var būt nopietnas, vai retos gadījumos, dzīvībai bīstamas (retas).** Alerģiskas reakcijas simptomi var būt sejas, lūpu, mutes vai rīkles tūska, kas var izraisīt rīšanas vai elpošanas traucējumus, ādas izsitumi, nātrene, roku, kāju vai potīšu tūska. Dažas no šīm reakcijām radās pēc pirmās Simponi ievadīšanas,
- **nopietnas infekcijas (tai skaitā tuberkulozes, bakteriālas infekcijas, tajā skaitā nopietnas asins infekcijas slimības un pneimonija, smagas sēnīšinfekcijas un citas oportūnistiskas infekcijas) (bieži).** Infekcijas simptomi var būt drudzis, nogurums, (pastāvīgs) klepus, elpas trūkums, gripai līdzīgi simptomi, novājēšana, svīšana naktī, caureja, brūces, zobu kaites un dedzināšanas sajūta urinējot,
- **B hepatīta vīrusa reaktivācija, ja esat vīrusa nēsātājs vai Jums iepriekš ir bijis B hepatīts (reti).** Simptomi var būt ādas un acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā, urīns tumši brūnā krāsā, sāpes vēdera labajā pusē, drudzis, slikta dūša, vemšana un ļoti stiprs nogurums,
- **nervu sistēmas slimība, piemēram, multiplā skleroze (reti).** Nervu sistēmas slimības simptomi var būt redzes izmaiņas, nespēks rokās vai kājās, nejutīgums vai tirpšana jebkurā ķermeņa daļā,
- **limfmezglu vēzis (limfoma) (reti).** Limfomas simptomi var būt limfmezglu pietūkums, ķermeņa masas zudums vai drudzis,
- **sirds mazspēja (reti).** Sirds mazspējas simptomi var būt elpas trūkums vai kāju tūska,
- **imūnās sistēmas slimību pazīmes, kuras sauc par:**
 - **sarkano vilkēdi (reti).** Simptomi var būt sāpes locītavās vai izsitumi uz vaigiem vai rokām, kuri ir jutīgi pret sauli,
 - **sarkoidozi (reti).** Simptomi var ietvert pastāvīgu klepu, elpas trūkumu, sāpes krūškurvī, drudzi, limfmezglu pietūkumu, ķermeņa masas zudumu, ādas izsitumus un neskaidru redzi,
- **mazo asinsvadu pietūkums (asinsvadu iekaisums) (reti).** Simptomi var ietvert drudzi, galvassāpes, ķermeņa masas zudumu, svīšanu naktī, izsitumus un nervu sistēmas traucējumus, piemēram, nejutīgumu un tirpšanu,
- **ādas vēzis (retāk).** Ādas vēža simptomi var ietvert izmaiņas ādas izskatā un izaugumus uz ādas,
- **asins slimība (bieži).** Asins slimības simptomi var būt nepārtraukts drudzis, zilumu veidošanās vai asiņošana pat pēc nelielām traumām,
- **asins vēzis (leikēmija) (reti).** Leikēmijas simptomi var ietvert drudzi, nogurumu, biežas infekcijas, vieglu zilumu rašanos un svīšanu naktī.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja ievērojat kādu no iepriekš minētajiem simptomiem.

Simponi lietošanas laikā novērotas šādas papildus blakusparādības

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- augšējo elpceļu infekcijas slimības, sāpoša rīkle vai aizsmakums, iesnas.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- patoloģiski aknu darbības izmeklējumi (paaugstināts aknu enzīmu līmenis), ko atklāj ārsta nozīmētos asins izmeklējumos,
- reibonis,
- galvassāpes,
- nejutīguma vai tirpšanas sajūta,
- virspusējas sēnīšinfekcijas,
- abscess,
- bakteriālas infekcijas (piemēram, celulīts),
- samazināts sarkano asins šūnu skaits,
- samazināts balto asins šūnu skaits,
- pozitīvs vilkēdes asins analīžu rezultāts,
- alerģiskas reakcijas,
- gremošanas traucējumi,
- sāpes kuņģī,

- slikta dūša,
- gripa,
- bronhīts,
- deguna blakusdobumu infekcija,
- aukstumpumpas,
- paaugstināts asinsspiediens,
- drudzis,
- astma, elpas trūkums, sēkšana,
- kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, arī kuņģa un resnās zarnas gļotādas iekaisums, kas var izraisīt drudzi,
- sāpes un čūlas mutē,
- reakcijas zāļu ievadīšanas vietā (arī apsārtums, sacietējums, sāpes, zilums, nieze, tirpšana un kairinājums),
- matu izkrišana,
- izsitumi un ādas nieze,
- miega traucējumi,
- depresija,
- vājuma sajūta,
- kaulu lūzumi,
- diskomforta sajūta krūtīs.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- nieru infekcija,
- vēzis, arī ādas vēzis, un neļaudabīgi jaunveidojumi vai sacietējumi, piemēram, dzimumzīmes,
- ādas pūslīši,
- smaga infekcija visā organismā (sepsē), kas dažkārt ietver arī zemu asinsspiedienu (septisks šoks),
- psoriāze (tostarp arī uz delnām un/vai pēdu apakšpusēm un/vai arī ādas pūšļu formā),
- samazināts trombocītu skaits,
- apvienots samazināts trombocītu, sarkano un balto asinsķermenīšu skaits,
- vairogdziedzera darbības traucējumi,
- paaugstināts glikozes līmenis asinīs,
- paaugstināts holesterīna līmenis asinīs,
- līdzsvara traucējumi,
- redzes traucējumi,
- acs iekaisums (konjunktivīts),
- acu alerģija,
- neregulāras sirds darbības sajūta,
- asinsvadu sašaurināšanās sirdī,
- asins recekļi,
- pietvīkums,
- aizcietējums,
- hronisks plaušu iekaisums,
- skābes atvilkis (grēmas),
- žultsakmeņi,
- aknu darbības traucējumi,
- krūšu dziedzeru traucējumi,
- menstruāciju traucējumi.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- kaulu smadzeņu nespēja ražot asins šūnas,
- ievērojami samazināts balto asins šūnu skaits,
- locītavu vai tām apkārt esošo audu infekcija,

- dzīšanas traucējumi,
- iekšējo orgānu asinsvadu iekaisums,
- leukēmija,
- melanoma (ādas vēža veids),
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža veids),
- lihenoidas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz gļotādām),
- ādas zvīņošanās, lobīšanās,
- imūnsistēmas traucējumi, kuri varētu ietekmēt plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk izpaužas sarkoidozes formā),
- roku vai kāju pirkstu sāpes un krāsas pārmaiņas,
- garšas sajūtas traucējumi,
- urīnpūšļa darbības traucējumi,
- nieru darbības traucējumi,
- ādas asinsvadu iekaisums, kas var izraisīt izsitumus.

Blakusparādības, kuru sastopamības biežums nav zināms:

- reti sastopams asins vēzis, kas rodas pārsvarā gados jauniem cilvēkiem (hepatosplēnisko T šūnu limfoma),
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas,
- dermatomiozīta pasliktināšanās (slimība, kas izpaužas kā izsitumi uz ādas kopā ar muskuļu vājumu).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Simponi

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C). Nesasaldēt.
- Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci kastītē, lai pasargātu no gaismas.
- Šīs zāles drīkst uzglabāt arī ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu, kas norādīts uz kastītes. Uzrakstiet uz kartona iepakojuma jauno derīguma termiņu, norādot dienu/mēnesi/gadu (līdz 30 dienām pēc izņemšanas no ledusskapja). Šīs zāles nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī pēc tam, kad tās uzglabātas istabas temperatūrā. Iznīciniet šīs zāles, ja tās netiek izmantotas agrākajā no šiem termiņiem: līdz jaunajam derīguma termiņam vai līdz derīguma termiņam, kas norādīts uz kastītes.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķidrums nav dzidrs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens, ir duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet savam ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Simponi satur

Aktīvā viela ir golimumabs. Viena 0,45 ml pildspalvveida pilnšļircē satur 45 mg golimumaba. 1 ml satur 100 mg golimumaba.

Citas sastāvdaļas ir sorbīts (E 420), histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām. Vairāk informācijas par sorbītu (E420) skatīt 2. punktā.

Simponi ārējais izskats un iepakojums

Simponi tiek izplatīts kā šķīdums injekcijām vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļircē VarioJect. Simponi ir pieejams iepakojumā, kas satur 1 pildspalvveida pilnšļirci

Šķīdums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs (ar pārļainu spīdumu), bezkrāsains vai gaiši dzeltens un var saturēt nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu. Simponi nedrīkst lietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +35312998700
medinfoNI@msd.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lietošanas pamācība
Simponi 45 mg/0,45 ml
šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē VarioJect
Lietošanai bērniem

VIENREIZĒJAI LIETOŠANAI



Ziniet savu devu

Izmantojiet augstāk redzamo vietu, lai uzrakstītu Jums noteikto devu.

Ja Jums ir neskaidrības par devu, pārbaudiet to pie ārsta.

Svarīgi

Ja ārsts izlemj, ka Jūs vai aprūpētājs varētu spēt veikt Simponi injekcijas mājās, Jums jāsaņem apmācība par Simponi pareizu sagatavošanu un injicēšanu.

Pirms Simponi pildspalvveida pilnšļirces lietošanas un ikreiz, kad saņemat jaunu pildspalvveida pilnšļirci, lūdzam izlasīt šo lietošanas pamācību. Tajā var būt jauna informācija.

Pirms injekcijas uzsākšanas lūdzam uzmanīgi izlasīt arī dokumentu "Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam". Šie norādījumi neaizstāj konsultēšanos ar ārstu par Jūsu veselības stāvokli vai ārstēšanu.

Ja Jūs neesat saņēmis apmācību vai ja Jums ir jebkādi jautājumi, lūdzam sazināties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.



Informācija par uzglabāšanu

Uzglabāt ledusskapī temperatūrā no 2° līdz 8°C.

Šīs zāles drīkst uzglabāt istabas temperatūrā līdz 25°C vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu. Uzrakstiet uz kartona iepakojuma jauno derīguma termiņu, norādot dienu/mēnesi/gadu (līdz 30 dienām pēc izņemšanas no ledusskapja). Šīs zāles nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī pēc tam, kad tās uzglabātas istabas temperatūrā.

Uzglabājiet Simponi pildspalvveida pilnšļirci un visas zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Pārskats

Šī pildspalvveida pilnšļirce ir **manuāls** pildspalvveida injektors, kas ļauj iestatīt noteiktu parakstīto devu. Ar šo pildspalvveida pilnšļirci var ievadīt no 0,1 ml līdz 0,45 ml (kas atbilst 10 mg līdz 45 mg golimumaba) ar soli 0,05 ml.

Pirms Jūs lietojat šo pildspalvveida pilnšļirci, Jums jāzina, kā:

- atbrīvojies no gaisa pūslīšiem;
- iestatīt parakstīto devu;
- **manuāli spiediet virzuli**, lai injicētu, līdzīgi kā ar šļirci.

Šī pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai. Pēc lietošanas šī pildspalvveida pilnšļirce jāizmet.

Nemēģiniet lietot pildspalvveida pilnšļircē atlikušās zāles.

Nedodiet pildspalvveida pilnšļirci nevienam citam.

Nekratiet.



Nepieciešama palīdzība?

Par visiem jautājumiem, kādi Jums varētu būt, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu. Lai saņemtu papildu palīdzību, skatiet vietējās pārstāvniecības kontaktinformāciju lietošanas instrukcijā.

Plānojiet uz priekšu



Pārbaudiet kastīti

Pārbaudiet derīguma termiņu ("EXP"), kas uzdrukāts vai uzrakstīts uz kastītes aizmugurējā paneļa. **Nelietojiet** zāles, ja derīguma termiņš ir beidzies.

Neinjicējiet zāles, ja perforācijas uz kastītes ir bojātas. Sazinieties ar ārstu vai farmaceitu, lai saņemtu jaunu pildspalvveida pilnšļirci.



Izņemiet pildspalvveida pilnšļirci no kastītes

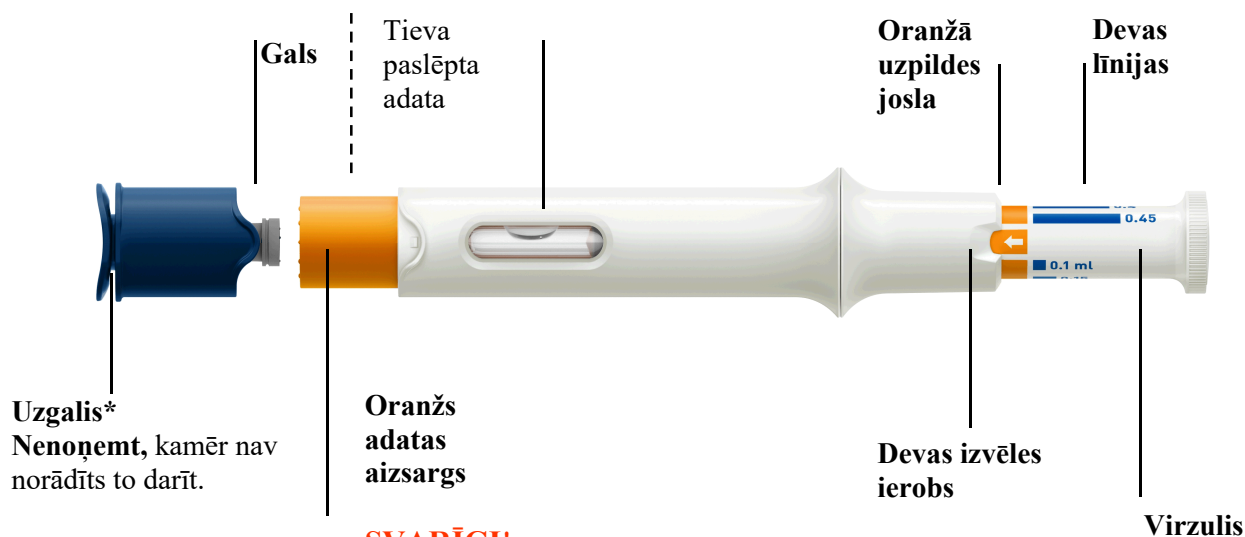
Ļaujiet pildspalvveida pilnšļircei pastāvēt **istabas temperatūrā vismaz 30 minūtes**, turot to bērniem nepieejamā vietā.

To nedrīkst sildīt nekā citādi.

Jums būs nepieciešami šādi piederumi:

- **1 spirta tampons;**
- **1 vates bumbiņa vai marles plāksnīte;**
- **1 plāksteris;**
- **1 asiem priekšmetiem paredzēta tvertne** (skatīt 3. punktu).

Svarīgākais par Jūsu pildspalvveida pilnšļirci



SVARĪGI!

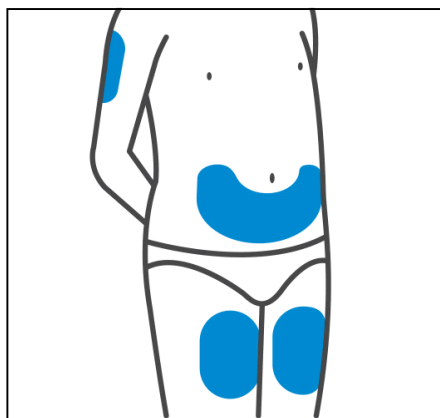
Nespiediet oranžo adatas aizsargu pirms injekcijas. Tas fiksēsies, un Jūs nesaņemsiet zāļu devu.

Neceliet pildspalvveida pilnšļirci nost no ādas injekcijas laikā.

Oranžais adatas aizsargs fiksēsies, un Jūs nesaņemsiet pilnu zāļu devu.

*AIZRĪŠANĀS RISKS! Uzglabājiet bērniem nepieejamā vietā.

1. Injekcijas sagatavošana



Izvēlieties injekcijas vietu

Injicēšanai izvēlieties kādu no šādām zonām:

- **Augšstilbu priekšpuse** (ieteicams)
- Vēdera apakšējā daļa
Neizmantojiet 5 centimetrus platu zonu ap nabu.
- Augšdelmu aizmugurējā daļa (ja injekciju veic aprūpētājs)

Katrā zāļu injicēšanas reizē izvēlieties citu vietu sev vēlamajā zonā.

Neinjicējiet zāles ādā, kas ir jutīga, ar asinsizplūdumu, piesārtusi, zvīņojoša, cieta vai ar rētām.

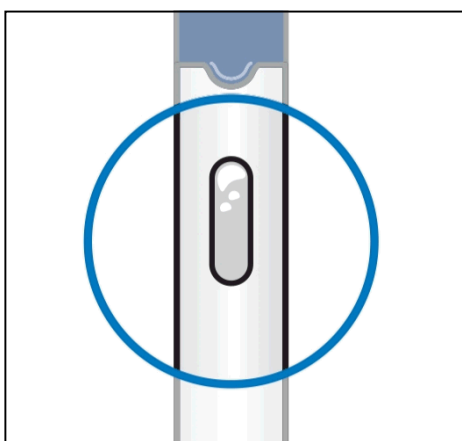


Notīriet injekcijas vietu

Kārtīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.

Notīriet izvēlēto injekcijas vietu ar spirtā samērcētu tamponu un ļaujiet tai nožūt.

Pēc injekcijas vietas notīrīšanas nepieskarieties tai un nežāvējiet to ar fēnu vai gaisa plūsmu.

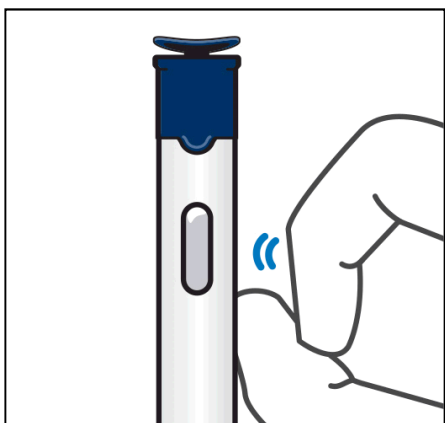


Pārbaudiet šķidrumu

Izņemiet pildspalvveida pilnšļirci no kastītes.

Pārbaudiet šķidrumu skata lodziņā. Tam ir jābūt dzidram līdz viegli lāsumainam (ar pārļainu spīdumu), bezkrāsas līdz gaiši dzeltenam, un tas var saturēt nelielas caurspīdīgas vai baltas olbaltumvielu daļiņas. Jūs varat arī redzēt vienu vai vairākus gaisa pūslīšus. Tas ir normāli.

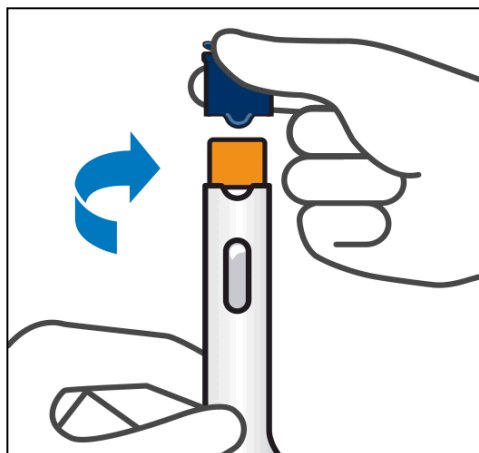
Neinjicējiet, ja šķidrums ir nepareizā krāsā, duļķains vai satur lielas daļiņas. Ja šaubāties, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu, lai saņemtu jaunu pildspalvveida pilnšļirci.



Uzsitiet gaisa pūslīšus augšā

Turiet pildspalvveida pilnšļirci vertikāli ar zilo uzgali uz augšu.

Ar pirkstu saudzīgi uzsitiet pa pildspalvveida pilnšļirci netālu no skata lodziņa. Tādējādi gaisa pūslīši pacelsies uz augšu.



Noņemiet uzgali

Turpiniet turēt pildspalvveida pilnšļirci vertikāli, tad pagrieziet un noņemiet uzgali.

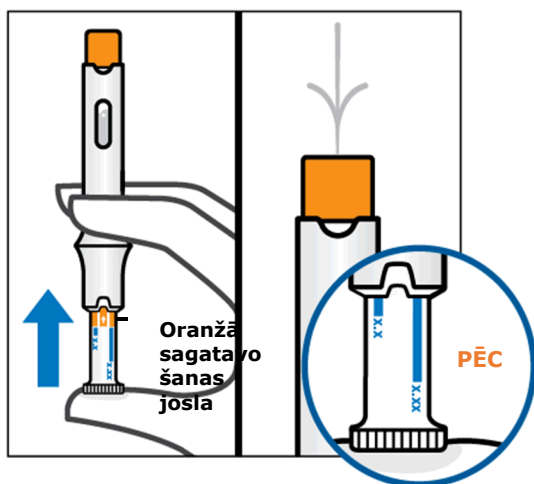
SVARĪGI: Nespiediet oranžo adatas aizsargu pirms injekcijas. Tas fiksēsies, un Jūs nesaņemsiet zāļu devu.

Injicējiet zāles 5 minūšu laikā pēc uzgaļa noņemšanas.

Nelieciet uzgali atpakaļ, tas var bojāt paslēpto adatu.

Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja tā ir nokritusi zemē bez uzlikta uzgaļa.

Sazinieties ar ārstu vai farmaceitu, lai saņemtu jaunu pildspalvveida pilnšļirci.



Atbrīvojieties no gaisa pūslīšiem*

Turpiniet turēt pildspalvveida pilnšļirci vertikāli.

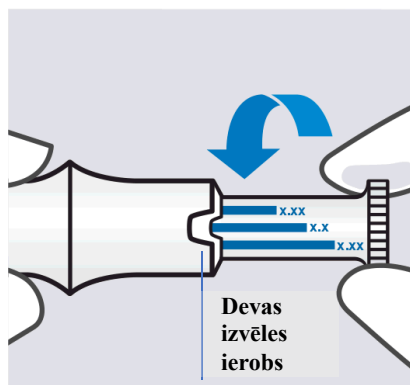
Ar īkšķi saudzīgi spiediet virzuli uz augšu, līdz tas apstājas. Izdalīsies šķidrums. Tas ir normāli.

Oranžā uzpildes josla pazudīs.

**Atbrīvošanās no gaisa pūslīšiem palīdz nodrošināt pareizas devas ievadīšanu.*

Pēc atbrīvošanās no gaisa pūslīšiem skata lodziņā var būt redzama līnija. Tas ir normāli.

2. Simponi injicēšana ar pildspalvveida pilnšļirci

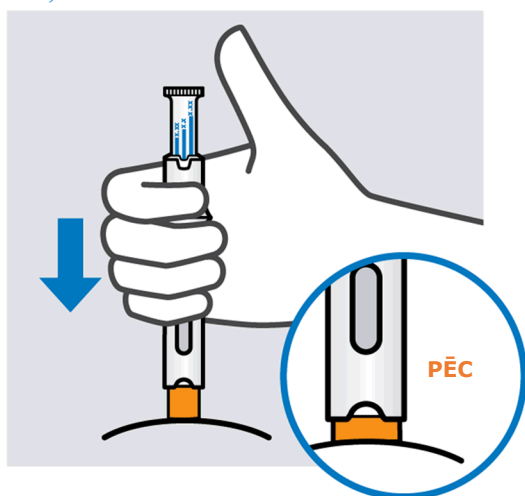


Iestatiet parakstīto devu

Grieziet virzuli, līdz Jums parakstītās devas līnija ir vienā līmenī ar devas izvēles ierobu. Pildspalvveida pilnšļirce tagad ir gatava lietošanai.

Devas izvēle:

- 0,1 ml
- 0,15 ml
- 0,2 ml
- 0,25 ml
- 0,3 ml
- 0,35 ml
- 0,4 ml
- 0,45 ml

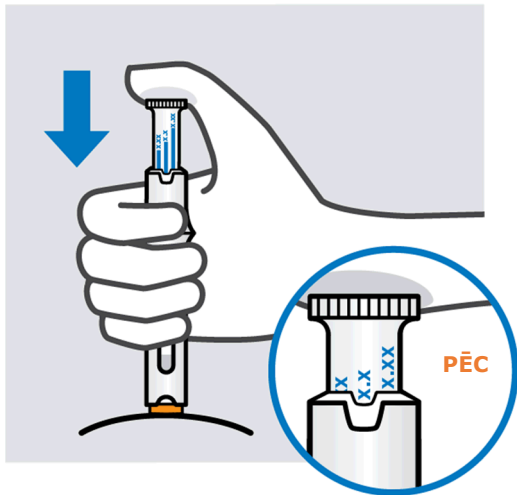


Ievadiet adatu un turiet to vietā

SVARĪGI: Neceliet pildspalvveida pilnšļirci nost no ādas injekcijas laikā. Oranžais adatas aizsargs fiksēsies, un Jūs nesaņemsiet pilnu zāļu devu.

Adatas ievadīšanas laikā nespiediet virzuli.

Piespiediet un turiet pildspalvveida pilnšļirces galu pret ādu tā, lai oranžais adatas aizsargs virzās uz augšu, līdz apstājas. Joprojām būs redzams neliels daudzums oranžās krāsas.



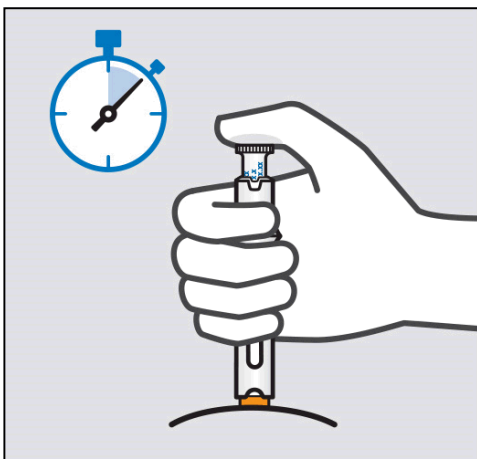
Injicējiet Simponi

Turpiniet spiest pildspalvveida pilnšļirci pret ādu.
Saudzīgi spiediet virzuli, līdz tas apstājas.

Ja būs iestatīta neliela deva, virzulis pavirzīsies tikai pavisam nedaudz.

Par ievadīto devu var pārliccināties, apskatot devas izvēles ierobu.

Pagaidām vēl neceliet pildspalvveida pilnšļirci uz augšu.



Turpiniet turēt, tad paceliet

Turpiniet spiest pildspalvveida pilnšļirci pret ādu aptuveni 5 sekundes.

Ir normāli skata lodziņā joprojām redzēt nedaudz zāļu.

Noceliet pildspalvveida pilnšļirci nost no ādas.

Oranžais adatas aizsargs izbīdīsies un fiksēsies.

3. Pēc injekcijas



Izmetiet izlietoto pildspalvveida pilnšļirci

Tūlīt pēc lietošanas ievietojiet izlietoto pildspalvveida pilnšļirci asiem priekšmetiem paredzētajā atkritumu tvertnē.

Raugieties, lai pilnā atkritumu tvertne tiktu iztukšota saskaņā ar ārsta vai medmāsas norādījumiem.



Pārbaudiet injekcijas vietu

Injekcijas vietā var būt neliels asiņojums vai šķidrums.

Piespiediet ādu ar vates bumbiņu vai marles plāksnīti, līdz asiņošana apstājas.

Neberzējiet injekcijas vietu.

Ja nepieciešams, pārklājiet injekcijas vietu ar saiti. Tagad injekcija ir pabeigta!

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Simponi 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē *golimumab*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Ārsts Jums izsniegs arī Pacienta atgādinājuma kartīti, kurā ir svarīga drošuma informācija, kas Jums jāzina pirms Simponi lietošanas sākšanas un tās laikā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Simponi un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Simponi lietošanas
3. Kā lietot Simponi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Simponi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Simponi un kādam nolūkam tās lieto

Simponi satur aktīvo vielu, ko sauc par golimumabu.

Simponi pieder pie zālēm, ko sauc par 'TNF blokatoriem'. **Pieaugušajiem** to lieto šādu iekaisuma slimību ārstēšanai:

- reimatoīdais artrīts,
- psoriātiskais artrīts,
- aksiāls spondilartrīts, tai skaitā ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma,
- čūlainais kolīts.

Bērniem, kuri ir vismaz 2 gadus veci, Simponi tiek lietots, lai ārstētu poliartikulāru juvenilu idiopātisku artrītu.

Simponi darbojas, pārtraucot proteīna, ko sauc par 'audzēju nekrozes faktoru alfa' (TNF- α), darbību. Šis proteīns organismā iesaistīts iekaisuma norisēs, un tā bloķēšana var mazināt iekaisumu.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība. Ja Jums ir aktīvs reimatoīdais artrīts, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja uz šīm zālēm nereaģēsiet pietiekami labi, Jums var nozīmēt Simponi, kas būs jālieto kombinācijā ar citām zālēm, ko sauc par metotreksātu, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus,
- palēninātu Jūsu kaulu un locītavu bojājumu attīstību,
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Psoriātiskais artrīts

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība, kas parasti noris vienlaikus ar ādas iekaisuma slimību psoriāzi. Ja Jums ir aktīvs psoriātiskais artrīts, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja uz šīm zālēm nereaģēsiet pietiekami labi, Jums var nozīmēt Simponi, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus,

- palēninātu bojājumu rašanos kaulos un locītavās.
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma ir mugurkaula iekaisuma slimības. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja uz šīm zālēm nereaģēsiet pietiekami labi, Jums var nozīmēt Simponi, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus,
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Čūlainais kolīts

Čūlainais kolīts ir zarnu iekaisuma slimība. Ja Jums ir čūlainais kolīts, Jums vispirms dos citas zāles. Ja šīs zāles neiedarbosies pietiekami labi, slimības ārstēšanai Jums parakstīs Simponi.

Poliartikulārais juvenilais idiopātiskais artrīts

Poliartikulārais juvenilais idiopātiskais artrīts ir iekaisīga slimība, kas izraisa bērniem locītavu sāpes un pietūkumu. Ja Jums ir poliartikulārais juvenilais idiopātiskais artrīts, ārstēšanas sākumā tiks nozīmētas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, tad tiks nozīmēta Simponi kombinācijā ar metotreksātu, lai ārstētu šo slimību.

2. Kas Jums jāzina pirms Simponi lietošanas

Nelietojiet Simponi šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret golimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir tuberkuloze (TB) vai kāda cita smaga infekcijas slimība.
- Ja Jums ir mērena vai smaga sirds mazspēja.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, pirms Simponi lietošanas pārrunājiet to ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Simponi lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Infekcijas

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums jau ir vai Simponi lietošanas laikā, vai pēc tā lietošanas rodas infekcijas simptomi. Infekcijas simptomi ir drudzis, klepus, elpas trūkums, gripai līdzīgi simptomi, caureja, brūces, zobu kaites vai dedzināšanas sajūta urinējot.

- Simponi lietošanas laikā infekcijas Jums var rasties daudz vieglāk.
- Infekcijas slimības var progresēt daudz ātrāk un būt daudz smagākas. Bez tam no jauna var rasties kādas Jums jau bijušas infekcijas slimības.

Tuberkuloze (TB)

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas tuberkulozes simptomi.

Tuberkulozes simptomi ir pastāvīgs klepus, novājēšana, nogurums, drudzis vai svīšana naktī.

- Pacientiem, kuri ārstēti ar Simponi, ziņots par tuberkulozes gadījumiem, retos gadījumos pat pacientiem, kuri tika ārstēti ar zālēm pret tuberkulozi. Ārsts veiks izmeklējumus, lai noskaidrotu, vai Jums nav tuberkulozes. Šos izmeklējumus ārsts atzīmēs Jūsu Pacienta atgādinājuma kartītē.
- Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai esat nonācis ciešā saskarē ar kādu, kuram ir vai ir bijusi tuberkuloze.
- Ja ārsts uzskatīs, ka ir tuberkulozes risks, pirms Simponi terapijas sākšanas Jūs varat tikt ārstēti ar zālēm pret tuberkulozi.

B hepatīta vīruss (HBV)

- Ja esat B hepatīta vīrusa nēsātājs vai ja Jums agrāk bijusi B hepatīta vīrusa infekcija, pirms Simponi ievadīšanas pastāstiet par to savam ārstam.
- Ja Jums šķiet, ka varat būt pakļauts B hepatīta vīrusa infekcijas iegūšanas riskam, pastāstiet par to savam ārstam.
- Jūsu ārstam jāveic Jūsu pārbaude attiecībā uz B hepatīta vīrusa infekciju.
- Ārstēšana ar TNF blokatoriem, piemēram, Simponi, pacientiem, kas ir B hepatīta vīrusa nēsātāji, var izraisīt šī vīrusa reaktivizēšanos, kas dažos gadījumos var būt bīstami dzīvībai.

Invazīvas sēnīšinfekcijas

Ja esat dzīvojis vai ceļojis apvidos, kur bieži sastopamas specifisku sēnīšu veidu izraisītas infekcijas, kas var skart plaušas vai citas ķermeņa daļas (sauc par histoplazmozi, kokcidioidomikozi vai blastomikozi), nekavējoties pastāstiet par to ārstam. Vaicājiet savam ārstam, ja nezināt, vai šīs sēnīšinfekcijas ir bieži sastopamas apvidū, kurā dzīvojāt vai ceļojāt.

Vēzis un limfoma

Pirms Simponi lietošanas sākšanas pastāstiet ārstam, ja Jums kādreiz ir noteikta limfomas (viena veida asins vēža) vai kāda cita veida vēža diagnoze.

- Simponi vai cita TNF blokatora lietošanas laikā Jums var palielināties limfomas vai cita veida vēža rašanās risks.
- Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu un citām iekaisuma slimībām, kuriem slimība ir bijusi ilga, limfomas rašanās risks var būt lielāks par vidējo risku.
- Starp bērnu un pusaudžu vecuma pacientiem, kuri lietoja TNF blokatorus, ir bijuši vēža gadījumi, tostarp arī neparastas vēža formas, kuru rezultātā dažkārt iestājās nāve.
- Retos gadījumos pacientiem pēc citu TNF blokatoru lietošanas atklāta specifiska un smaga limfoma, ko sauc par hepatosplēnisko T šūnu limfomu. Vairums šo pacientu bija pusaudži un jauni pieauguši vīrieši. Šis vēža paveids parasti izraisīja nāvi. Gandrīz visi šie pacienti bija saņēmuši arī zāles, ko sauc par azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu. Pasakiet ārstam, ja kopā ar Simponi lietojat arī azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu.
- Pacientiem ar pastāvīgu astmu, hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), kā arī kaislīgiem smēķētājiem Simponi terapijas gadījumā var būt palielināts vēža risks. Ja Jums ir smaga pastāvīga astma, HOPS vai esat kaislīgs smēķētājs, Jums ir jāapspriež ar savu ārstu, vai ārstēšana ar TNF blokatoru Jums ir piemērota.
- Dažiem pacientiem, kurus ārstēja ar golimumabu, attīstījās noteikti ādas vēža veidi. Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas jebkādas ādas izskata vai augšanas izmaiņas.

Sirds mazspēja

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums rodas jauni vai pasliktinās jau esoši sirds mazspējas simptomi. Sirds mazspējas simptomi var būt elpas trūkums vai kāju pietūkšana.

- TNF blokatoru, ieskaitot Simponi, lietošanas laikā ziņots par sastrēguma sirds mazspējas rašanos vai stāvokļa pasliktināšanos. Dažos gadījumos pacients nomira.
- Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un tiek ārstēts ar Simponi, ārstam Jūs rūpīgi jānovēro.

Nervu sistēmas slimība

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums kādreiz noteikta demielinizējošas slimības, piemēram, multiplās sklerozes, diagnoze, vai rodas tās simptomi. Simptomi var būt redzes pārmaiņas, roku vai kāju vājums vai tirpšana, vai nejutīgums kādā organisma daļā. Ārsts lems, vai varēsiet lietot Simponi.

Ķirurģiskas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras

- Pastāstiet ārstam, ja paredzēts veikt kādas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras.
- Pastāstiet ķirurgam vai zobārstam, kas veic procedūru, ka tiek ārstēts ar Simponi, parādot viņiem savu Pacienta atgādinājuma kartīti.

Autoimūna slimība

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas vilkēdes simptomi. Simptomi var būt pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu sāpes un nogurums.

- Retos gadījumos cilvēkiem, kas ārstēti ar TNF blokatoriem, radusies vilkēde.

Asins slimība

Dažiem pacientiem organisms var neizstrādāt pietiekami daudz asins šūnu, kas palīdz cīnīties ar infekcijām vai kas aptur asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nemazinās, ļoti viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai izskatāties ļoti bāls, nekavējoties zvaniet savam ārstam. Ārsts var nolemt pārtraukt ārstēšanu.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, pirms Simponi lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Vakcinēšanās

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir veikta vakcīnas ievadīšana vai tā ir paredzēta.

- Simponi lietošanas laikā Jums nedrīkst ievadīt noteiktas (dzīvas) vakcīnas.
- Dažas vakcīnas var izraisīt infekcijas. Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi Simponi, Jūsu bērns aptuveni sešus mēnešus pēc tam, kad Jūs grūtniecības laikā būsit saņēmusi pēdējo devu, var būt pakļauts lielākam šādu infekciju riskam. Ir svarīgi informēt bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par to, ka esat saņēmusi vai saņemat Simponi, lai viņi var lemt, kad Jūsu bērnam nepieciešama kāda vakcīna.

Konsultējieties ar sava bērna ārstu par bērna vakcināciju. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Simponi, ja tas ir iespējams, ieteicams veikt visu nepieciešamu imunizācijas kursu.

Terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Pastāstiet ārstam, ja nesen esat saņēmis vai tiek plānota ārstēšana ar terapeitiskiem infekcijas izraisītājiem (piemēram, BCG instalācija urīnpūslī vēža terapijai).

Alerģiskas reakcijas

Ja pēc ārstēšanas ar Simponi Jums rodas alerģiskas reakcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam. Alerģiskas reakcijas simptomi var būt, piemēram, sejas, lūpu, mēles vai rīkles tūska, kas var izraisīt apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu, kā arī izsitumi, nātrene, plaukstu, pēdu vai potīšu pietūkums.

- Dažas no šīm reakcijām var būt smagas vai — retos gadījumos — dzīvībai bīstamas.
- Dažas no šīm reakcijām ir radušās pēc pirmās Simponi lietošanas reizes.

Bērni

Simponi nav ieteicams lietot bērniem ar poliartikulāro juvenilo idiopātisko artrītu, kas ir jaunāki par 2 gadiem, jo tas nav pētīts šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Simponi

- Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot jebkādas citas zāles, kuras lieto reimatoīdā artrīta, poliartikulārā juvenilā idiopātiskā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta, aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma vai čūlainā kolīta ārstēšanā.
- Jūs nedrīkstat lietot Simponi vienlaikus ar zālēm, kas satur aktīvās vielas anakinru vai abataceptu. Šīs zāles lieto reimatisku slimību ārstēšanai.
- Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas citas zāles, kas ietekmē Jūsu imūnsistēmu.
- Simponi lietošanas laikā Jūs nedrīkstat saņemt noteiktas (dzīvās) vakcīnas.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, pirms Simponi lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pirms Simponi lietošanas pārrunājiet ar savu ārstu, ja:

- Simponi lietošanas laikā Jums ir iestājusies grūtniecība vai to plānojat. Informācija par šo zāļu ietekmi uz grūtniecēm ir ierobežota. Ja tiek ārstēta ar Simponi, Jums ārstēšanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās Simponi injekcijas jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, izmantojot adekvātu pretapaugļošanās metodi, Grūtniecības laikā Simponi drīkst lietot tikai tad, ja tas Jums ir absolūti nepieciešams;
- barošanu ar krūti drīkst sākt, ja pēdējā Simponi deva ievadīta vismaz pirms 6 mēnešiem. Bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc, ja Jums plānota Simponi lietošana;
- ja grūtniecības laikā esat saņēmusi Simponi, Jūsu bērnam ir iespējams lielākas infekcijas risks. Pirms tam, kad Jūsu bērns saņem jebkuru vakcīnu, ir svarīgi informēt bērna ārstus vai citus veselības aprūpes speciālistus, ka esat saņēmusi vai saņemat Simponi (sīkāku informāciju skatīt apakšpunktā par vakcināciju).

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Simponi minimāli ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Tomēr pēc Simponi lietošanas var rasties reibonis. Ja radies reibonis, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus un izmantot instrumentus vai mehānismus.

Simponi satur lateksu un sorbītu

Jutība pret lateksu

Viena pildspalvveida pilnšļirces sastāvdaļa, adatas aizsargapvalks, satur lateksu. Tā kā latekss var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas, pirms Simponi lietošanas informējiet ārstu, ja Jums vai Jūsu aprūpētājam ir alerģija pret lateksu.

Sorbīta nepanesība

Katrā šo zāļu pildspalvveida pilnšļircē ir 20,5 mg sorbīta (E420).

3. Kā lietot Simponi

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz Simponi tiek ievadīts

Reimatoīdais artrīts, psoriātiskais artrīts un aksiāls spondilartrīts, tai skaitā ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma:

- Ieteicamā deva ir 50 mg (1 pildspalvveida pilnšļirces saturs), ko ievada vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša dienā.
- Pirms ceturtās devas ievadīšanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts noteiks, vai Jums jāturpina Simponi lietošana.
 - Ja Jūsu ķermeņa masa pārsniedz 100 kg, devu var palielināt līdz 100 mg (2 pildspalvveida pilnšļircu saturs), ko ievada vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša dienā.

Poliartikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts bērniem no 2 gadu vecuma:

- Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg, ieteicamā deva ir 50 mg vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša datumā. Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, pieejama 45 mg/0,45 ml pildspalvveida pilnšļirce. Jūsu ārsts sniegs Jums informāciju par pareizu devu, kāda jālieto.
- Konsultējieties ar ārstu pirms ceturtās devas lietošanas. Ārsts noteiks, vai Jums ir jāturpina Simponi lietošana.

Čūlainais kolīts

- Tabulā parādīts, kā Jums parasti ievadīs šīs zāles.

Sākotnējā ārstēšana	Sāku deva ir 200 mg (4 pildspalvveida pilnšļirču saturs), pēc tam 100 mg (2 pildspalvveida pilnšļirču saturs) pēc 2 nedēļām.
Balstterapija	<ul style="list-style-type: none">• Pacientiem, kuru ķermeņa masa nepārsniedz 80 kg: 50 mg (1 pildspalvveida pilnšļirces saturs) 4 nedēļas pēc pēdējās devas, tad ik pēc 4 nedēļām. Jūsu ārsts var nozīmēt 100 mg (2 pildspalvveida pilnšļirču saturs), izvērtējot, cik labi Jums Simponi darbojas.• Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 80 kg vai vairāk: 100 mg (2 pildspalvveida pilnšļirču saturs) 4 nedēļas pēc pēdējās devas, tad ik pēc 4 nedēļām.

Kā Simponi tiek ievadīts

- Simponi tiek ar injekciju ievadīts zem ādas (subkutāni).
- Sākumā ārsts vai medicīnas māsa Jums var ievadīt Simponi. Taču Jūs un Jūsu ārsts varat izlemt, ka varat Simponi ievadīt sev pats. Šādā gadījumā Jūs pamācīs, kā veikt Simponi injekciju sev pašam.

Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir kādi jautājumi par injekcijas veikšanu sev pašam. Detalizētus "Norādījumus par lietošanu" atradīsiet šīs instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis Simponi vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vai Jums ir ievadīts pārāk daudz Simponi (vai nu pārāk daudz ievadīts vienā reizē, vai arī zāles ievadītas pārāk bieži), nekavējoties informējiet par to savu ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet sev līdzī iepakojuma kastīti un šo instrukciju pat tad, ja tā ir tukša.

Ja esat aizmirsis lietot Simponi

Ja esat aizmirsis lietot Simponi iepļānotajā datumā, ievadiet aizmirsto devu, tiklīdz par to atceraties.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Kad jāievada nākamā deva:

- ja esat nokavējis mazāk nekā 2 nedēļas, injicējiet aizmirsto devu, līdzko atceraties, un turpiniet sākotnējo shēmu;
- ja esat nokavējis vairāk nekā 2 nedēļas, injicējiet aizmirsto devu, līdzko atceraties, un konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, kad Jums jāievada nākamā deva.

Ja neesat pārliecināts, kā rīkoties, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja pārtraucat lietot Simponi

Ja apsverat Simponi lietošanas pārtraukšanu, vispirms konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažiem pacientiem var rasties nopietnas blakusparādības un var būt nepieciešama ārstēšana. Lietojot 100 mg devu, dažu blakusparādību risks ir lielāks nekā lietojot 50 mg devu. Blakusparādības var rasties pat vairākus mēnešus pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt jebkuru no šādām Simponi nopietnām blakusparādībām:

- **alerģiskas reakcijas, kuras var būt nopietnas, vai retos gadījumos, dzīvībai bīstamas (retas).** Alerģiskas reakcijas simptomi var būt sejas, lūpu, mutes vai rīkles tūska, kas var izraisīt rīšanas vai elpošanas traucējumus, ādas izsitumi, nātrene, roku, kāju vai potīšu tūska. Dažas no šīm reakcijām radās pēc pirmās Simponi ievadīšanas,
- **nopietnas infekcijas (tai skaitā tuberkulozes, bakteriālas infekcijas, tajā skaitā nopietnas asins infekcijas slimības un pneimonija, smagas sēnīšinfekcijas un citas oportūnistiskas infekcijas) (bieži).** Infekcijas simptomi var būt drudzis, nogurums, (pastāvīgs) klepus, elpas trūkums, gripai līdzīgi simptomi, novājēšana, svīšana naktī, caureja, brūces, zobu kaites un dedzināšanas sajūta urinējot,
- **B hepatīta vīrusa reaktivācija, ja esat vīrusa nēsātājs vai Jums iepriekš ir bijis B hepatīts (reti).** Simptomi var būt ādas un acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā, urīns tumši brūnā krāsā, sāpes vēdera labajā pusē, drudzis, slikta dūša, vemšana un ļoti stiprs nogurums,
- **nervu sistēmas slimība, piemēram, multiplā skleroze (reti).** Nervu sistēmas slimības simptomi var būt redzes izmaiņas, nespēks rokās vai kājās, nejutīgums vai tirpšana jebkurā ķermeņa daļā,
- **limfmezglu vēzis (limfoma) (reti).** Limfomas simptomi var būt limfmezglu pietūkums, ķermeņa masas zudums vai drudzis,
- **sirds mazspēja (reti).** Sirds mazspējas simptomi var būt elpas trūkums vai kāju tūska,
- **imūnās sistēmas slimību pazīmes, kuras sauc par:**
 - **sarkano vilkēdi (reti).** Simptomi var būt sāpes locītavās vai izsitumi uz vaigiem vai rokām, kuri ir jutīgi pret sauli,
 - **sarkoidozi (reti).** Simptomi var ietvert pastāvīgu klepu, elpas trūkumu, sāpes krūškurvī, drudzi, limfmezglu pietūkumu, ķermeņa masas zudumu, ādas izsitumus un neskaidru redzi,
- **mazo asinsvadu pietūkums (asinsvadu iekaisums) (reti).** Simptomi var ietvert drudzi, galvassāpes, ķermeņa masas zudumu, svīšanu naktī, izsitumus un nervu sistēmas traucējumus, piemēram, nejutīgumu un tirpšanu,
- **ādas vēzis (retāk).** Ādas vēža simptomi var ietvert izmaiņas ādas izskatā un izaugumus uz ādas,
- **asins slimība (bieži).** Asins slimības simptomi var būt nepārtraukts drudzis, zilumu veidošanās vai asiņošana pat pēc nelielām traumām,
- **asins vēzis (leikēmija) (reti).** Leikēmijas simptomi var ietvert drudzi, nogurumu, biežas infekcijas, vieglu zilumu rašanos un svīšanu naktī.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja ievērojat kādu no iepriekš minētajiem simptomiem.

Simponi lietošanas laikā novērotas šādas papildus blakusparādības

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- augšējo elpceļu infekcijas slimības, sāpoša rīkle vai aizsmakums, iesnas.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- patoloģiski aknu darbības izmeklējumi (paaugstināts aknu enzīmu līmenis), ko atklāj ārsta nozīmētos asins izmeklējumos,
- reibonis,
- galvassāpes,
- nejutīguma vai tirpšanas sajūta,
- virspusējas sēnīšinfekcijas,
- abscess,
- bakteriālas infekcijas (piemēram, celulīts),
- samazināts sarkano asins šūnu skaits,
- samazināts balto asins šūnu skaits,
- pozitīvs vilkēdes asins analīžu rezultāts,
- alerģiskas reakcijas,
- gremošanas traucējumi,
- sāpes kuņģī,
- slikta dūša,

- gripa,
- bronhīts,
- deguna blakusdobumu infekcija,
- aukstumpumpas,
- paaugstināts asinsspiediens,
- drudzis,
- astma, elpas trūkums, sēkšana,
- kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, arī kuņģa un resnās zarnas gļotādas iekaisums, kas var izraisīt drudzi,
- sāpes un čūlas mutē,
- reakcijas zāļu ievadīšanas vietā (arī apsārtums, sacietējums, sāpes, zilums, nieze, tirpšana un kairinājums),
- matu izkrišana,
- izsitumi un ādas nieze,
- miega traucējumi,
- depresija,
- vājuma sajūta,
- kaulu lūzumi,
- diskomforta sajūta krūtīs.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- nieru infekcija,
- vēzis, arī ādas vēzis, un neļaudabīgi jaunveidojumi vai sacietējumi, piemēram, dzimumzīmes,
- ādas pūslīši,
- smaga infekcija visā organismā (sepsē), kas dažkārt ietver arī zemu asinsspiedienu (septisks šoks),
- psoriāze (tostarp arī uz delnām un/vai pēdu apakšpusēm un/vai arī ādas pūšļu formā),
- samazināts trombocītu skaits,
- apvienots samazināts trombocītu, sarkano un balto asinsķermenīšu skaits,
- vairogdziedzera darbības traucējumi,
- paaugstināts glikozes līmenis asinīs,
- paaugstināts holesterīna līmenis asinīs,
- līdzsvara traucējumi,
- redzes traucējumi,
- acs iekaisums (konjunktivīts),
- acu alerģija,
- neregulāras sirds darbības sajūta,
- asinsvadu sašaurināšanās sirdī,
- asins recekļi,
- pietvīkums,
- aizcietējums,
- hronisks plaušu iekaisums,
- skābes atvilkis (grēmas),
- žultsakmeņi,
- aknu darbības traucējumi,
- krūšu dziedzeru traucējumi,
- menstruāciju traucējumi.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- kaulu smadzeņu nespēja ražot asins šūnas,
- ievērojami samazināts balto asins šūnu skaits,
- locītavu vai tām apkārt esošo audu infekcija,
- dzīšanas traucējumi,

- iekšējo orgānu asinsvadu iekaisums,
- leukēmija,
- melanoma (ādas vēža veids),
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža veids),
- lihenoidas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz gļotādām),
- ādas zvīņošanās, lobīšanās,
- imūnsistēmas traucējumi, kuri varētu ietekmēt plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk izpaužas sarkoidozes formā),
- roku vai kāju pirkstu sāpes un krāsas pārmaiņas,
- garšas sajūtas traucējumi,
- urīnpūšļa darbības traucējumi,
- nieru darbības traucējumi,
- ādas asinsvadu iekaisums, kas var izraisīt izsitumus.

Blakusparādības, kuru sastopamības biežums nav zināms:

- reti sastopams asins vēzis, kas rodas pārsvarā gados jauniem cilvēkiem (hepatosplēnisko T šūnu limfoma),
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas,
- dermatomiozīta pasliktināšanās (slimība, kas izpaužas kā izsitumi uz ādas kopā ar muskuļu vājumu).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Simponi

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C). Nesasaldēt.
- Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci kastītē, lai pasargātu no gaismas.
- Šīs zāles drīkst uzglabāt arī ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu, kas norādīts uz kastītes. Uzrakstiet uz kartona iepakojuma jauno derīguma termiņu, norādot dienu/mēnesi/gadu (līdz 30 dienām pēc izņemšanas no ledusskapja). Šīs zāles nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī pēc tam, kad tās uzglabātas istabas temperatūrā. Iznīciniet šīs zāles, ja tās netiek izmantotas agrākajā no šiem termiņiem: līdz jaunajam derīguma termiņam vai līdz derīguma termiņam, kas norādīts uz kastītes.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķidrums nav dzidrs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens, ir duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet savam ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Simponi satur

Aktīvā viela ir golimumabs. Viena 0,5 ml pildspalvveida pilnšļirce satur 50 mg golimumaba.

Citas sastāvdaļas ir sorbīts (E 420), histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām. Vairāk informācijas par sorbītu (E420) skatīt 2. punktā.

Simponi ārējais izskats un iepakojums

Simponi tiek izplatīts kā šķīdums injekcijām vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļircē. Simponi ir pieejams iepakojumā, kas satur 1 pildspalvveida pilnšļirci, un vairāku kastīšu iepakojumā, kas satur 3 (3 iepakojumi pa 1) pildspalvveida pilnšļircēs.

Vīsi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Šķīdums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs (ar pērļainu spīdumu), bezkrāsains vai gaiši dzeltens un var saturēt nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu. Simponi nedrīkst lietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu, kļūvis duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +35312998700
medinfoNI@msd.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

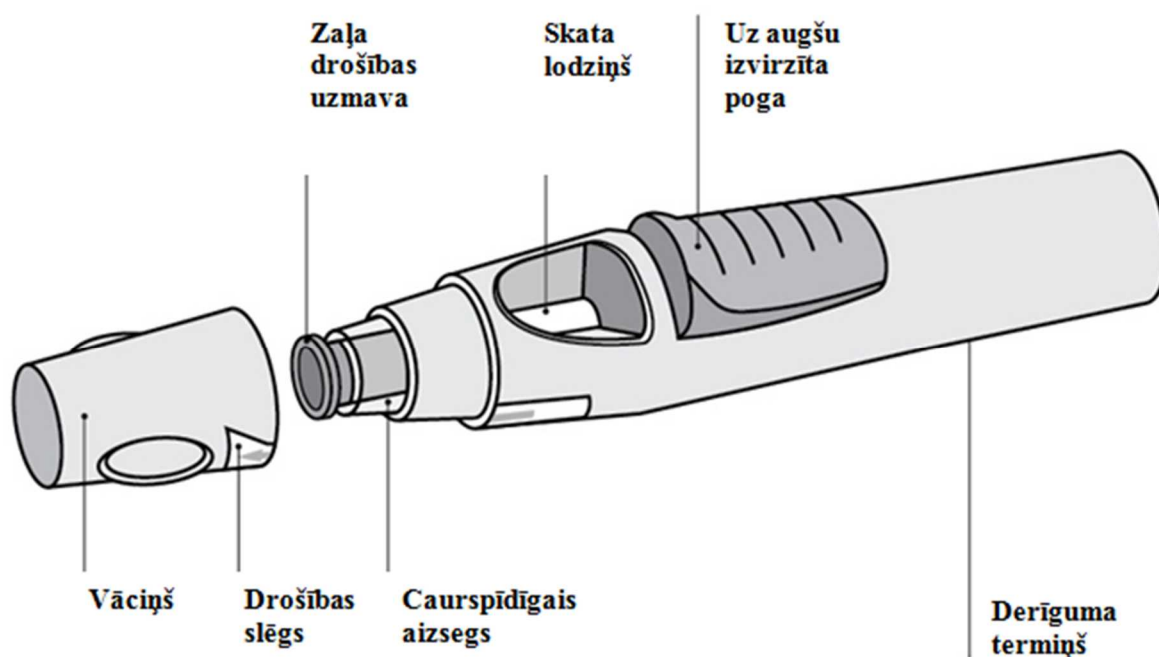
NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Ja vēlaties Simponi injicēt sev pats, veselības aprūpes speciālistam Jūs jāapmāca sagatavoties injekcijai un to sev veikt. Ja neesat apmācīts, sazinieties ar ārstu, medicīnas māsu vai farmaceitu, lai ieplānotu apmācības.

Šajos norādījumos:

1. Pildspalvveida pilnšļirces sagatavošana lietošanai
2. Injekcijas vietas izvēle un sagatavošana
3. Zāļu injicēšana
4. Pēc injekcijas

Tālāk esošajā shēmā (skatīt 1. attēlu) redzams, kā izskatās "SmartJect" pildspalvveida pilnšļirce.



1. attēls

1. Pildspalvveida pilnšļirces sagatavošana lietošanai

- Nekādā gadījumā nesakratiet pildspalvveida pilnšļirci.
- Nenoņemiet vāciņu no pildspalvveida pilnšļirces, līdz injekcijai.
- Pēc pildspalvveida pilnšļirces vāciņa noņemšanas nelieciet to atpakaļ, lai nesalocītu adatu.

Pārbaudiet pildspalvveida pilnšļircu skaitu

Pārbaudiet pildspalvveida pilnšļirci, lai pārliecinātos, ka

- pildspalvveida pilnšļircu skaits un tajās esošā deva ir pareiza:
 - ja Jūsu deva ir 50 mg, Jūs saņemsit vienu 50 mg pildspalvveida pilnšļirci,
 - ja Jūsu deva ir 100 mg, Jūs saņemsit divas 50 mg pildspalvveida pilnšļirci un Jums būs jāievada divas injekcijas. Izvēlieties divas dažādas vietas injekcijām (piemēram, vienu injekciju veiciet labajā augšstilbā un otru - kreisajā augšstilbā) un veiciet uzreiz vienu injekciju pēc otras,
 - ja Jūsu deva ir 200 mg, Jūs saņemsit četras 50 mg pildspalvveida pilnšļirci un Jums būs jāievada četras injekcijas. Izvēlieties dažādas vietas injekcijām un veiciet uzreiz vienu injekciju pēc otras,

Pārbaudiet derīguma termiņu

- Pārbaudiet derīguma termiņu, kas uzdrukāts vai uzrakstīts uz kastītes.
- Pārbaudiet uz pildspalvveida pilnšļirces norādīto derīguma termiņu (tas norādīts aiz "EXP").
- Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja derīguma termiņš ir beidzies. Uzdrukātais derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pārbaudiet drošības slēgu

- Pārbaudiet drošības slēgu ap pildspalvveida pilnšļirces vāciņu.
- Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja slēgs ir pārrauts. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pagaidiet 30 minūtes, lai pildspalvveida pilnšļirce sasniegtu istabas temperatūru

- Lai injekcija tiktu veikta pareizi, atstājiet pildspalvveida pilnšļirci ārpus kastītes bērniem nepieejamā vietā 30 minūtes.
- Nesildiet pildspalvveida pilnšļirci citādi (piemēram, nesildiet to mikroviļņu krāsnī vai karstā ūdenī).
- Nenoņemiet pildspalvveida pilnšļirces vāciņu, līdz tā nav sasilusi līdz istabas temperatūrai.

Sagatavojiet pārējos piederumus

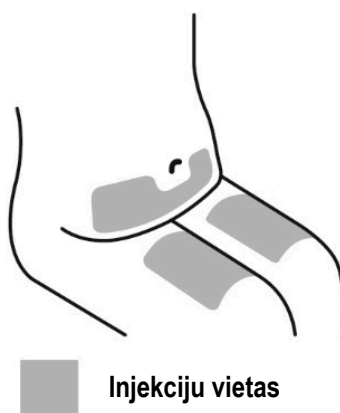
- Gaidot, līdz šļirce sasilst, Jūs varat sagatavot pārējos piederumus, tai skaitā spirta salveti, vates tamponu vai marli un adatu konteineru.

Pārbaudiet pildspalvveida pilnšļircē esošo šķidrumu

- Paskatieties caur skata lodziņu, lai pārliecinātos, ka pildspalvveida pilnšļircē esošais šķidrums ir dzidrs līdz nedaudz opalescējošs (ar pārļainu spīdumu) un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens. Šķidrumu var lietot, ja tas satur nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu.
- Jūs varat ieraudzīt arī gaisa burbuli, kas ir normāli.
- Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja šķidrumam ir neatbilstoša krāsa, tas ir duļķains vai satur lielākas daļiņas. Šādā gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

2. Izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu (skatīt 2. attēlu)

- Jūs varat ievadīt zāles augšstilba priekšpusē vidusdaļā.
- Jūs varat ievadīt zāles vēdera sienā zem nabas, izņemot aptuveni 5 cm zonu tieši zem nabas.
- Neievadiet zāles zonā, kur āda ir jutīga, nobrāzta, apsārtusi, zvīņaina, cieta vai uz tās ir rētas vai strijas.
- Ja vienā reizē ir jāievada vairākas injekcijas, tās jāievada dažādās injekciju vietās.



2. attēls

⚠ NEINJICĒJIET rokā, lai nesabojātu pildspalvveida pilnšļirci un (vai) sevi netraumētu.

Nomazgājiet rokas un notīriet injekcijas vietu.

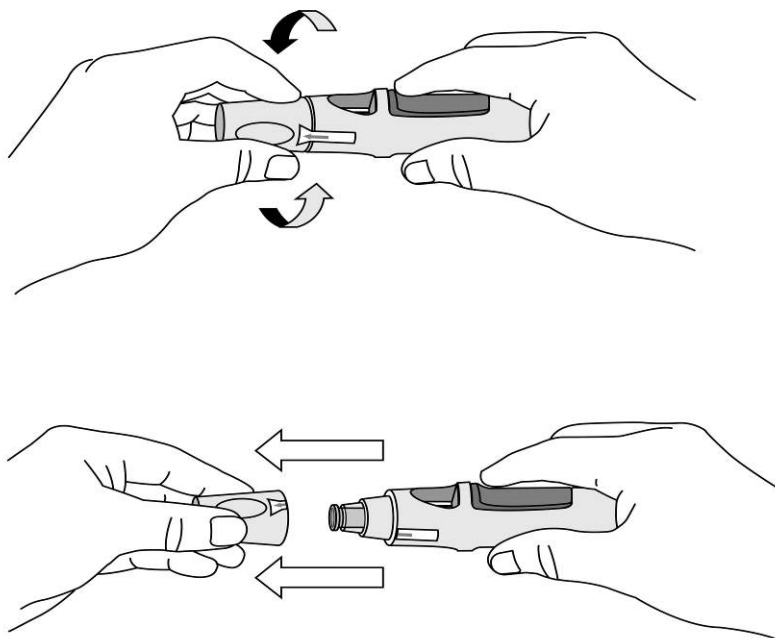
- Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.
- Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti.
- Pirms zāļu ievadīšana ļaujiet ādai nožūt. Neapvēdiniet tīro ādas zonu un nepūtiet uz tās.
- Pirms injekcijas veikšanas šai zonai vairs nepieskarieties.

3. Zāļu ievadīšana

- Vāciņu no pildspalvveida pilnšļirces nedrīkst noņemt, pirms neesat sagatavojies ievadīt zāles.
- Zāles jāievada 5 minūšu laikā pēc vāciņa noņemšanas.

Noņemiet vāciņu (3. attēls)

- Kad esat sagatavojies veikt injekciju, nedaudz pagrieziet vāciņu, lai pārrautu drošības slēgu.
- Noņemiet vāciņu un pēc injekcijas to izmetiet.
- Nelieciet vāciņu atpakaļ, jo tas var bojāt pildspalvveida pilnšļircē esošo adatu.
- Neizmantojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja tā nokritusi pēc vāciņa noņemšanas. Šādā gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.



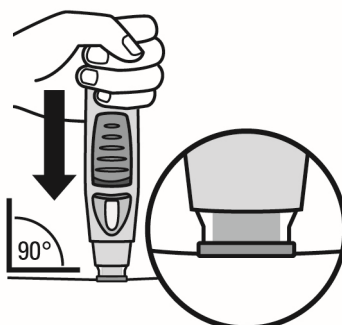
3. attēls

Piespiediet pildspalvveida pilnšļirci pret ādu (skatīt 4. un 5. attēlu), nesakniebjot ādu.



4. attēls.

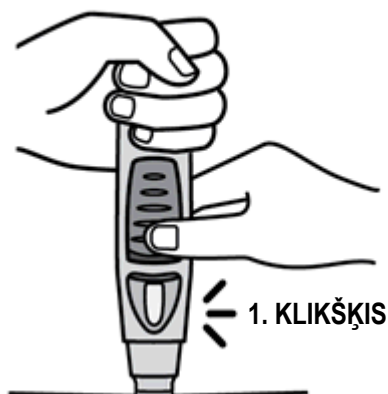
- Ar vienu roku ērti satveriet pildspalvveida pilnšļirci **virs zilās pogas**.
- Pārliecinieties, ka zaļā drošības uzmava ir stabila un maksimāli taisni novietota pret ādu. Ja injicēšanas laikā pildspalvveida pilnšļirce nav stabila, Jūs riskējat salocīt adatu.
- **NESAKNIEBIET** ādu, lai nejauši nesadurtos ar adatu.
- Novietojot pildspalvveida pilnšļirci pret ādu, **NEPIESKARIETIES** zilajai pogai un to **NEPIESPIEDIET**.



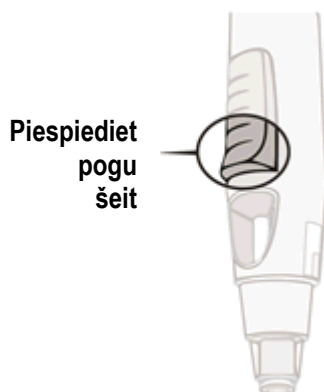
5. attēls.

- Pildspalvveida pilnšļirces atvērto galu 90 grādu leņķī piespiediet pie ādas. Piespiediet pietiekami stipri, lai zaļo drošības uzmavu pabīdītu uz augšu un tā paliktu caurspīdīgajā aizsegā. Ārpus caurspīdīgā aizsega jāpaliek tikai zaļās drošības uznavas platākajai daļai.
- **NEPIESPIEDIET** zilo pogu, kamēr drošības uzmava nav iebīdīta caurspīdīgajā aizsegā. Ja zilo pogu piespiedīsiet pirms drošības uznavas iespiešanas, pildspalvveida pilnšļirce var nedarboties pareizi.
- Injicējiet, nesakniebjot ādu.

Piespiediet pogu, lai ievadītu zāles (skatīt 6. un 7. attēlu)



6. attēls

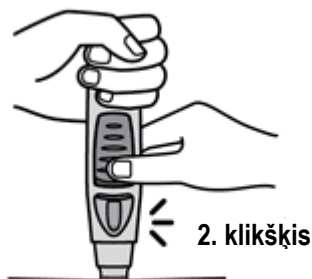


7. attēls

- Turpiniet spiest pildspalvveida pilnšļirci pie ādas. **Ar otru roku piespiediet zilās pogas izvirzīto daļu**, lai uzsāktu injicēšanu. Nepiespiediet zilo pogu, ja pildspalvveida pilnšļirce **nav piespiesta pie ādas** un drošības uzmava nav iebīdīta caurspīdīgajā aizsegā.
- Pēc pogas piespiešanas tā paliks iespiesta, tādēļ Jums tā vairs nav jāspiež.
- Ja šķiet, ka poga ir grūti piespiežama, nespiediet stiprāk. Atlaidiet pogu, paceliet pildspalvveida pilnšļirci uz augšu un sāciet vēlreiz. Nespiediet pogu, kamēr zaļā drošības uzmava nav pilnībā piespiesta pie ādas, un pēc tam piespiediet pogas izvirzīto daļu.
- **Jūs dzirdēsiet skaļu ‘klikšķi’ – neuztraucieties.** Pirmais ‘klikšķis’ nozīmē, ka adata ir ievietota un injekcija ir sākusies. Šajā laikā Jūs varat Just adatas dūrienu un varat arī to nejust.

Neatceliet pildspalvveida pilnšļirci no ādas. Ja atcelsiet pildspalvveida pilnšļirci no ādas, Jūs varat nesaņemt pilnu zāļu devu.

Turpiniet spiest, līdz sadzirdat nākamo “klikšķi” (skatīt 8. attēlu). Parasti paiet 3–6 sekundes, tomēr līdz otrajam “klikšķim” var paiet pat 15 sekundes.



8. attēls.

- Turpiniet spiest pildspalvveida pilnšļirci pie ādas, līdz sadzirdat otru “klikšķi” (tas norāda uz to, ka injekcija ir pabeigta un ka adata ir atgriezies pildspalvveida pilnšļircē).
- Noņemiet pildspalvveida pilnšļirci no injekcijas vietas.

- Piezīme: ja neesat sadzirdējis otro “klikšķi”, pagaidiet 15 sekundes pēc pogas piespiešanas pirmo reizi, un pēc tam noņemiet automātisko injektoru no injekcijas vietas.

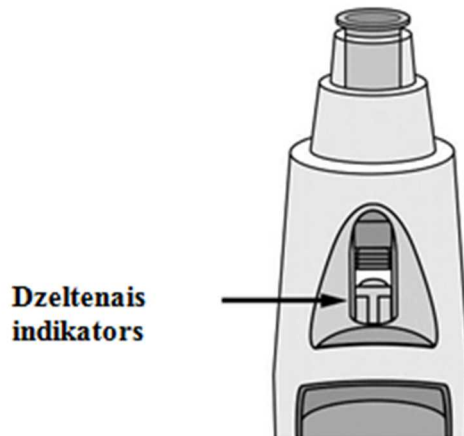
4. Pēc injekcijas

Izmantojiet vati vai saiti

- Injekcijas vietā var būt nedaudz asins vai šķidruma. Tas ir normāli.
- Jūs varat injekcijas vietai 10 sekundes piespiest vati vai marles saiti.
- Ja nepieciešams, varat pārklāt injekcijas vietu ar nelielu plāksteri.
- Neberzējiet ādu.

Pārbaudiet lodziņu - dzeltenais indikators liecina, ka šļirce ir darbojusies pareizi (skatīt 9. attēlu)

- Dzeltenais indikators ir savienots ar pilnšļirces virzuli. Ja lodziņā nav redzams dzeltenais indikators, virzulis nav pietiekami nospiests, un injekcija nav veikta.
- Dzeltenais indikators aizpildīs pusi no skata lodziņa. Tā tam jābūt.
- Ja lodziņā nav redzams dzeltenais indikators, vai, ja Jums šķiet, ka nav saņēmta pilna devu, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Neievadiet otru devu, kamēr neesat aprunājies ar ārstu.



9. attēls

Izmetiet pildspalvveida pilnšļirci (skatīt 10. attēlu)

- Nekavējoties ievietojiet šļirci adatu konteinerā. Pārlicinieties, ka izmetat konteineru, kad tas ir pilns, kā norādījis ārsts vai medicīnas māsa.

Ja domājat, ka kaut kas injekcijas laikā bijis nepareizi, vai neesat par to pārlicināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.



10. attēls

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Simponi 50 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē *golimumab*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Ārsts Jums izsniegs arī Pacienta atgādinājuma kartīti, kurā ir svarīga drošuma informācija, kas Jums jāzina pirms Simponi lietošanas sākšanas un tās laikā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Simponi un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Simponi lietošanas
3. Kā lietot Simponi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Simponi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Simponi un kādam nolūkam tās lieto

Simponi satur aktīvo vielu, ko sauc par golimumabu.

Simponi pieder pie zālēm, ko sauc par 'TNF blokatoriem'. **Pieaugušajiem** to lieto šādu iekaisuma slimību ārstēšanai:

- reimatoīdais artrīts,
- psoriātiskais artrīts,
- aksiāls spondilartrīts, tai skaitā ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma,
- čūlainais kolīts.

Bērniem, kuri ir vismaz 2 gadus veci, Simponi tiek lietots, lai ārstētu poliartikulāru juvenilu idiopātisku artrītu.

Simponi darbojas, pārtraucot proteīna, ko sauc par 'audzēju nekrozes faktoru alfa' (TNF- α), darbību. Šis proteīns organismā iesaistīts iekaisuma norisēs, un tā bloķēšana var mazināt iekaisumu.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība. Ja Jums ir aktīvs reimatoīdais artrīts, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja uz šīm zālēm nereaģēsiet pietiekami labi, Jums var nozīmēt Simponi, kas būs jālieto kombinācijā ar citām zālēm, ko sauc par metotreksātu, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus,
- palēninātu Jūsu kaulu un locītavu bojājumu attīstību,
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Psoriātiskais artrīts

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība, kas parasti noris vienlaikus ar ādas iekaisuma slimību psoriāzi. Ja Jums ir aktīvs psoriātiskais artrīts, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja uz šīm zālēm nereaģēsiet pietiekami labi, Jums var nozīmēt Simponi, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus,

- palēninātu bojājumu rašanos kaulos un locītavās.
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma ir mugurkaula iekaisuma slimības. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja uz šīm zālēm nereaģēsiet pietiekami labi, Jums var nozīmēt Simponi, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus,
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Čūlainais kolīts

Čūlainais kolīts ir zarnu iekaisuma slimība. Ja Jums ir čūlainais kolīts, Jums vispirms dos citas zāles. Ja šīs zāles neiedarbošies pietiekami labi, slimības ārstēšanai Jums parakstīs Simponi.

Poliartikulārais juvenilais idiopātiskais artrīts

Poliartikulārais juvenilais idiopātiskais artrīts ir iekaisīga slimība, kas izraisa bērniem locītavu sāpes un pietūkumu. Ja Jums ir poliartikulārais juvenilais idiopātiskais artrīts, ārstēšanas sākumā tiks nozīmētas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, tad tiks nozīmēta Simponi kombinācijā ar metotreksātu, lai ārstētu šo slimību.

2. Kas Jums jāzina pirms Simponi lietošanas

Nelietojiet Simponi šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret golimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir tuberkuloze (TB) vai kāda cita smaga infekcijas slimība.
- Ja Jums ir mērena vai smaga sirds mazspēja.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, pirms Simponi lietošanas pārrunājiet to ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Simponi lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Infekcijas

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums jau ir vai Simponi lietošanas laikā, vai pēc tā lietošanas rodas infekcijas simptomi. Infekcijas simptomi ir drudzis, klepus, elpas trūkums, gripai līdzīgi simptomi, caureja, brūces, zobu kaites vai dedzināšanas sajūta urinējot.

- Simponi lietošanas laikā infekcijas Jums var rasties daudz vieglāk.
- Infekcijas slimības var progresēt daudz ātrāk un būt daudz smagākas. Bez tam no jauna var rasties kādas Jums jau bijušas infekcijas slimības.

Tuberkuloze (TB)

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas tuberkulozes simptomi.

Tuberkulozes simptomi ir pastāvīgs klepus, novājēšana, nogurums, drudzis vai svīšana naktī.

- Pacientiem, kuri ārstēti ar Simponi, ziņots par tuberkulozes gadījumiem, retos gadījumos pat pacientiem, kuri tika ārstēti ar zālēm pret tuberkulozi. Ārsts veiks izmeklējumus, lai noskaidrotu, vai Jums nav tuberkulozes. Šos izmeklējumus ārsts atzīmēs Jūsu Pacienta atgādinājuma kartītē.
- Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai esat nonācis ciešā saskarē ar kādu, kuram ir vai ir bijusi tuberkuloze.
- Ja ārsts uzskatīs, ka ir tuberkulozes risks, pirms Simponi terapijas sākšanas Jūs varat tikt ārstēti ar zālēm pret tuberkulozi.

B hepatīta vīruss (HBV)

- Ja esat B hepatīta vīrusa nēsātājs vai ja Jums agrāk bijusi B hepatīta vīrusa infekcija, pirms Simponi ievadīšanas pastāstiet par to savam ārstam.
- Ja Jums šķiet, ka varat būt pakļauts B hepatīta vīrusa infekcijas iegūšanas riskam, pastāstiet par to savam ārstam.
- Jūsu ārstam jāveic Jūsu pārbaude attiecībā uz B hepatīta vīrusa infekciju.
- Ārstēšana ar TNF blokatoriem, piemēram, Simponi, pacientiem, kas ir B hepatīta vīrusa nēsātāji, var izraisīt šī vīrusa reaktivizēšanos, kas dažos gadījumos var būt bīstami dzīvībai.

Invazīvas sēnīšinfekcijas

Ja esat dzīvojis vai ceļojis apvidos, kur bieži sastopamas specifisku sēnīšu veidu izraisītas infekcijas, kas var skart plaušas vai citas ķermeņa daļas (sauc par histoplazmozi, kokcidioidomikozi vai blastomikozi), nekavējoties pastāstiet par to ārstam. Vaicājiet savam ārstam, ja nezināt, vai šīs sēnīšinfekcijas ir bieži sastopamas apvidū, kurā dzīvojāt vai ceļojāt.

Vēzis un limfoma

Pirms Simponi lietošanas sākšanas pastāstiet ārstam, ja Jums kādreiz ir noteikta limfomas (viena veida asins vēža) vai kāda cita veida vēža diagnoze.

- Simponi vai cita TNF blokatora lietošanas laikā Jums var palielināties limfomas vai cita veida vēža rašanās risks.
- Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu un citām iekaisuma slimībām, kuriem slimība ir bijusi ilga, limfomas rašanās risks var būt lielāks par vidējo risku.
- Starp bērnu un pusaudžu vecuma pacientiem, kuri lietoja TNF blokatorus, ir bijuši vēža gadījumi, tostarp arī neparastas vēža formas, kuru rezultātā dažkārt iestājās nāve.
- Retos gadījumos pacientiem pēc citu TNF blokatoru lietošanas atklāta specifiska un smaga limfoma, ko sauc par hepatosplēnisko T šūnu limfomu. Vairums šo pacientu bija pusaudži un jauni pieauguši vīrieši. Šis vēža paveids parasti izraisīja nāvi. Gandrīz visi šie pacienti bija saņēmuši arī zāles, ko sauc par azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu. Pasakiet ārstam, ja kopā ar Simponi lietojat arī azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu.
- Pacientiem ar pastāvīgu astmu, hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), kā arī kaislīgiem smēķētājiem Simponi terapijas gadījumā var būt palielināts vēža risks. Ja Jums ir smaga pastāvīga astma, HOPS vai esat kaislīgs smēķētājs, Jums ir jāapspriež ar savu ārstu, vai ārstēšana ar TNF blokatoru Jums ir piemērota.
- Dažiem pacientiem, kurus ārstēja ar golimumabu, attīstījās noteikti ādas vēža veidi. Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas jebkādas ādas izskata vai augšanas izmaiņas.

Sirds mazspēja

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums rodas jauni vai pasliktinās jau esoši sirds mazspējas simptomi. Sirds mazspējas simptomi var būt elpas trūkums vai kāju pietūkšana.

- TNF blokatoru, ieskaitot Simponi, lietošanas laikā ziņots par sastrēguma sirds mazspējas rašanos vai stāvokļa pasliktināšanos. Dažos gadījumos pacients nomira.
- Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un tiek ārstēts ar Simponi, ārstam Jūs rūpīgi jānovēro.

Nervu sistēmas slimība

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums kādreiz noteikta demielinizējošas slimības, piemēram, multiplās sklerozes, diagnoze, vai rodas tās simptomi. Simptomi var būt redzes pārmaiņas, roku vai kāju vājums vai tirpšana, vai nejutīgums kādā organisma daļā. Ārsts lems, vai varēsiet lietot Simponi.

Ķirurģiskas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras

- Pastāstiet ārstam, ja paredzēts veikt kādas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras.
- Pastāstiet ķirurgam vai zobārstam, kas veic procedūru, ka tiek ārstēts ar Simponi, parādot viņiem savu Pacienta atgādinājuma kartīti.

Autoimūna slimība

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas vilkēdes simptomi. Simptomi var būt pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu sāpes un nogurums.

- Retos gadījumos cilvēkiem, kas ārstēti ar TNF blokatoriem, radusies vilkēde.

Asins slimība

Dažiem pacientiem organisms var neizstrādāt pietiekami daudz asins šūnu, kas palīdz cīnīties ar infekcijām vai kas aptur asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nemazinās, ļoti viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai izskatāties ļoti bāls, nekavējoties zvaniet savam ārstam. Ārsts var nolemt pārtraukt ārstēšanu.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, pirms Simponi lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Vakcinēšanās

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir veikta vakcīnas ievadīšana vai tā ir paredzēta.

- Simponi lietošanas laikā Jums nedrīkst ievadīt noteiktas (dzīvas) vakcīnas.
- Dažas vakcīnas var izraisīt infekcijas. Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi Simponi, Jūsu bērns aptuveni sešus mēnešus pēc tam, kad Jūs grūtniecības laikā būsiet saņēmusi pēdējo devu, var būt pakļauts lielākam šādu infekciju riskam. Ir svarīgi informēt bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par to, ka esat saņēmusi vai saņemat Simponi, lai viņi var lemt, kad Jūsu bērnam nepieciešama kāda vakcīna.

Konsultējieties ar sava bērna ārstu par bērna vakcināciju. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Simponi, ja tas ir iespējams, ieteicams veikt visu nepieciešamu imunizācijas kursu.

Terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Pastāstiet ārstam, ja nesen esat saņēmis vai tiek plānota ārstēšana ar terapeitiskiem infekcijas izraisītājiem (piemēram, BCG instalācija urīnpūslī vēža terapijai).

Alerģiskas reakcijas

Ja pēc ārstēšanas ar Simponi Jums rodas alerģiskas reakcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam. Alerģiskas reakcijas simptomi var būt, piemēram, sejas, lūpu, mēles vai rīkles tūska, kas var izraisīt apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu, kā arī izsitumi, nātrene, plaukstu, pēdu vai potīšu pietūkums.

- Dažas no šīm reakcijām var būt smagas vai — retos gadījumos — dzīvībai bīstamas.
- Dažas no šīm reakcijām ir radušās pēc pirmās Simponi lietošanas reizes.

Bērni

Simponi nav ieteicams lietot bērniem ar poliartikulāro juvenilo idiopātisko artrītu, kas ir jaunāki par 2 gadiem, jo tas nav pētīts šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Simponi

- Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot jebkādas citas zāles, kuras lieto reimatoīdā artrīta, poliartikulārā juvenilā idiopātiskā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta, aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma vai čūlainā kolīta ārstēšanā.
- Jūs nedrīkstat lietot Simponi vienlaikus ar zālēm, kas satur aktīvās vielas anakinru vai abataceptu. Šīs zāles lieto reimatisku slimību ārstēšanai.
- Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas citas zāles, kas ietekmē Jūsu imūnsistēmu.
- Simponi lietošanas laikā Jūs nedrīkstat saņemt noteiktas (dzīvās) vakcīnas.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, pirms Simponi lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pirms Simponi lietošanas pārrunājiet ar savu ārstu, ja:

- Simponi lietošanas laikā Jums ir iestājusies grūtniecība vai to plānojat. Informācija par šo zāļu ietekmi uz grūtniecēm ir ierobežota. Ja tiek ārstēta ar Simponi, Jums ārstēšanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās Simponi injekcijas jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, izmantojot adekvātu pretapaugļošanās metodi. Grūtniecības laikā Simponi drīkst lietot tikai tad, ja tas Jums ir absolūti nepieciešams.
- Barošanu ar krūti drīkst sākt, ja pēdējā Simponi deva ievadīta vismaz pirms 6 mēnešiem. Bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc, ja Jums plānota Simponi lietošana.
- Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi Simponi, Jūsu bērnam ir iespējams lielākas infekcijas risks. Pirms tam, kad Jūsu bērns saņem jebkuru vakcīnu, ir svarīgi informēt bērna ārstus vai citus veselības aprūpes speciālistus, ka esat saņēmusi vai saņemat Simponi (sīkāku informāciju skatīt apakšpunktā par vakcināciju).

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Simponi minimāli ietekmē uz Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Tomēr pēc Simponi lietošanas var rasties reibonis. Ja radies reibonis, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus un izmantot instrumentus vai mehānismus.

Simponi satur lateksu un sorbītu

Jūtība pret lateksu

Viena pilnšļircis sastāvdaļa, adatas aizsargapvalks, satur lateksu. Tā kā latekss var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas, pirms Simponi lietošanas informējiet ārstu, ja Jums vai Jūsu aprūpētājam ir alerģija pret lateksu.

Sorbīta nepanesība

Katrā šo zāļu pilnšļircē ir 20,5 mg sorbīta (E 420).

3. Kā lietot Simponi

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz Simponi tiek ievadīts

Reimatoīdais artrīts, psoriātiskais artrīts un aksiāls spondilartrīts, tai skaitā ankirozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma:

- Ieteicamā deva ir 50 mg (1 pilnšļircis saturs), ko ievada vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša dienā.
- Pirms ceturtās devas ievadīšanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts noteiks, vai Jums jāturpina Simponi lietošana.
 - Ja Jūsu ķermeņa masa pārsniedz 100 kg, devu var palielināt līdz 100 mg (2 pilnšļircu saturs), ko ievada vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša dienā.

Poliartikulārais juvenīlais idiopātiskais artrīts:

- Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg, ieteicamā deva ir 50 mg vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša datumā. Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, pieejama 45 mg/0,45 ml pildspalvveida pilnšļirce. Jūsu ārsts sniegs Jums informāciju par pareizu devu, kāda jālieto.
- Konsultējieties ar ārstu pirms ceturtās devas lietošanas. Ārsts noteiks, vai Jums ir jāturpina Simponi lietošana.

Čūlainais kolīts

- Tabulā parādīts, kā Jums parasti ievadīs šīs zāles.

Sākotnējā ārstēšana	Sācumdeva ir 200 mg (4 pilnšļirču saturs), pēc tam 100 mg (2 pilnšļirču saturs) pēc 2 nedēļām.
Balstterapija	<ul style="list-style-type: none">• Pacientiem, kuru ķermeņa masa nepārsniedz 80 kg: 50 mg (1 pilnšļirces saturs) 4 nedēļas pēc pēdējās devas, tad ik pēc 4 nedēļām. Jūsu ārsts var nozīmēt 100 mg (2 pildspalvveida pilnšļirču saturs), izvērtējot, cik labi Jums Simponi darbojas.• Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 80 kg vai vairāk: 100 mg (2 pilnšļirču saturs) 4 nedēļas pēc pēdējās devas, tad ik pēc 4 nedēļām.

Kā Simponi tiek ievadīts

- Simponi tiek ar injekciju ievadīts zem ādas (subkutāni).
- Sākumā ārsts vai medicīnas māsa Jums var ievadīt Simponi. Taču Jūs un Jūsu ārsts varat izlemt, ka varat Simponi ievadīt sev pats. Šādā gadījumā Jūs pamācīs, kā veikt Simponi injekciju sev pašam.

Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir kādi jautājumi par injekcijas veikšanu sev pašam. Detalizētus "Norādījumus par lietošanu" atradīsiet šīs instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis Simponi vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vai Jums ir ievadīts pārāk daudz Simponi (vai nu pārāk daudz ievadīts vienā reizē, vai arī zāles ievadītas pārāk bieži), nekavējoties informējiet par to savu ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet sev līdzī iepakojuma kastīti un šo instrukciju pat tad, ja tā ir tukša.

Ja esat aizmirsis lietot Simponi

Ja esat aizmirsis lietot Simponi iepļānotajā datumā, ievadiet aizmirsto devu, tiklīdz par to atceraties.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Kad jāievada nākamā deva:

- ja esat nokavējis mazāk nekā 2 nedēļas, injicējiet aizmirsto devu, līdzko atceraties, un turpiniet sākotnējo shēmu;
- ja esat nokavējis vairāk nekā 2 nedēļas, injicējiet aizmirsto devu, līdzko atceraties, un konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, kad Jums jāievada nākamā deva.

Ja neesat pārliecināts, kā rīkoties, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja pārtraucat lietot Simponi

Ja apsverat Simponi lietošanas pārtraukšanu, vispirms konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažiem pacientiem var rasties nopietnas blakusparādības un var būt nepieciešama ārstēšana. Lietojot 100 mg devu, dažu blakusparādību risks ir lielāks nekā lietojot 50 mg devu. Blakusparādības var rasties pat vairākus mēnešus pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt jebkuru no šādām Simponi nopietnām blakusparādībām:

- **alerģiskas reakcijas, kuras var būt nopietnas, vai retos gadījumos, dzīvībai bīstamas (retas).** Alerģiskas reakcijas simptomi var būt sejas, lūpu, mutes vai rīkles tūska, kas var izraisīt rīšanas vai elpošanas traucējumus, ādas izsitumi, nātrene, roku, kāju vai potīšu tūska. Dažas no šīm reakcijām radās pēc pirmās Simponi ievadīšanas.,
- **nopietnas infekcijas (tai skaitā tuberkulozes, bakteriālas infekcijas, tajā skaitā nopietnas asins infekcijas slimības un pneimonija, smagas sēnīšinfekcijas un citas oportunistiskas infekcijas) (bieži).** Infekcijas simptomi var būt drudzis, nogurums, (pastāvīgs) klepus, elpas trūkums, gripai līdzīgi simptomi, novājēšana, svīšana naktī, caureja, brūces, zobu kaites un dedzināšanas sajūta urinējot,
- **B hepatīta vīrusa reaktivācija, ja esat vīrusa nēsātājs vai Jums iepriekš ir bijis B hepatīts (reti).** Simptomi var būt ādas un acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā, urīns tumši brūnā krāsā, sāpes vēdera labajā pusē, drudzis, slikta dūša, vemšana un ļoti stiprs nogurums.
- **nervu sistēmas slimība, piemēram, multiplā skleroze (reti).** Nervu sistēmas slimības simptomi var būt redzes izmaiņas, nespēks rokās vai kājās, nejutīgums vai tirpšana jebkurā ķermeņa daļā,
- **limfmezglu vēzis (limfoma) (reti).** Limfomas simptomi var būt limfmezglu pietūkums, ķermeņa masas zudums vai drudzis,
- **sirds mazspēja (reti).** Sirds mazspējas simptomi var būt elpas trūkums vai kāju tūska.
- **imūnās sistēmas slimību pazīmes, kuras sauc par:**
 - **sarkano vilkēdi (reti).** Simptomi var būt sāpes locītavās vai izsitumi uz vaigiem vai rokām, kuri ir jutīgi pret sauli,
 - **sarkoidoze (reti).** Simptomi var ietvert pastāvīgu klepu, elpas trūkumu, sāpes krūškurvī, drudzi, limfmezglu pietūkumu, ķermeņa masas zudumu, ādas izsitumus un neskaidru redzi,
- **mazo asinsvadu pietūkums (asinsvadu iekaisums) (reti).** Simptomi var ietvert drudzi, galvassāpes, ķermeņa masas zudumu, svīšanu naktī, izsitumus un nervu sistēmas traucējumus, piemēram, nejutīgumu un tirpšanu,
- **ādas vēzis (retāk).** Ādas vēža simptomi var ietvert izmaiņas ādas izskatā un izaugumus uz ādas,
- **asins slimība (bieži).** Asins slimības simptomi var būt nepārtraukts drudzis, zilumu veidošanās vai asiņošana pat pēc nelielām traumām,
- **asins vēzis (leikēmija) (reti).** Leikēmijas simptomi var ietvert drudzi, nogurumu, biežas infekcijas, vieglu zilumu rašanos un svīšanu naktī.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja ievērojat kādu no iepriekš minētajiem simptomiem.

Simponi lietošanas laikā novērotas šādas papildus blakusparādības

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- augšējo elpceļu infekcijas slimības, sāpoša rīkle vai aizsmakums, iesnas.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- patoloģiski aknu darbības izmeklējumi (paaugstināts aknu enzīmu līmenis), ko atklāj ārsta nozīmētos asins izmeklējumos,
- reibonis,
- galvassāpes,
- nejutīguma vai tirpšanas sajūta,
- virspusējas sēnīšinfekcijas,
- abscess,
- bakteriālas infekcijas (piemēram, celulīts),
- samazināts sarkano asins šūnu skaits,
- samazināts balto asins šūnu skaits,
- pozitīvs vilkēdes asins analīžu rezultāts,
- alerģiskas reakcijas,
- gremošanas traucējumi,
- sāpes kuņģī,

- slikta dūša,
- gripa,
- bronhīts,
- deguna blakusdobumu infekcija,
- aukstumpumpas,
- paaugstināts asinsspiediens,
- drudzis,
- astma, elpas trūkums, sēkšana,
- kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, arī kuņģa un resnās zarnas gļotādas iekaisums, kas var izraisīt drudzi,
- sāpes un čūlas mutē,
- reakcijas zāļu ievadīšanas vietā (arī apsārtums, sacietējums, sāpes, zilums, nieze, tirpšana un kairinājums),
- matu izkrišana,
- izsitumi un ādas nieze,
- miega traucējumi,
- depresija,
- vājuma sajūta,
- kaulu lūzumi,
- diskomforta sajūta krūtīs.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- nieru infekcija,
- vēzis, arī ādas vēzis, un neļaudabīgi jaunveidojumi vai sacietējumi, piemēram, dzimumzīmes,
- ādas pūslīši,
- smaga infekcija visā organismā (sepsē), kas dažkārt ietver arī zemu asinsspiedienu (septisks šoks),
- psoriāze (tostarp arī uz delnām un/vai pēdu apakšpusēm un/vai arī ādas pūšļu formā),
- samazināts trombocītu skaits,
- apvienots samazināts trombocītu, sarkano un balto asinsķermenīšu skaits,
- vairogdziedzera darbības traucējumi,
- paaugstināts glikozes līmenis asinīs,
- paaugstināts holesterīna līmenis asinīs,
- līdzsvara traucējumi,
- redzes traucējumi,
- acs iekaisums (konjunktivīts),
- acu alerģija,
- neregulāras sirds darbības sajūta,
- asinsvadu sašaurināšanās sirdī,
- asins recekļi,
- pietvīkums,
- aizcietējums,
- hronisks plaušu iekaisums,
- skābes atvilkis (grēmas),
- žultsakmeņi,
- aknu darbības traucējumi,
- krūšu dziedzeru traucējumi,
- menstruāciju traucējumi.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- kaulu smadzeņu nespēja ražot asins šūnas,
- ievērojami samazināts balto asins šūnu skaits,
- locītavu vai tām apkārt esošo audu infekcija,

- dzīšanas traucējumi,
- iekšējo orgānu asinsvadu iekaisums,
- leukēmija,
- melanoma (ādas vēža veids),
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža veids),
- lihenoidas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz gļotādām),
- ādas zvīņošanās, lobīšanās,
- imūnsistēmas traucējumi, kuri varētu ietekmēt plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk izpaužas sarkoidozes formā),
- roku vai kāju pirkstu sāpes un krāsas pārmaiņas,
- garšas sajūtas traucējumi,
- urīnpūšļa darbības traucējumi,
- nieru darbības traucējumi,
- ādas asinsvadu iekaisums, kas var izraisīt izsitumus.

Blakusparādības, kuru sastopamības biežums nav zināms:

- reti sastopams asins vēzis, kas rodas pārsvarā gados jauniem cilvēkiem (hepatosplēnisko T šūnu limfoma),
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas,
- dermatomiozīta pasliktināšanās (slimība, kas izpaužas kā izsitumi uz ādas kopā ar muskuļu vājumu).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Simponi

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C). Nesasaldēt.
- Uzglabāt pilnšļirci kastītē, lai pasargātu no gaismas.
- Šīs zāles drīkst uzglabāt arī ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu, kas norādīts uz kastītes. Uzrakstiet uz kartona iepakojuma jauno derīguma termiņu, norādot dienu/mēnesi/gadu (līdz 30 dienām pēc izņemšanas no ledusskapja). Šīs zāles nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī pēc tam, kad tās uzglabātas istabas temperatūrā. Iznīciniet šīs zāles, ja tās netiek izmantotas agrākajā no šiem termiņiem: līdz jaunajam derīguma termiņam vai līdz derīguma termiņam, kas norādīts uz kastītes.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķidrums nav dzidrs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens, ir duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet savam ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Simponi satur

Aktīvā viela ir golimumabs. Viena 0,5 ml pilnšļirce satur 50 mg golimumaba. Citas sastāvdaļas ir sorbīts (E 420), histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām. Vairāk informācijas par sorbītu (E420) skatīt 2. punktā.

Simponi ārējais izskats un iepakojums

Simponi tiek izplatīts kā šķīdums injekcijām vienreizējas lietošanas pilnšļircē. Simponi ir pieejams iepakojumā, kas satur 1 pilnšļirci, un vairāku kastīšu iepakojumā, kas satur 3 (3 iepakojumi pa 1) pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Šķīdums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs (ar pārļainu spīdumu), bezkrāsains vai gaiši dzeltens un var saturēt nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu. Simponi nedrīkst lietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +35312998700
medinfoNI@msd.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

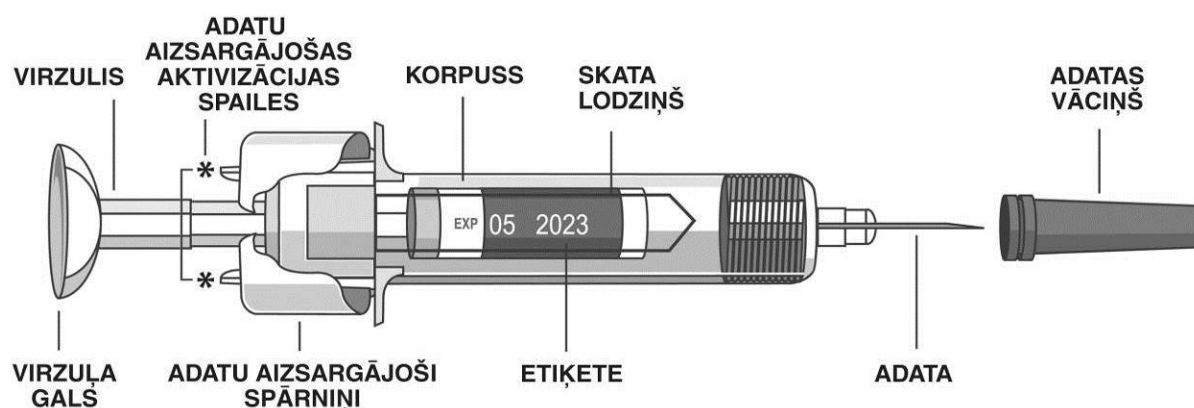
NORĀDĪJUMI PAR ZĀĻU LIETOŠANU

Ja vēlaties Simponi injicēt sev pats, veselības aprūpes speciālistam Jūs jāapmāca sagatavoties injekcijai un to sev veikt. Ja neesat apmācīts, sazinieties ar ārstu, medicīnas māsu vai farmaceitu, lai ieklānotu apmācības.

Šajos norādījumos:

1. Pilnšļirces sagatavošana lietošanai
2. Injekcijas vietas izvēle un sagatavošana
3. Zāļu injicēšana
4. Pēc injekcijas

Tālāk esošajā shēmā (skatīt 1. attēlu) attēlota pilnšļirces uzbūve.



1. attēls

1. Sagatavošanās pilnšļirces lietošanai

Turiet pilnšļirci aiz tās korpusa

- Neturiet to aiz virzūļa gala, virzūļa, adatu aizsargājošiem spārniņiem vai adatas vāciņa.
- Nekādā gadījumā neatvelciet virzuli.
- Nekādā gadījumā nesakratiet pilnšļirci.
- Nenoņemiet adatas vāciņu no pilnšļirces, līdz tas nav norādīts.
- Nepieskarieties adatu aizsargājošām aktivēšanas spailēm (1. attēlā norādītas ar zvaigznītēm*), lai novērstu priekšlaicīgu adatas pārklāšanu ar adatas aizsargapvalku.

Pārbaudiet pilnšļirču skaitu

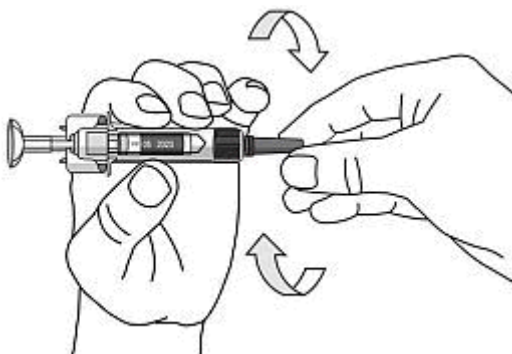
Pārbaudiet pilnšļirces, lai pārliecinātos, ka

- pilnšļirču skaits un tajās esošā deva ir pareiza:
 - ja Jūsu deva ir 50 mg, Jūs saņemsit vienu 50 mg pilnšļirci,
 - ja Jūsu deva ir 100 mg, Jūs saņemsit divas 50 mg pilnšļirces un Jums būs sev jāievada divas injekcijas. Izvēlieties divas dažādas vietas injekcijām (piemēram, vienu injekciju veiciet labajā augšstilbā un otru - kreisajā augšstilbā) un veiciet uzreiz vienu injekciju pēc otras,
 - ja Jūsu deva ir 200 mg, Jūs saņemsit četras 50 mg pilnšļirces un Jums būs sev jāievada četras injekcijas. Izvēlieties dažādas vietas injekcijām un veiciet uzreiz vienu injekciju pēc otras.

Pārbaudiet derīguma termiņu (skatīt 2. attēlu)

- Pārbaudiet derīguma termiņu, kas uzdrukāts vai uzrakstīts uz kastītes.
- Pārbaudiet derīguma termiņu (kas norādīts aiz "EXP") uz etiķetes, paskatoties caur skata lodziņu uz pilnšļirces korpusa.
- Ja nevarat saskatīt derīguma termiņu cauri skata lodziņam, turiet pilnšļirci aiz korpusa un pagrieziet adatas vāciņu, lai derīguma termiņš nonāktu pret skata lodziņu.

Nelietojiet pilnšļirci, ja derīguma termiņš ir beidzies. Uzdrukātais derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu. Lūdziet palīdzību ārstam vai farmaceitam.



2. attēls

Pagaidiet 30 minūtes, lai pilnšļirce sasniegtu istabas temperatūru

- Lai injekcija tiktu veikta pareizi, atstājiet šļirci ārpus kastītes bērniem nepieejamā vietā 30 minūtes.

Nesildiet pilnšļirci citādi (piemēram, nesildiet to mikroviļņu krāsnī vai karstā ūdenī).

Nenoņemiet pilnšļirces vāciņu, līdz tā nav sasilusi līdz istabas temperatūrai.

Sagatavojiet pārējos piederumus

Gaidot, līdz pilnšļirce sasilst, Jūs varat sagatavot pārējos piederumus, tai skaitā spirta salveti, vates tamponu vai marli un adatu konteineru.

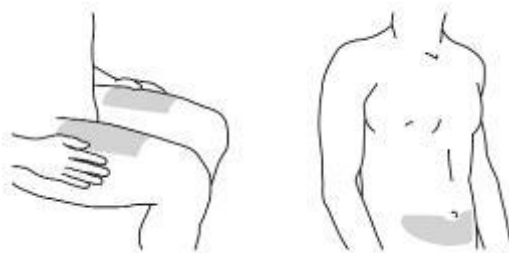
Pārbaudiet pilnšļircē esošo šķidrumu

- Turiet pilnšļirci aiz tās korpusa tā, lai adatas vāciņš būtu vērsts uz leju.
- Paskatieties caur skata lodziņu, lai pārlicinātos, ka pilnšļircē esošais šķidrums ir dzidrs līdz nedaudz opalescējošs (ar pārļainu spīdumu) un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens. Šķidrumu var lietot, ja tas satur nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu.
- Ja nespējat caur skata lodziņu saskatīt šķidrumu, turiet pilnšļirci aiz tās korpusa un pagroziet adatas vāciņu, lai šķidrums nostātos pret skata lodziņu (skatīt 2. attēlu).

Nelietojiet pilnšļirci, ja šķidrumam ir neatbilstoša krāsa, tas ir duļķains vai satur lielākas daļiņas. Šādā gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

2. Injekcijas vietas izvēle un sagatavošana (skatīt 3. attēlu)

- Parasti Jūs ievadīsiet zāles sev augšstilba priekšpusē vidusdaļā.
- Jūs varat ievadīt zāles arī vēderā zem nabas, izņemot aptuveni 5 cm zonu tieši zem nabas.
- Neievadiet zāles zonā, kur āda ir jutīga, nobrāzta, apsārtusi, zvīņaina, cieta vai uz tās ir rētas vai strijas.
- Ja vienā reizē ir jāievada vairākas injekcijas, tās jāievada dažādās ķermeņa vietās.



3. attēls

Injekcijas vietas izvēle aprūpētājiem (skatīt 4. attēlu)

- Ja injekciju Jums veic aprūpētājs, viņš var izmantot arī augšdelmu ārpusi.
- Arī šajā gadījumā vietu injekcijai var izvēlēties neatkarīgi no Jūsu ķermeņa uzbūves vai izmēriem.



4. attēls

Injekcijas vietas sagatavošana

- Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.
- Nofīrieti injekcijas vietu ar spirta salveti.
- Pirms zāļu ievadīšana ļaujiet ādai nožūt. Neapvēdiniet tīro ādas zonu un nepūtiet uz tās. Pirms injekcijas veikšanas šai zonai vairs nepieskarieties.

3. Zāļu ievadīšana

Vāciņu no pilnšļirces nedrīkst noņemt, pirms neesat sagatavojies ievadīt zāles. Zāles jāievada 5 minūšu laikā pēc vāciņa noņemšanas.

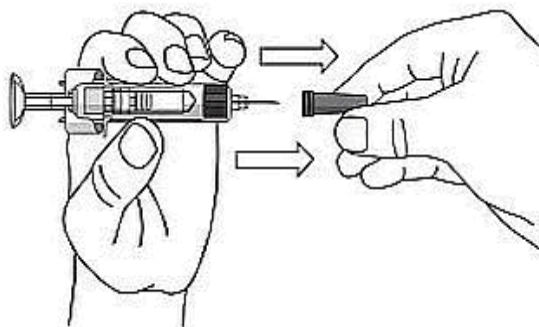
Noņemot adatas vāciņu, nepieskarieties virzulim.

Noņemiet vāciņu (skatīt 5. attēlu)

- Kad esat sagatavojies veikt injekciju, turiet pilnšļirces korpusu vienā rokā.
- Taisni noņemiet adatas vāciņu no adatas un pēc injekcijas to izmetiet. Šīs darbības laikā nepieskarieties virzulim.
- Pilnšļircē var būt gaisa burbulis, bet adatas galā – šķidrums piliens. Abas šīs parādības ir normālas un nav jānovērš.
- Pēc adatas vāciņa noņemšanas ātri ievadiet devu.

Nepieskarieties adatai un neļaujiet tai pieskarties nevienai virsmai.

Neizmantojiet pilnšļirci, ja tā nokritusi pēc vāciņa noņemšanas. Šādā gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.



5. attēls

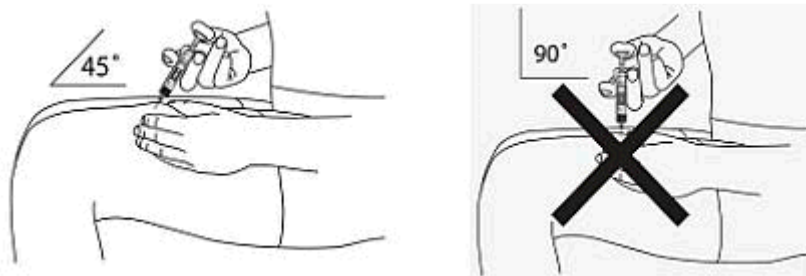
Pilnšļirces novietojums pret injekcijas vietu

- Turiet pilnšļirci vienā rokā starp vidējo pirkstu un rādītājpirkstu un novietojiet īkšķi uz virzuļa gala, bet ar otru roku maigi saspiediet iepriekš notīrīto ādas zonu. Turiet to cieši.

Nekādā gadījumā neatvelciet virzuli.

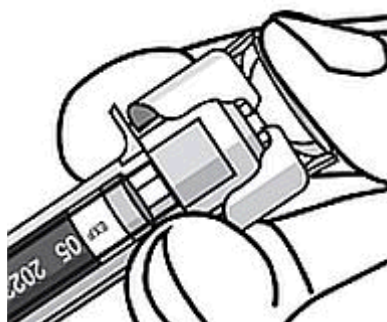
Zāļu ievadīšana

- Novietojiet adatu aptuveni 45° leņķī pret saspiesto ādu. Ar vienu un ātru kustību izduriet adatu cauri ādai, cik tālu iespējams (skatīt 6. attēlu).



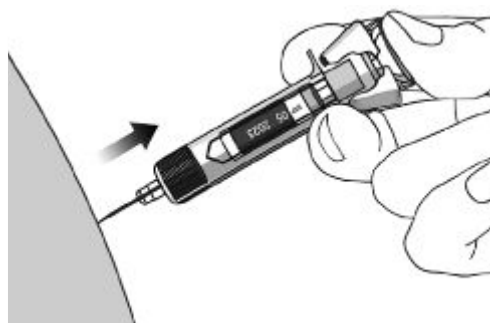
6. attēls

- Ievadiet visas zāles, piespiežot virzuli, līdz virzuļa gals pilnīgi atrodas starp adatu aizsargājošiem spārniņiem (skatīt 7. attēlu).



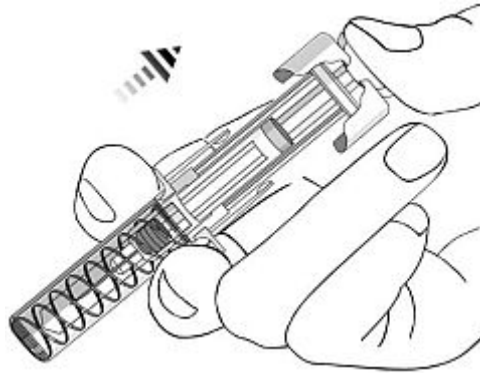
7. attēls

- Kad virzulis ir piespiests līdz galam, turpinot piespiest virzuļa galu, izņemiet adatu un atlaidiet ādu (skatīt 8. attēlu).



8. attēls

- Lēni noņemiet iekšķi no virzuļa gala, ļaujot tukšajai pilnšļircei pārvietoties uz augšu, līdz visu adatu pārklājis adatas aizsargapvalks, kā redzams 9. attēlā.



9. attēls

4. Pēc injekcijas

Izmantojiet vati vai saiti

- Injekcijas vietā var būt nedaudz asins vai šķidruma. Tas ir normāli.
 - Jūs varat injekcijas vietai 10 sekundes piespiest vati vai marles saiti.
 - Ja nepieciešams, varat pārklāt injekcijas vietu ar nelielu plāksteri.
- Neberzējiet ādu.

Izmetiet pilnšļirci (skatīt 10. attēlu)

- Nekavējoties ievietojiet pilnšļirci adatu konteinerā. Pārlicinieties, ka izmetat konteineru, kā norādījis ārsts vai medicīnas māsa.

Nemēģiniet uzlikt adatai vāciņu.

Savas drošības un veselības, kā arī citu cilvēku drošības dēļ nekad nelietojiet pilnšļirci atkārtoti.

Ja domājat, ka kaut kas injekcijas laikā bijis nepareizi, vai neesat par to pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.



10. attēls

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Simponi 100 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē *golimumab*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Ārsts Jums izsniegs arī Pacienta atgādinājuma kartīti, kurā ir svarīga drošuma informācija, kas Jums jāzina pirms Simponi lietošanas sākšanas un tās laikā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Simponi un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Simponi lietošanas
3. Kā lietot Simponi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Simponi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Simponi un kādam nolūkam tās lieto

Simponi satur aktīvo vielu, ko sauc par golimumabu.

Simponi pieder pie zālēm, ko sauc par 'TNF blokatoriem'. **Pieaugušajiem** to lieto šādu iekaisuma slimību ārstēšanai:

- reimatoīdais artrīts,
- psoriātiskais artrīts,
- aksiāls spondilartrīts, tai skaitā ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma,
- čūlainais kolīts.

Simponi darbojas, pārtraucot proteīna, ko sauc par 'audzēju nekrozes faktoru alfa' (TNF- α), darbību. Šis proteīns organismā iesaistīts iekaisuma norisēs, un tā bloķēšana var mazināt iekaisumu.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība. Ja Jums ir aktīvs reimatoīdais artrīts, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja uz šīm zālēm nereaģēsiet pietiekami labi, Jums var nozīmēt Simponi, kas būs jālieto kombinācijā ar citām zālēm, ko sauc par metotreksātu, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus,
- palēninātu Jūsu kaulu un locītavu bojājumu attīstību,
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Psoriātiskais artrīts

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība, kas parasti noris vienlaikus ar ādas iekaisuma slimību psoriāzi. Ja Jums ir aktīvs psoriātiskais artrīts, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja uz šīm zālēm nereaģēsiet pietiekami labi, Jums var nozīmēt Simponi, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus,
- palēninātu bojājumu rašanos kaulos un locītavās.
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma ir mugurkaula iekaisuma slimības. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja uz šīm zālēm nereaģēsiet pietiekami labi, Jums var nozīmēt Simponi, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus,
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Čūlainais kolīts

Čūlainais kolīts ir zarnu iekaisuma slimība. Ja Jums ir čūlainais kolīts, Jums vispirms dos citas zāles. Ja šīs zāles neiedarbošies pietiekami labi, slimības ārstēšanai Jums parakstīs Simponi.

2. Kas jāzina pirms Simponi lietošanas

Nelietojiet Simponi šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret golimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir tuberkuloze (TB) vai kāda cita smaga infekcijas slimība.
- Ja Jums ir mērena vai smaga sirds mazspēja.

Ja neesat pārliccināts, vai kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, pirms Simponi lietošanas pārrunājiet to ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Simponi lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Infekcijas

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums jau ir vai Simponi lietošanas laikā, vai pēc tā lietošanas rodas infekcijas simptomi. Infekcijas simptomi ir drudzis, klepus, elpas trūkums, gripai līdzīgi simptomi, caureja, brūces, zobu kaites vai dedzināšanas sajūta urinējot.

- Simponi lietošanas laikā infekcijas Jums var rasties daudz vieglāk.
- Infekcijas slimības var progresēt daudz ātrāk un būt daudz smagākas. Bez tam no jauna var rasties kādas Jums jau bijušas infekcijas slimības.

Tuberkuloze (TB)

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas tuberkulozes simptomi. Tuberkulozes simptomi ir pastāvīgs klepus, novājēšana, nogurums, drudzis vai svīšana naktī.

- Pacientiem, kuri ārstēti ar Simponi, ziņots par tuberkulozes gadījumiem, retos gadījumos pat pacientiem, kuri tika ārstēti ar zālēm pret tuberkulozi. Ārsts veiks izmeklējumus, lai noskaidrotu, vai Jums nav tuberkulozes. Šos izmeklējumus ārsts atzīmēs Jūsu Pacienta atgādinājuma kartītē.
- Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai esat nonācis ciešā saskarē ar kādu, kuram ir vai ir bijusi tuberkuloze.
- Ja ārsts uzskatīs, ka ir tuberkulozes risks, pirms Simponi terapijas sākšanas Jūs varat tikt ārstēti ar zālēm pret tuberkulozi.

B hepatīta vīruss (HBV)

- Ja esat B hepatīta vīrusa nēsātājs vai ja Jums agrāk bijusi B hepatīta vīrusa infekcija, pirms Simponi ievadīšanas pastāstiet par to savam ārstam.
- Ja Jums šķiet, ka varat būt pakļauts B hepatīta vīrusa infekcijas iegūšanas riskam, pastāstiet par to savam ārstam.
- Jūsu ārstam jāveic Jūsu pārbaude attiecībā uz B hepatīta vīrusa infekciju.

- Ārstēšana ar TNF blokatoriem, piemēram, Simponi, pacientiem, kas ir B hepatīta vīrusa nēsātāji, var izraisīt šī vīrusa reaktivizēšanos, kas dažos gadījumos var būt bīstami dzīvībai.

Invazīvas sēnīšinfekcijas

Ja esat dzīvojis vai ceļojis apvidos, kur bieži sastopamas specifisku sēnīšu veidu izraisītas infekcijas, kas var skart plaušas vai citas ķermeņa daļas (sauc par histoplazmozi, kokcidioidomikozi vai blastomikozi), nekavējoties pastāstiet par to ārstam. Vaicāriet savam ārstam, ja nezināt, vai šīs sēnīšinfekcijas ir bieži sastopamas apvidū, kurā dzīvojāt vai ceļojāt.

Vēzis un limfoma

Pirms Simponi lietošanas sākšanas pastāstiet ārstam, ja Jums kādreiz ir noteikta limfomas (viena veida asins vēža) vai kāda cita veida vēža diagnoze.

- Simponi vai cita TNF blokatora lietošanas laikā Jums var palielināties limfomas vai cita veida vēža rašanās risks.
- Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu un citām iekaisuma slimībām, kuriem slimība ir bijusi ilga, limfomas rašanās risks var būt lielāks par vidējo risku.
- Starp bērnu un pusaudžu vecuma pacientiem, kuri lietoja TNF blokatorus, ir bijuši vēža gadījumi, tostarp arī neparastas vēža formas, kuru rezultātā dažkārt iestājās nāve.
- Retos gadījumos pacientiem pēc citu TNF blokatoru lietošanas atklāta specifiska un smaga limfoma, ko sauc par hepatosplēnisko T šūnu limfomu. Vairums šo pacientu bija pusaudži un jauni pieauguši vīrieši. Šis vēža paveids parasti izraisīja nāvi. Gandrīz visi šie pacienti bija saņēmuši arī zāles, ko sauc par azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu. Pasakiet ārstam, ja kopā ar Simponi lietojat arī azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu.
- Pacientiem ar pastāvīgu astmu, hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), kā arī kaislīgiem smēķētājiem Simponi terapijas gadījumā var būt palielināts vēža risks. Ja Jums ir smaga pastāvīga astma, HOPS vai esat kaislīgs smēķētājs, Jums ir jāapspriež ar savu ārstu, vai ārstēšana ar TNF blokatoru Jums ir piemērota.
- Dažiem pacientiem, kurus ārstēja ar golimumabu, attīstījās noteikti ādas vēža veidi. Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas jebkādas ādas izskata vai augšanas izmaiņas.

Sirds mazspēja

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums rodas jauni vai pasliktinās jau esoši sirds mazspējas simptomi. Sirds mazspējas simptomi var būt elpas trūkums vai kāju pietūkšana.

- TNF blokatoru, ieskaitot Simponi, lietošanas laikā ziņots par sastrēguma sirds mazspējas rašanos vai stāvokļa pasliktināšanos. Dažos gadījumos pacients nomira.
- Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un tiek ārstēts ar Simponi, ārstam Jūs rūpīgi jānovēro.

Nervu sistēmas slimība

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums kādreiz noteikta demielinizējošas slimības, piemēram, multiplās sklerozes, diagnoze, vai rodas tās simptomi. Simptomi var būt redzes pārmaiņas, roku vai kāju vājums vai tirpšana, vai nejutīgums kādā organisma daļā. Ārsts lems, vai varēsiet lietot Simponi.

Ķirurģiskas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras

- Pastāstiet ārstam, ja paredzēts veikt kādas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras.
- Pastāstiet ķirurgam vai zobārstam, kas veic procedūru, ka tiek ārstēts ar Simponi, parādot viņiem savu Pacienta atgādinājuma kartīti.

Autoimūna slimība

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas vilkēdes simptomi. Simptomi var būt pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu sāpes un nogurums.

- Retos gadījumos cilvēkiem, kas ārstēti ar TNF blokatoriem, radusies vilkēde.

Asins slimība

Dažiem pacientiem organisms var neizstrādāt pietiekami daudz asins šūnu, kas palīdz cīnīties ar infekcijām vai kas aptur asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nemazinās, ļoti viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai izskatāties ļoti bāls, nekavējoties zvaniet savam ārstam. Ārsts var nolemt pārtraukt ārstēšanu.

Ja neesat pārlicināts, vai kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, pirms Simponi lietošanas pārrunājiet to ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Vakcinēšanās

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir veikta vakcīnas ievadīšana vai tā ir paredzēta.

- Simponi lietošanas laikā Jums nedrīkst ievadīt noteiktas (dzīvas) vakcīnas.
- Dažas vakcīnas var izraisīt infekcijas. Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi Simponi, Jūsu bērns aptuveni sešus mēnešus pēc tam, kad Jūs grūtniecības laikā būsit saņēmusi pēdējo devu, var būt pakļauts lielākam šādu infekciju riskam. Ir svarīgi informēt bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par to, ka esat saņēmusi vai saņemat Simponi, lai viņi var lemt, kad Jūsu bērnam nepieciešama kāda vakcīna.

Terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Pastāstiet ārstam, ja nesēn esat saņēmis vai tiek plānota ārstēšana ar terapeitiskiem infekcijas izraisītājiem (piemēram, BCG instalācija urīnpūslī vēža terapijai).

Alerģiskas reakcijas

Ja pēc ārstēšanas ar Simponi Jums rodas alerģiskas reakcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam. Alerģiskas reakcijas simptomi var būt, piemēram, sejas, lūpu, mēles vai rīkles tūska, kas var izraisīt apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu, kā arī izsitumi, nātrene, plaukstu, pēdu vai potīšu pietūkums.

- Dažas no šīm reakcijām var būt smagas vai — retos gadījumos — dzīvībai bīstamas.
- Dažas no šīm reakcijām ir radušās pēc pirmās Simponi lietošanas reizes.

Bērni un pusaudži

Bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam Simponi 100 mg nav ieteicams lietot.

Citas zāles un Simponi

- Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot jebkādas citas zāles, kuras lieto reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta, aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma vai čūlainā kolīta ārstēšanā.
- Jūs nedrīkstat lietot Simponi vienlaikus ar zālēm, kas satur aktīvās vielas anakinru vai abataceptu. Šīs zāles lieto reimatisku slimību ārstēšanai.
- Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas citas zāles, kas ietekmē Jūsu imūnsistēmu.
- Simponi lietošanas laikā Jūs nedrīkstat saņemt noteiktas (dzīvās) vakcīnas.

Ja neesat pārlicināts, vai kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, pirms Simponi lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pirms Simponi lietošanas pārrunājiet ar savu ārstu, ja:

- Simponi lietošanas laikā Jums ir iestājusies grūtniecība vai to plānojat. Informācija par šo zāļu ietekmi uz grūtniecēm ir ierobežota. Ja tiek ārstēta ar Simponi, Jums ārstēšanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās Simponi injekcijas jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, izmantojot adekvātu pretapaugļošanās metodi. Grūtniecības laikā Simponi drīkst lietot tikai tad, ja tas Jums ir absolūti nepieciešams.
- Barošanu ar krūti drīkst sākt, ja pēdējā Simponi deva ievadīta vismaz pirms 6 mēnešiem. Bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc, ja Jums plānota Simponi lietošana.

- Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi Simponi, Jūsu bērnam ir iespējams lielākas infekcijas risks. Pirms tam, kad Jūsu bērns saņem jebkuru vakcīnu, ir svarīgi informēt bērna ārstus vai citus veselības aprūpes speciālistus, ka esat saņēmusi vai saņemat Simponi (sīkāku informāciju skatīt apakšpunktā par vakcināciju).

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Simponi minimāli ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Tomēr pēc Simponi lietošanas var rasties reibonis. Ja radies reibonis, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus un izmantot instrumentus vai mehānismus.

Simponi satur lateksu un sorbītu

Juūtība pret lateksu

Viena pildspalvveida pilnšļirces sastāvdaļa, adatas aizsargapvalks, satur lateksu. Tā kā latekss var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas, pirms Simponi lietošanas informējiet ārstu, ja Jums vai Jūsu aprūpētājam ir alerģija pret lateksu.

Sorbīta nepanesība

Vienā šo zāļu pildspalvveida pilnšļircē ir 41 mg sorbīta (E 420).

3. Kā lietot Simponi

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz Simponi tiek ievadīts

Reimatoīdais artrīts, psoriātiskais artrīts un aksiāls spondilartrīts, tai skaitā ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma:

- Ieteicamā deva ir 50 mg, ko ievada vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša dienā.
- Pirms ceturtais devas ievadīšanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts noteiks, vai Jums jāturpina Simponi lietošana.
 - Ja Jūsu ķermeņa masa pārsniedz 100 kg, devu var palielināt līdz 100 mg (1 pildspalvveida pilnšļirces saturs), ko ievada vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša dienā.

Čūlainais kolīts

- Tabulā parādīts, kā Jums parasti ievadīs šīs zāles.

Sākotnējā ārstēšana	Sākmdeva ir 200 mg (2 pildspalvveida pilnšļirču saturs), pēc tam 100 mg (1 pildspalvveida pilnšļirces saturs) pēc 2 nedēļām.
Balstterapija	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientiem, kuru ķermeņa masa nepārsniedz 80 kg: 50 mg (50 mg pildspalvveida pilnšļirces saturs vai pilnšļirce jālieto atbilstošā devā) 4 nedēļas pēc pēdējās devas, tad ik pēc 4 nedēļām. Jūsu ārsts var nozīmēt 100 mg (1 pildspalvveida pilnšļirces saturs), izvērtējot, cik labi Jums Simponi darbojas. • Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 80 kg vai vairāk: 100 mg (1 pildspalvveida pilnšļirces saturs) 4 nedēļas pēc pēdējās devas, tad ik pēc 4 nedēļām.

Kā Simponi tiek ievadīts

- Simponi tiek ar injekciju ievadīts zem ādas (subkutāni).

- Sākumā ārsts vai medicīnas māsa Jums var ievadīt Simponi. Taču Jūs un Jūsu ārsts varat izlemt, ka varat Simponi ievadīt sev pats. Šādā gadījumā Jūs pamācīs, kā veikt Simponi injekciju sev pašam.

Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir kādi jautājumi par injekcijas veikšanu sev pašam. Detalizētus "Norādījumus par lietošanu" atradīsiet šīs instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis Simponi vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vai Jums ir ievadīts pārāk daudz Simponi (vai nu pārāk daudz ievadīts vienā reizē, vai arī zāles ievadītas pārāk bieži), nekavējoties informējiet par to savu ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet sev līdzi iepakojuma kastīti un šo instrukciju pat tad, ja tā ir tukša.

Ja esat aizmirsis lietot Simponi

Ja esat aizmirsis lietot Simponi iepļānotajā datumā, ievadiet aizmirsto devu, tiklīdz par to atceraties.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Kad jāievada nākamā deva:

- ja esat nokavējis mazāk nekā 2 nedēļas, injicējiet aizmirsto devu, līdzko atceraties, un turpiniet sākotnējo shēmu;
- ja esat nokavējis vairāk nekā 2 nedēļas, injicējiet aizmirsto devu, līdzko atceraties, un konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, kad Jums jāievada nākamā deva.

Ja neesat pārliecināts, kā rīkoties, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja pārtraucat lietot Simponi

Ja apsverat Simponi lietošanas pārtraukšanu, vispirms konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažiem pacientiem var rasties nopietnas blakusparādības un var būt nepieciešama ārstēšana. Lietojot 100 mg devu, dažu blakusparādību risks ir lielāks nekā lietojot 50 mg devu. Blakusparādības var rasties pat vairākus mēnešus pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt jebkuru no šādām Simponi nopietnām blakusparādībām:

- **alerģiskas reakcijas, kuras var būt nopietnas, vai retos gadījumos, dzīvībai bīstamas (retas).** Alerģiskas reakcijas simptomi var būt sejas, lūpu, mutes vai rīkles tūska, kas var izraisīt rīšanas vai elpošanas traucējumus, ādas izsitumi, nātrene, roku, kāju vai potīšu tūska. Dažas no šīm reakcijām radās pēc pirmās Simponi ievadīšanas,
- **nopietnas infekcijas (tai skaitā tuberkulozes, bakteriālas infekcijas, tajā skaitā nopietnas asins infekcijas slimības un pneimonija, smagas sēnīšinfekcijas un citas oportūnistiskas infekcijas) (bieži).** Infekcijas simptomi var būt drudzis, nogurums, (pastāvīgs) klepus, elpas trūkums, gripai līdzīgi simptomi, novājēšana, svīšana naktī, caureja, brūces, zobu kaites un dedzināšanas sajūta urinējot,
- **B hepatīta vīrusa reaktivācija, ja esat vīrusa nēsātājs vai Jums iepriekš ir bijis B hepatīts (reti).** Simptomi var būt ādas un acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā, urīns tumši brūnā krāsā, sāpes vēdera labajā pusē, drudzis, slikta dūša, vemšana un ļoti stiprs nogurums,
- **nervu sistēmas slimība, piemēram, multiplā skleroze (reti).** Nervu sistēmas slimības simptomi var būt redzes izmaiņas, nespēks rokās vai kājās, nejutīgums vai tirpšana jebkurā ķermeņa daļā,
- **limfmezglu vēzis (limfoma) (reti).** Limfomas simptomi var būt limfmezglu pietūkums, ķermeņa masas zudums vai drudzis,

- **sirds mazspēja (reti)**. Sirds mazspējas simptomi var būt elpas trūkums vai kāju tūska,
- **imūnās sistēmas slimību pazīmes, kuras sauc par:**
 - **sarkano vilkēdi (reti)**. Simptomi var būt sāpes locītavās vai izsitumi uz vaigiem vai rokām, kuri ir jutīgi pret sauli,
 - **sarkoidoze (reti)**. Simptomi var ietvert pastāvīgu klepu, elpas trūkumu, sāpes krūškurvī, drudzi, limfmezglu pietūkumu, ķermeņa masas zudumu, ādas izsitumus un neskaidru redzi,
- **mazo asinsvadu pietūkums (asinsvadu iekaisums) (reti)**. Simptomi var ietvert drudzi, galvassāpes, ķermeņa masas zudumu, svīšanu naktī, izsitumus un nervu sistēmas traucējumus, piemēram, nejutīgumu un tirpšanu,
- **ādas vēzis (retāk)**. Ādas vēža simptomi var ietvert izmaiņas ādas izskatā un izaugumus uz ādas,
- **asins slimība (bieži)**. Asins slimības simptomi var būt nepārtraukts drudzis, zilumu veidošanās vai asiņošana pat pēc nelielām traumām,
- **asins vēzis (leikēmija) (reti)**. Leikēmijas simptomi var ietvert drudzi, nogurumu, biežas infekcijas, vieglu zilumu rašanos un svīšanu naktī.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja ievērojat kādu no iepriekš minētajiem simptomiem.

Simponi lietošanas laikā novērotas šādas papildus blakusparādības

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- augšējo elpceļu infekcijas slimības, sāpoša rīkle vai aizsmakums, iesnas.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- patoloģiski aknu darbības izmeklējumi (paaugstināts aknu enzīmu līmenis), ko atklāj ārsta nozīmētos asins izmeklējumos,
- reibonis,
- galvassāpes,
- nejutīguma vai tirpšanas sajūta,
- virspusējas sēnīšinfekcijas,
- abscess,
- bakteriālas infekcijas (piemēram, celulīts),
- samazināts sarkano asins šūnu skaits,
- samazināts balto asins šūnu skaits,
- pozitīvs vilkēdes asins analīžu rezultāts,
- alerģiskas reakcijas,
- gremošanas traucējumi,
- sāpes kuņģī,
- slikta dūša,
- gripa,
- bronhīts,
- deguna blakusdobumu infekcija,
- aukstumpumpas,
- paaugstināts asinsspiediens,
- drudzis,
- astma, elpas trūkums, sēkšana,
- kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, arī kuņģa un resnās zarnas gļotādas iekaisums, kas var izraisīt drudzi,
- sāpes un čūlas mutē,
- reakcijas zāļu ievadīšanas vietā (arī apsārtums, sacietējums, sāpes, zilums, nieze, tirpšana un kairinājums),
- matu izkrišana,
- izsitumi un ādas nieze,
- miega traucējumi,
- depresija,
- vājuma sajūta,

- kaulu lūzumi,
- diskomforta sajūta krūtīs.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- nieru infekcija,
- vēzis, arī ādas vēzis, un neļaudabīgi jaunveidojumi vai sacietējumi, piemēram, dzimumzīmes,
- ādas pūslīši,
- smaga infekcija visā organismā (sepsē), kas dažkārt ietver arī zemu asinsspiedienu (septisks šoks),
- psoriāze (tostarp arī uz delnām un/vai pēdu apakšpusēm un/vai arī ādas pūšļu formā),
- samazināts trombocītu skaits,
- apvienots samazināts trombocītu, sarkano un balto asinsķermenīšu skaits,
- vairogdziedzera darbības traucējumi,
- paaugstināts glikozes līmenis asinīs,
- paaugstināts holesterīna līmenis asinīs,
- līdzsvara traucējumi,
- redzes traucējumi,
- acs iekaisums (konjunktivīts),
- acu alerģija,
- neregulāras sirds darbības sajūta,
- asinsvadu sašaurināšanās sirdī,
- asins recekļi,
- pietvīkums,
- aizcietējums,
- hronisks plaušu iekaisuma stāvoklis,
- skābes atvilkis (grēmas),
- žultsakmeņi,
- aknu darbības traucējumi,
- krūšu dziedzeru traucējumi,
- menstruāciju traucējumi.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- kaulu smadzeņu nespēja ražot asins šūnas,
- ievērojami samazināts balto asins šūnu skaits,
- locītavu un ap tām esošo audu infekcija,
- traucēta dzīšana,
- iekšējo orgānu asinsvadu iekaisums,
- leukēmija,
- melanoma (ādas vēža veids),
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža veids),
- lihenoidas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz gļotādām),
- ādas zvīņošanās, lobīšanās,
- imūnsistēmas traucējumi, kuri varētu ietekmēt plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk izpaužas sarkoidozes formā),
- roku vai kāju pirkstu sāpes un krāsas pārmaiņas,
- garšas sajūtas traucējumi,
- urīnpūšļa darbības traucējumi,
- nieru darbības traucējumi,
- ādas asinsvadu iekaisums, kas var izraisīt izsitumus.

Blakusparādības, kuru sastopamības biežums nav zināms:

- reti sastopams asins vēzis, kas rodas pārsvarā gados jauniem cilvēkiem (hepatosplēnisko T šūnu limfoma),
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas,
- dermatomiozīta pasliktināšanās (slimība, kas izpaužas kā izsitumi uz ādas kopā ar muskuļu vājumu).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Simponi

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C). Nesasaldēt.
- Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci kastītē, lai pasargātu no gaismas.
- Šīs zāles drīkst uzglabāt arī ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu, kas norādīts uz kastītes. Uzrakstiet uz kartona iepakojuma jauno derīguma termiņu, norādot dienu/mēnesi/gadu (līdz 30 dienām pēc izņemšanas no ledusskapja). Šīs zāles nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī pēc tam, kad tās uzglabātas istabas temperatūrā. Iznīciniet šīs zāles, ja tās netiek izmantotas agrākajā no šiem termiņiem: līdz jaunajam derīguma termiņam vai līdz derīguma termiņam, kas norādīts uz kastītes.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķidrums nav dzidrs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens, ir duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet savam ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Simponi satur

Aktīvā viela ir golimumabs. Viena 1 ml pildspalvveida pilnšļirce satur 100 mg golimumaba.

Citas sastāvdaļas ir sorbīts (E 420), histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām. Vairāk informācijas par sorbītu (E420) skatīt 2. punktā.

Simponi ārējais izskats un iepakojums

Simponi tiek izplatīts kā šķidrums injekcijām vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļircē. Simponi ir pieejams iepakojumā, kas satur 1 pildspalvveida pilnšļirci, un vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 3 (3 iepakojumi pa 1) pildspalvveida pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Šķidrums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs (ar pārļainu spīdumu), bezkrāsains vai gaiši dzeltens un var saturēt nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu. Simponi nedrīkst lietot, ja šķidrums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.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
Tél/Tel: (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@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: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +35312998700
medinfoNI@msd.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

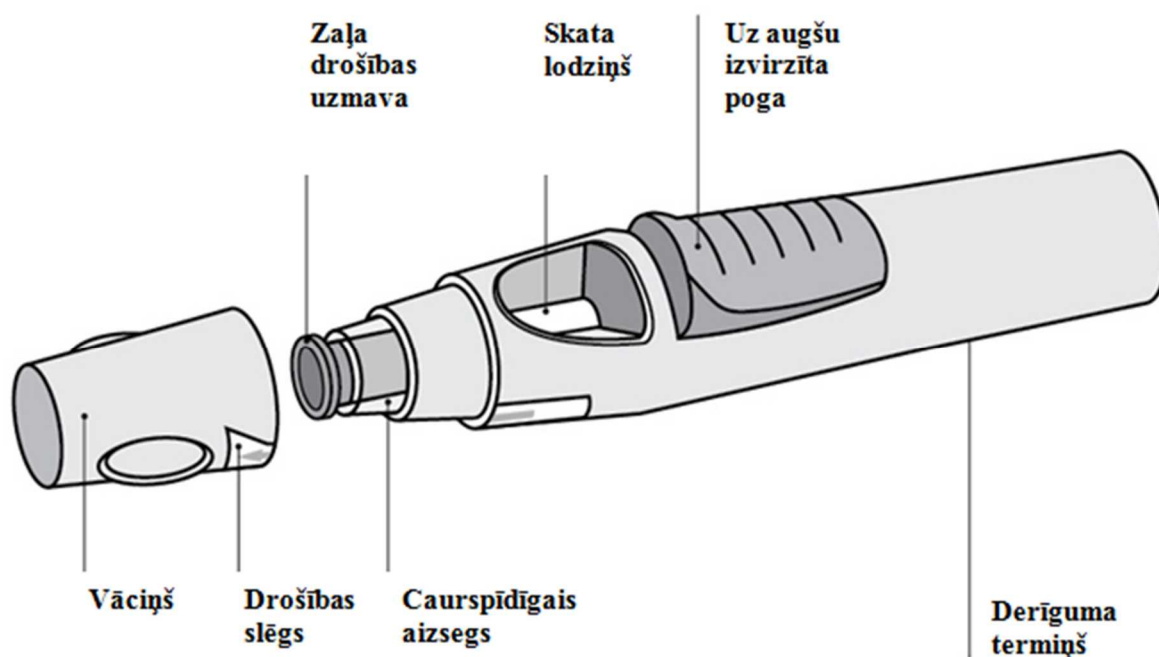
NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Ja vēlaties Simponi injicēt sev pats, veselības aprūpes speciālistam Jūs jāapmāca sagatavoties injekcijai un to sev veikt. Ja neesat apmācīts, sazinieties ar ārstu, medicīnas māsu vai farmaceitu, lai ieplānotu apmācības.

Šajos norādījumos:

1. Pildspalvveida pilnšļirces sagatavošana lietošanai
2. Injekcijas vietas izvēle un sagatavošana
3. Zāļu injicēšana
4. Pēc injekcijas

Tālāk esošajā shēmā (skatīt 1. attēlu) redzams, kā izskatās "SmartJect" pildspalvveida pilnšļirce.



1. attēls

1. Pildspalvveida pilnšļirces sagatavošana lietošanai

- Nekādā gadījumā nesakratiet pildspalvveida pilnšļirci.
- Nenoņemiet vāciņu no pildspalvveida pilnšļirces līdz injekcijai.
- Pēc pildspalvveida pilnšļirces vāciņa noņemšanas nelieciet to atpakaļ, lai nesalocītu adatu.

Pārbaudiet pildspalvveida pilnšļirču skaitu

Pārbaudiet pildspalvveida pilnšļirces lai pārlicinātos, ka

- pildspalvveida pilnšļirču skaits un zāļu stiprums ir pareizs
 - ja Jūsu deva ir 100 mg, Jūs saņemsiet vienu 100 mg pildspalvveida pilnšļirci
 - ja Jūsu deva ir 200 mg, Jūs saņemsit divas 100 mg pildspalvveida pilnšļirces un Jums būs sev jāievada divas injekcijas. Izvēlieties dažādas vietas injekcijām un veiciet uzreiz vienu injekciju pēc otras.

Pārbaudiet derīguma termiņu

- Pārbaudiet derīguma termiņu, kas uzdrukāts vai uzrakstīts uz kastītes.
- Pārbaudiet uz pildspalvveida pilnšļirces norādīto derīguma termiņu (tas norādīts aiz "EXP").
- Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja derīguma termiņš ir beidzies. Uzdrukātais derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pārbaudiet drošības slēgu

- Pārbaudiet drošības slēgu ap pildspalvveida pilnšļirces vāciņu.
- Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja slēgs ir pārrauts. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pagaidiet 30 minūtes, lai pildspalvveida pilnšļirce sasniegtu istabas temperatūru

- Lai injekcija tiktu veikta pareizi, atstājiet pildspalvveida pilnšļirci ārpus kastītes bērniem nepieejamā vietā 30 minūtes.
- Nesildiet pildspalvveida pilnšļirci citādi (piemēram, nesildiet to mikroviļņu krāsnī vai karstā ūdenī).
- Nenoņemiet pildspalvveida pilnšļirces vāciņu, līdz tā nav sasilusi līdz istabas temperatūrai.

Sagatavojiet pārējos piederumus

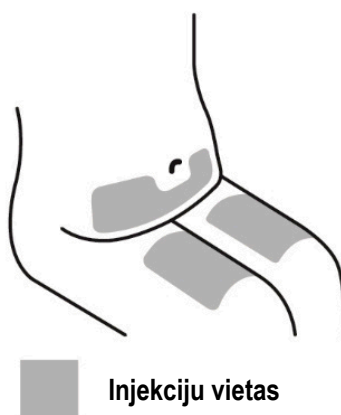
- Gaidot, līdz pildspalvveida pilnšļirce sasilst, Jūs varat sagatavot pārējos piederumus, tai skaitā spirta salveti, vates tamponu vai marli un adatu konteineru.

Pārbaudiet pildspalvveida pilnšļircē esošo šķidrumu

- Paskatieties caur skata lodziņu, lai pārliccinātos, ka pildspalvveida pilnšļircē esošais šķidrums ir dzidrs līdz nedaudz opalescējošs (ar pārļainu spīdumu) un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens. Šķidrumu var lietot, ja tas satur nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu.
- Jūs varat ieraudzīt arī gaisa burbuli, kas ir normāli.
- Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja šķidrumam ir neatbilstoša krāsa, tas ir duļķains vai satur lielākas daļiņas. Šādā gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

2. Izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu (skatīt 2. attēlu)

- Jūs varat ievadīt zāles augšstilba priekšpusē vidusdaļā.
- Jūs varat ievadīt zāles vēderā zem nabas, izņemot aptuveni 5 cm zonu tieši zem nabas.
- Neievadiet zāles zonā, kur āda ir jutīga, nobrāzta, apsārtusi, zvīņaina, cieta vai uz tās ir rētas vai strijas.
- Ja vienā reizē ir jāievada vairākas injekcijas, tās jāievada dažādās injekciju vietās.



2. attēls

⚠ NEINJICĒJIET rokā, lai nesabojātu pildspalvveida pilnšļirci un (vai) sevi netraumētu.

Nomazgājiet rokas un notīriet injekcijas vietu

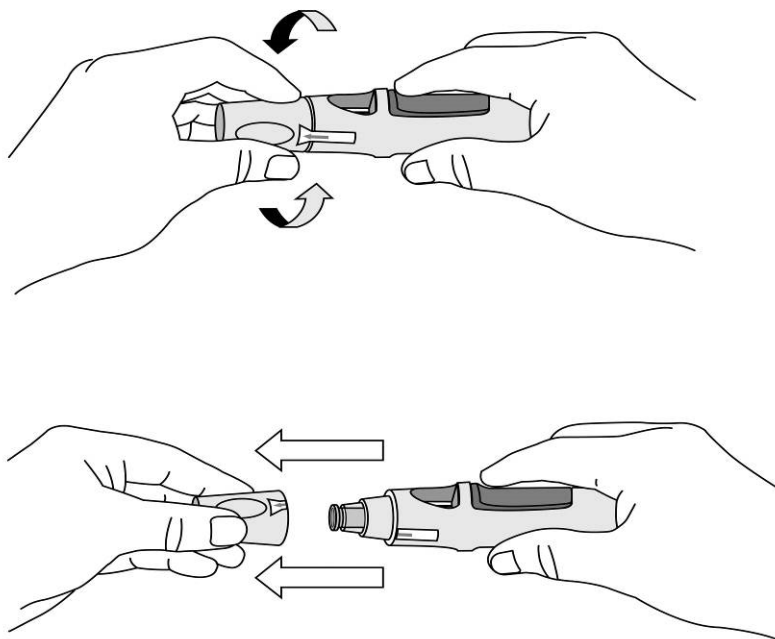
- Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.
- Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti.
- Pirms zāļu ievadīšana ļaujiet ādai nožūt. Neapvēdiniet tīro ādas zonu un nepūtiet uz tās.
- Pirms injekcijas veikšanas šai zonai vairs nepieskarieties.

3. Zāļu ievadīšana

- Vāciņu no pildspalvveida pilnšļircis nedrīkst noņemt, pirms neesat sagatavojies ievadīt zāles.
- Zāles jāievada 5 minūšu laikā pēc vāciņa noņemšanas.

Noņemiet vāciņu (3. attēls)

- Kad esat sagatavojies veikt injekciju, nedaudz pagrieziet vāciņu, lai pārrautu drošības slēgu.
- Noņemiet vāciņu un pēc injekcijas to izmetiet.
- Nekad nelieciet vāciņu atpakaļ, jo tas var bojāt šļircē esošo adatu.
- Neizmantojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja tā nokritusi pēc vāciņa noņemšanas. Šādā gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.



3. attēls

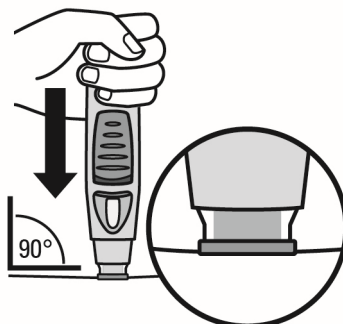
Piespiediet pildspalvveida pilnšļirci pret ādu (skatīt 4. un 5. attēlu), nesakniebjot ādu.



4. attēls.

- Ar vienu roku ērti satveriet pildspalvveida pilnšļirci **virš zilās pogas**.

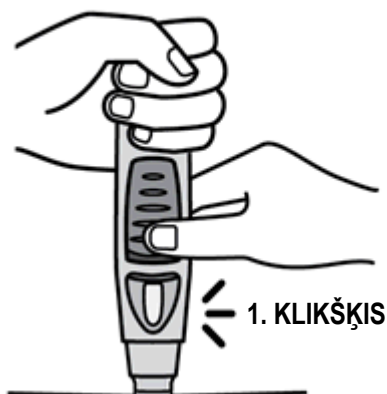
- Pārļecinieties par to, ka zaļā drošības uzdeva ir stabila un maksimāli taisni novietota pret ādu. Ja injicēšanas laikā pildspalvveida pilnšļirce nav stabila, Jūs riskējat salocīt adatu.
- NESAKNIEBIET ādu, lai nejauši nesadurtos ar adatu.
- Novietojot pildspalvveida pilnšļirci pret ādu, NEPIESKARIETIES zilajai pogai un to NEPIESPIEDIET.



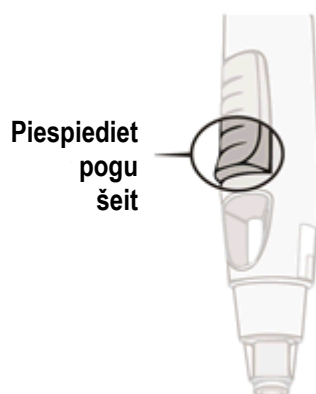
5. attēls.

- Pildspalvveida pilnšļirces atvērto galu 90 grādu leņķī piespiediet pie ādas. Piespiediet pietiekami stipri, lai zaļo drošības uzdevu pabīdītu uz augšu un tā paliktu caurspīdīgajā aizsegā. Ārpus caurspīdīgā aizsega jāpaliek tikai zaļās drošības uzdevas platākajai daļai.
- NEPIESPIEDIET zilo pogu, kamēr drošības uzdeva nav iebīdīta caurspīdīgajā aizsegā. Ja zilo pogu piespiedīsiet pirms drošības uzdevas iespiešanas, pildspalvveida pilnšļirce var nedarboties pareizi.
- Injicējiet, nesakniebjot ādu.

Piespiediet pogu, lai ievadītu zāles (skatīt 6. un 7. attēlu)



6. attēls



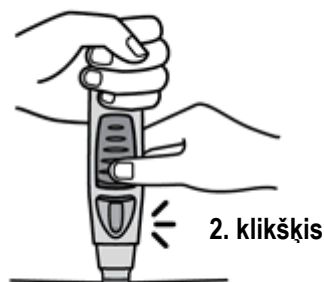
7. attēls

- Turpiniet spiest pildspalvveida pilnšļirci pie ādas. **Ar otru roku piespiediet zilās pogas izvīrīto daļu**, lai uzsāktu injicēšanu. Nepiespiediet zilo pogu, ja pildspalvveida pilnšļirce **nav piespiesta pie ādas** un drošības uzdeva nav iebīdīta caurspīdīgajā aizsegā.
- Pēc pogas piespiešanas tā paliks iespiesta, tādēļ Jums tā vairs nav jāspiež.

- Ja šķiet, ka poga ir grūti piespiežama, nespiediet stiprāk. Atlaidiet pogu, paceliet pildspalvveida pilnšļirci uz augšu un sāciet vēlreiz. Nespiediet pogu, kamēr zaļā drošības uzmava nav pilnībā piespiesta pie ādas, un pēc tam piespiediet pogas izvirzīto daļu.
- **Jūs dzirdēsiet skaļu ‘klikšķi’ – neuztraucieties.** Pirmais ‘klikšķis’ nozīmē, ka adata ir ievietota un injekcija ir sākusies. Šajā laikā Jūs varat Just adatas dūrienu un varat arī to nejust.

Neatceliet pildspalvveida pilnšļirci no ādas. Ja atcelsiet pildspalvveida pilnšļirci no ādas, Jūs varat nesaņemt pilnu zāļu devu.

Turpiniet spiest, līdz sadzirdat nākamo “klikšķi” (skatīt 8. attēlu). Parasti paiet 3–6 sekundes, tomēr līdz otrajam “klikšķim” var paiet pat 15 sekundes.



8. attēls.

- **Turpiniet spiest pildspalvveida pilnšļirci pie ādas, līdz sadzirdat otru “klikšķi” (tas norāda uz to, ka injekcija ir pabeigta un ka adata ir atgriezusies pildspalvveida pilnšļircē).**
- Noņemiet pildspalvveida pilnšļirci no injekcijas vietas.
- Piezīme. Ja neesat sadzirdējis otru “klikšķi”, pagaidiet 15 sekundes pēc pogas piespiešanas pirmo reizi, un pēc tam noņemiet automātisko injektoru no injekcijas vietas.

4. Pēc injekcijas

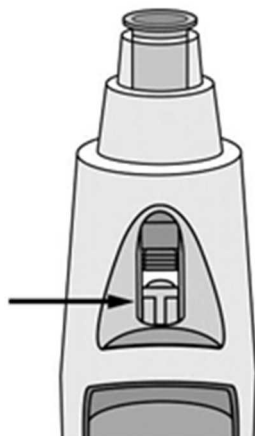
Izmantojiet vati vai saiti

- Injekcijas vietā var būt nedaudz asins vai šķidruma. Tas ir normāli.
- Jūs varat injekcijas vietai 10 sekundes piespiest vati vai marles saiti.
- Ja nepieciešams, varat pārklāt injekcijas vietu ar nelielu plāksteri.
- Neberzējiet ādu.

Pārbaudiet lodziņu - dzeltens indikators liecina, ka šļirce ir darbojusies pareizi (skatīt 9. attēlu)

- Dzeltenais indikators ir savienots ar pilnšļirces virzuli. Ja lodziņā nav redzams dzeltens indikators, virzulis nav pietiekami nospiests, un injekcija nav veikta.
- Dzeltenais indikators aizpildīs pusi no skata lodziņa. Tā tam jābūt.
- Ja lodziņā nav redzams dzeltens indikators, vai, ja Jums šķiet, ka nav saņemta pilna devu, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Neievadiet otru devu, kamēr neesat aprunājies ar ārstu.

**Dzeltenais
indikators**



9. attēls

Izmetiet pildspalvveida pilnšļirci (skatīt 10. attēlu)

- Nekavējoties ievietojiet pildspalvveida pilnšļirci adatu konteinerā. Pārliecinieties, ka izmetat konteineru, kad tas ir pilns, kā norādījis ārsts vai medicīnas māsa.

Ja domājat, ka kaut kas injekcijas laikā bijis nepareizi, vai neesat par to pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.



10. attēls

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Simponi 100 mg šķīdums injekcijām pilnšlircē *golimumab*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Ārsts Jums izsniegs arī Pacienta atgādinājuma kartīti, kurā ir svarīga drošuma informācija, kas Jums jāzina pirms Simponi lietošanas sākšanas un tās laikā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Simponi un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Simponi lietošanas
3. Kā lietot Simponi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Simponi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Simponi un kādam nolūkam tās lieto

Simponi satur aktīvo vielu, ko sauc par golimumabu.

Simponi pieder pie zālēm, ko sauc par 'TNF blokatoriem'. **Pieaugušajiem** to lieto šādu iekaisuma slimību ārstēšanai:

- reimatoīdais artrīts,
- psoriātiskais artrīts,
- aksiāls spondilartrīts, tai skaitā ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma,
- čūlainais kolīts.

Simponi darbojas, pārtraucot proteīna, ko sauc par 'audzēju nekrozes faktoru alfa' (TNF- α), darbību. Šis proteīns organismā iesaistīts iekaisuma norisēs, un tā bloķēšana var mazināt iekaisumu.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība. Ja Jums ir aktīvs reimatoīdais artrīts, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja uz šīm zālēm nereaģēsiet pietiekami labi, Jums var nozīmēt Simponi, kas būs jālieto kombinācijā ar citām zālēm, ko sauc par metotreksātu, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus,
- palēninātu Jūsu kaulu un locītavu bojājumu attīstību,
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Psoriātiskais artrīts

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība, kas parasti noris vienlaikus ar ādas iekaisuma slimību psoriāzi. Ja Jums ir aktīvs psoriātiskais artrīts, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja uz šīm zālēm nereaģēsiet pietiekami labi, Jums var nozīmēt Simponi, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus,
- palēninātu bojājumu rašanos kaulos un locītavās.
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma

Ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma ir mugurkaula iekaisuma slimības. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts vai aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma, vispirms tiks lietotas citas zāles. Ja uz šīm zālēm nereaģēsiet pietiekami labi, Jums var nozīmēt Simponi, lai:

- mazinātu slimības izpausmes un simptomus,
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Čūlainais kolīts

Čūlainais kolīts ir zarnu iekaisuma slimība. Ja Jums ir čūlainais kolīts, Jums vispirms dos citas zāles. Ja šīs zāles neiedarbošies pietiekami labi, slimības ārstēšanai Jums parakstīs Simponi.

2. Kas jāzina pirms Simponi lietošanas

Nelietojiet Simponi šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret golimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir tuberkuloze (TB) vai kāda cita smaga infekcijas slimība.
- Ja Jums ir mērena vai smaga sirds mazspēja.

Ja neesat pārliccināts, vai kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, pirms Simponi lietošanas pārrunājiet to ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Simponi lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Infekcijas

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums jau ir vai Simponi lietošanas laikā, vai pēc tā lietošanas rodas infekcijas simptomi. Infekcijas simptomi ir drudzis, klepus, elpas trūkums, gripai līdzīgi simptomi, caureja, brūces, zobu kaites vai dedzināšanas sajūta urinējot.

- Simponi lietošanas laikā infekcijas Jums var rasties daudz vieglāk.
- Infekcijas slimības var progresēt daudz ātrāk un būt daudz smagākas. Bez tam no jauna var rasties kādas Jums jau bijušas infekcijas slimības.

Tuberkuloze (TB)

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas tuberkulozes simptomi. Tuberkulozes simptomi ir pastāvīgs klepus, novājēšana, nogurums, drudzis vai svīšana naktī.

- Pacientiem, kuri ārstēti ar Simponi, ziņots par tuberkulozes gadījumiem, retos gadījumos pat pacientiem, kuri tika ārstēti ar zālēm pret tuberkulozi. Ārsts veiks izmeklējumus, lai noskaidrotu, vai Jums nav tuberkulozes. Šos izmeklējumus ārsts atzīmēs Jūsu Pacienta atgādinājuma kartītē.
- Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums kādreiz ir bijusi tuberkuloze vai esat nonācis ciešā saskarē ar kādu, kuram ir vai ir bijusi tuberkuloze.
- Ja ārsts uzskatīs, ka ir tuberkulozes risks, pirms Simponi terapijas sākšanas Jūs varat tikt ārstēti ar zālēm pret tuberkulozi.

B hepatīta vīruss (HBV)

- Ja esat B hepatīta vīrusa nēsātājs vai ja Jums agrāk bijusi B hepatīta vīrusa infekcija, pirms Simponi ievadīšanas pastāstiet par to savam ārstam.
- Ja Jums šķiet, ka varat būt pakļauts B hepatīta vīrusa infekcijas iegūšanas riskam, pastāstiet par to savam ārstam.
- Jūsu ārstam jāveic Jūsu pārbaude attiecībā uz B hepatīta vīrusa infekciju.

- Ārstēšana ar TNF blokatoriem, piemēram, Simponi, pacientiem, kas ir B hepatīta vīrusa nēsātāji, var izraisīt šī vīrusa reaktivizēšanos, kas dažos gadījumos var būt bīstami dzīvībai.

Invazīvas sēnīšinfekcijas

Ja esat dzīvojis vai ceļojis apvidos, kur bieži sastopamas specifisku sēnīšu veidu izraisītas infekcijas, kas var skart plaušas vai citas ķermeņa daļas (sauc par histoplazmozi, kokcidioidomikozi vai blastomikozi), nekavējoties pastāstiet par to ārstam. Vaicājiet savam ārstam, ja nezināt, vai šīs sēnīšinfekcijas ir bieži sastopamas apvidū, kurā dzīvojāt vai ceļojāt.

Vēzis un limfoma

Pirms Simponi lietošanas sākšanas pastāstiet ārstam, ja Jums kādreiz ir noteikta limfomas (viena veida asins vēža) vai kāda cita veida vēža diagnoze.

- Simponi vai cita TNF blokatora lietošanas laikā Jums var palielināties limfomas vai cita veida vēža rašanās risks.
- Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu un citām iekaisuma slimībām, kuriem slimība ir bijusi ilga, limfomas rašanās risks var būt lielāks par vidējo risku.
- Starp bērnu un pusaudžu vecuma pacientiem, kuri lietoja TNF blokatorus, ir bijuši vēža gadījumi, tostarp arī neparastas vēža formas, kuru rezultātā dažkārt iestājās nāve.
- Retos gadījumos pacientiem pēc citu TNF blokatoru lietošanas atklāta specifiska un smaga limfoma, ko sauc par hepatosplēnisko T šūnu limfomu. Vairums šo pacientu bija pusaudži un jauni pieauguši vīrieši. Šis vēža paveids parasti izraisīja nāvi. Gandrīz visi šie pacienti bija saņēmuši arī zāles, ko sauc par azatiopriņu vai 6-merkaptopurīnu. Pasakiet ārstam, ja kopā ar Simponi lietojat arī azatiopriņu vai 6-merkaptopurīnu.
- Pacientiem ar pastāvīgu astmu, hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), kā arī kaislīgiem smēķētājiem Simponi terapijas gadījumā var būt palielināts vēža risks. Ja Jums ir smaga pastāvīga astma, HOPS vai esat kaislīgs smēķētājs, Jums ir jāapspriež ar savu ārstu, vai ārstēšana ar TNF blokatoru Jums ir piemērota.
- Dažiem pacientiem, kurus ārstēja ar golimumabu, attīstījās noteikti ādas vēža veidi. Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas jebkādas ādas izskata vai augšanas izmaiņas.

Sirds mazspēja

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums rodas jauni vai pasliktinās jau esoši sirds mazspējas simptomi. Sirds mazspējas simptomi var būt elpas trūkums vai kāju pietūkšana.

- TNF blokatoru, ieskaitot Simponi, lietošanas laikā ziņots par sastrēguma sirds mazspējas rašanos vai stāvokļa pasliktināšanos. Dažos gadījumos pacients nomira.
- Ja Jums ir viegla sirds mazspēja un tiek ārstēts ar Simponi, ārstam Jūs rūpīgi jānovēro.

Nervu sistēmas slimība

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums kādreiz noteikta demielinizējošas slimības, piemēram, multiplās sklerozes, diagnoze, vai rodas tās simptomi. Simptomi var būt redzes pārmaiņas, roku vai kāju vājums vai tirpšana, vai nejutīgums kādā organisma daļā. Ārsts lems, vai varēsiet lietot Simponi.

Ķirurģiskas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras

- Pastāstiet ārstam, ja paredzēts veikt kādas operācijas vai stomatoloģiskas procedūras.
- Pastāstiet ķirurgam vai zobārstam, kas veic procedūru, ka tiek ārstēts ar Simponi, parādot viņiem savu Pacienta atgādinājuma kartīti.

Autoimūna slimība

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas vilkēdes simptomi. Simptomi var būt pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu sāpes un nogurums.

- Retos gadījumos cilvēkiem, kas ārstēti ar TNF blokatoriem, radusies vilkēde.

Asins slimība

Dažiem pacientiem organisms var neizstrādāt pietiekami daudz asins šūnu, kas palīdz cīnīties ar infekcijām vai kas aptur asiņošanu. Ja Jums sākas drudzis, kas nemazinās, ļoti viegli rodas zilumi vai sākas asiņošana, vai izskatāties ļoti bāls, nekavējoties zvaniet savam ārstam. Ārsts var nolemt pārtraukt ārstēšanu.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, pirms Simponi lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Vakcinēšanās

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir veikta vakcīnas ievadīšana vai tā ir paredzēta.

- Simponi lietošanas laikā Jums nedrīkst ievadīt noteiktas (dzīvas) vakcīnas.
- Dažas vakcīnas var izraisīt infekcijas. Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi Simponi, Jūsu bērns aptuveni sešus mēnešus pēc tam, kad Jūs grūtniecības laikā būsit saņēmusi pēdējo devu, var būt pakļauts lielākam šādu infekciju riskam. Ir svarīgi informēt bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par to, ka esat saņēmusi vai saņemat Simponi, lai viņi var lemt, kad Jūsu bērnam nepieciešama kāda vakcīna.

Terapeitiskie infekcijas izraisītāji

Pastāstiet ārstam, ja nesen esat saņēmis vai tiek plānota ārstēšana ar terapeitiskiem infekcijas izraisītājiem (piemēram, BCG instalācija urīnpūslī vēža terapijai).

Alerģiskas reakcijas

Ja pēc ārstēšanas ar Simponi Jums rodas alerģiskas reakcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam. Alerģiskas reakcijas simptomi var būt, piemēram, sejas, lūpu, mēles vai rīkles tūska, kas var izraisīt apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu, kā arī izsitumi, nātrene, plaukstu, pēdu vai potīšu pietūkums.

- Dažas no šīm reakcijām var būt smagas vai — retos gadījumos — dzīvībai bīstamas.
- Dažas no šīm reakcijām ir radušās pēc pirmās Simponi lietošanas reizes.

Bērni un pusaudži

Bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam Simponi 100 mg nav ieteicams lietot.

Citas zāles un Simponi

- Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot jebkādas citas zāles, kuras lieto reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta, aksiāla spondilartrīta bez radiogrāfiska apstiprinājuma vai čūlainā kolīta ārstēšanā.
- Jūs nedrīkstat lietot Simponi vienlaikus ar zālēm, kas satur aktīvās vielas anakinru vai abataceptu. Šīs zāles lieto reimatisku slimību ārstēšanai.
- Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas citas zāles, kas ietekmē Jūsu imūnsistēmu.
- Simponi lietošanas laikā Jūs nedrīkstat saņemt noteiktas (dzīvās) vakcīnas.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, pirms Simponi lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pirms Simponi lietošanas pārrunājiet ar savu ārstu, ja:

- Simponi lietošanas laikā Jums ir iestājusies grūtniecība vai to plānojat. Informācija par šo zāļu ietekmi uz grūtniecēm ir ierobežota. Ja tiek ārstēta ar Simponi, Jums ārstēšanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās Simponi injekcijas jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, izmantojot adekvātu pretapaugļošanās metodi. Grūtniecības laikā Simponi drīkst lietot tikai tad, ja tas Jums ir absolūti nepieciešams.
- Barošanu ar krūti drīkst sākt, ja pēdējā Simponi deva ievadīta vismaz pirms 6 mēnešiem. Bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc, ja Jums plānota Simponi lietošana.

- Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi Simponi, Jūsu bērnam ir iespējams lielākas infekcijas risks. Pirms tam, kad Jūsu bērns saņem jebkuru vakcīnu, ir svarīgi informēt bērna ārstus vai citus veselības aprūpes speciālistus, ka esat saņēmusi vai saņemat Simponi (sīkāku informāciju skatīt apakšpunktā par vakcināciju).

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Simponi minimāli ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Tomēr pēc Simponi lietošanas var rasties reibonis. Ja radies reibonis, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus un izmantot instrumentus vai mehānismus.

Simponi satur lateksu un sorbītu

Jūtība pret lateksu

Viena pilnšļirces sastāvdaļa, adatas aizsargapvalks, satur lateksu. Tā kā latekss var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas, pirms Simponi lietošanas informējiet ārstu, ja Jums vai Jūsu aprūpētajam ir alerģija pret lateksu.

Sorbīta nepanesība

Vienā šo zāļu pilnšļircē ir 41 mg sorbīta (E 420).

3. Kā lietot Simponi

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz Simponi tiek ievadīts

Reimatoīdais artrīts, psoriātiskais artrīts un aksiāls spondilartrīts, tai skaitā ankilozējošais spondilīts un aksiāls spondilartrīts bez radiogrāfiska apstiprinājuma:

- Ieteicamā deva ir 50 mg, ko ievada vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša dienā.
- Pirms ceturtais devas ievadīšanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts noteiks, vai Jums jāturpina Simponi lietošana.
 - Ja Jūsu ķermeņa masa pārsniedz 100 kg, devu var palielināt līdz 100 mg (1 pilnšļirces saturs), ko ievada vienu reizi mēnesī vienā un tajā pašā mēneša dienā.

Čūlainais kolīts

- Tabulā parādīts, kā Jums parasti ievadīs šīs zāles.

Sākotnējā ārstēšana	Sākusdeva ir 200 mg (2 pilnšļircu saturs), pēc tam 100 mg (1 pilnšļirces saturs) pēc 2 nedēļām.
Balstterapija	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientiem, kuru ķermeņa masa nepārsniedz 80 kg: 50 mg (50 mg pilnšļirces saturs vai pilnšļirce jālieto atbilstošā devā) 4 nedēļas pēc pēdējās devas, tad ik pēc 4 nedēļām. Jūsu ārsts var nozīmēt 100 mg (1 pildspalvveida pilnšļirces saturs), izvērtējot, cik labi Jums Simponi darbojas. • Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 80 kg vai vairāk: 100 mg (1 pilnšļirces saturs) 4 nedēļas pēc pēdējās devas, tad ik pēc 4 nedēļām.

Kā Simponi tiek ievadīts

- Simponi tiek ar injekciju ievadīts zem ādas (subkutāni).

- Sākumā ārsts vai medicīnas māsa Jums var ievadīt Simponi. Taču Jūs un Jūsu ārsts varat izlemt, ka varat Simponi ievadīt sev pats. Šādā gadījumā Jūs pamācīs, kā veikt Simponi injekciju sev pašam.

Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir kādi jautājumi par injekcijas veikšanu sev pašam. Detalizētus "Norādījumus par lietošanu" atradīsiet šīs instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis Simponi vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vai Jums ir ievadīts pārāk daudz Simponi (vai nu pārāk daudz ievadīts vienā reizē, vai arī zāles ievadītas pārāk bieži), nekavējoties informējiet par to savu ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet sev līdzi iepakojuma kastīti un šo instrukciju pat tad, ja tā ir tukša.

Ja esat aizmirsis lietot Simponi

Ja esat aizmirsis lietot Simponi iepļānotajā datumā, ievadiet aizmirsto devu, tiklīdz par to atceraties.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Kad jāievada nākamā deva:

- ja esat nokavējis mazāk nekā 2 nedēļas, injicējiet aizmirsto devu, līdzko atceraties, un turpiniet sākotnējo shēmu;
- ja esat nokavējis vairāk nekā 2 nedēļas, injicējiet aizmirsto devu, līdzko atceraties, un konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, kad Jums jāievada nākamā deva.

Ja neesat pārliccināts, kā rīkoties, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja pārtraucat lietot Simponi

Ja apsverat Simponi lietošanas pārtraukšanu, vispirms konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažiem pacientiem var rasties nopietnas blakusparādības un var būt nepieciešama ārstēšana. Lietojot 100 mg devu, dažu blakusparādību risks ir lielāks nekā lietojot 50 mg devu. Blakusparādības var rasties pat vairākus mēnešus pēc pēdējās zāļu ievadīšanas reizes.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt jebkuru no šādām Simponi nopietnām blakusparādībām:

- **alerģiskas reakcijas, kuras var būt nopietnas, vai retos gadījumos, dzīvībai bīstamas (retas).** Alerģiskas reakcijas simptomi var būt sejas, lūpu, mutes vai rīkles tūska, kas var izraisīt rīšanas vai elpošanas traucējumus, ādas izsitumi, nātrene, roku, kāju vai potīšu tūska. Dažas no šīm reakcijām radās pēc pirmās Simponi ievadīšanas,
- **nopietnas infekcijas (tai skaitā tuberkulozes, bakteriālas infekcijas, tajā skaitā nopietnas asins infekcijas slimības un pneimonija, smagas sēnīšinfekcijas un citas oportūnistiskas infekcijas) (bieži).** Infekcijas simptomi var būt drudzis, nogurums, (pastāvīgs) klepus, elpas trūkums, gripai līdzīgi simptomi, novājēšana, svīšana naktī, caureja, brūces, zobu kaites un dedzināšanas sajūta urinējot,
- **B hepatīta vīrusa reaktivācija, ja esat vīrusa nēsātājs vai Jums iepriekš ir bijis B hepatīts (reti).** Simptomi var būt ādas un acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā, urīns tumši brūnā krāsā, sāpes vēdera labajā pusē, drudzis, slikta dūša, vemšana un ļoti stiprs nogurums,
- **nervu sistēmas slimība, piemēram, multiplā skleroze (reti).** Nervu sistēmas slimības simptomi var būt redzes izmaiņas, nespēks rokās vai kājās, nejutīgums vai tirpšana jebkurā ķermeņa daļā,
- **limfmezglu vēzis (limfoma) (reti).** Limfomas simptomi var būt limfmezglu pietūkums, ķermeņa masas zudums vai drudzis,

- **sirds mazspēja (reti).** Sirds mazspējas simptomi var būt elpas trūkums vai kāju tūska,
- **imūnās sistēmas slimību pazīmes, kuras sauc par:**
 - **sarkano vilkēdi (reti).** Simptomi var būt sāpes locītavās vai izsitumi uz vaigiem vai rokām, kuri ir jutīgi pret sauli,
 - **sarkoidozi (reti).** Simptomi var ietvert pastāvīgu klepu, elpas trūkumu, sāpes krūškurvī, drudzi, limfmezglu pietūkumu, ķermeņa masas zudumu, ādas izsitumus un neskaidru redzi,
- **mazo asinsvadu pietūkums (asinsvadu iekaisums) (reti).** Simptomi var ietvert drudzi, galvassāpes, ķermeņa masas zudumu, svīšanu naktī, izsitumus un nervu sistēmas traucējumus, piemēram, nejutīgumu un tirpšanu,
- **ādas vēzis (retāk).** Ādas vēža simptomi var ietvert izmaiņas ādas izskatā un izaugumus uz ādas,
- **asins slimība (bieži).** Asins slimības simptomi var būt nepārtraukts drudzis, zilumu veidošanās vai asiņošana pat pēc nelielām traumām,
- **asins vēzis (leikēmija) (reti).** Leikēmijas simptomi var ietvert drudzi, nogurumu, biežas infekcijas, vieglu zilumu rašanos un svīšanu naktī.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja ievērojat kādu no iepriekš minētajiem simptomiem.

Simponi lietošanas laikā novērotas šādas papildus blakusparādības

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- augšējo elpceļu infekcijas slimības, sāpoša rīkle vai aizsmakums, iesnas.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- patoloģiski aknu darbības izmeklējumi (paaugstināts aknu enzīmu līmenis), ko atklāj ārsta nozīmētos asins izmeklējumos,
- reibonis,
- galvassāpes,
- nejutīguma vai tirpšanas sajūta,
- virspusējas sēnīšinfekcijas,
- abscess,
- bakteriālas infekcijas (piemēram, celulīts),
- samazināts sarkano asins šūnu skaits,
- samazināts balto asins šūnu skaits,
- pozitīvs vilkēdes asins analīžu rezultāts,
- alerģiskas reakcijas,
- gremošanas traucējumi,
- sāpes kuņģī,
- slikta dūša,
- gripa,
- bronhīts,
- deguna blakusdobumu infekcija,
- aukstumpumpas,
- paaugstināts asinsspiediens,
- drudzis,
- astma, elpas trūkums, sēkšana,
- kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, arī kuņģa un resnās zarnas gļotādas iekaisums, kas var izraisīt drudzi,
- sāpes un čūlas mutē,
- reakcijas zāļu ievadīšanas vietā (arī apsārtums, sacietējums, sāpes, zilums, nieze, tirpšana un kairinājums),
- matu izkrišana,
- izsitumi un ādas nieze,
- miega traucējumi,
- depresija,
- vājuma sajūta,

- kaulu lūzumi,
- diskomforta sajūta krūtīs.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- nieru infekcija,
- vēzis, arī ādas vēzis, un neļaudabīgi jaunveidojumi vai sacietējumi, piemēram, dzimumzīmes,
- ādas pūslīši,
- smaga infekcija visā organismā (sepsē), kas dažkārt ietver arī zemu asinsspiedienu (septisks šoks),
- psoriāze (tostarp arī uz delnām un/vai pēdu apakšpusēm un/vai arī ādas pūšļu formā),
- samazināts trombocītu skaits,
- apvienots samazināts trombocītu, sarkano un balto asinsķermenīšu skaits,
- vairogdziedzera darbības traucējumi,
- paaugstināts glikozes līmenis asinīs,
- paaugstināts holesterīna līmenis asinīs,
- līdzsvara traucējumi,
- redzes traucējumi,
- acs iekaisums (konjunktivīts),
- acu alerģija,
- neregulāras sirds darbības sajūta,
- asinsvadu sašaurināšanās sirdī,
- asins recekļi,
- pietvīkums,
- aizcietējums,
- hronisks plaušu iekaisuma stāvoklis,
- skābes atvilkis (grēmas),
- žultsakmeņi,
- aknu darbības traucējumi,
- krūšu dziedzeru traucējumi,
- menstruāciju traucējumi.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- kaulu smadzeņu nespēja ražot asins šūnas,
- ievērojami samazināts balto asins šūnu skaits,
- locītavu un ap tām esošo audu infekcija,
- traucēta dzīšana,
- iekšējo orgānu asinsvadu iekaisums,
- leukēmija,
- melanoma (ādas vēža veids),
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža veids),
- lihenoidas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz gļotādām),
- ādas zvīņošanās, lobīšanās,
- imūnsistēmas traucējumi, kuri varētu ietekmēt plaušas, ādu un limfmezglus (visbiežāk izpaužas sarkoidozes formā),
- roku vai kāju pirkstu sāpes un krāsas pārmaiņas,
- garšas sajūtas traucējumi,
- urīnpūšļa darbības traucējumi,
- nieru darbības traucējumi,
- ādas asinsvadu iekaisums, kas var izraisīt izsitumus.

Blakusparādības, kuru sastopamības biežums nav zināms:

- reti sastopams asins vēzis, kas rodas pārsvarā gados jauniem cilvēkiem (hepatosplēnisko T šūnu limfoma),
- Kaposi sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kaposi sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas,
- dermatomiozīta pasliktināšanās (slimība, kas izpaužas kā izsitumi uz ādas kopā ar muskuļu vājumu).

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Simponi

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C). Nesasaldēt.
- Uzglabāt pilnšļirci kastītē, lai pasargātu no gaismas.
- Šīs zāles drīkst uzglabāt arī ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C vienu periodu, kas nav ilgāks par 30 dienām, bet nepārsniedzot derīguma termiņu, kas norādīts uz kastītes. Uzrakstiet uz kartona iepakojuma jauno derīguma termiņu, norādot dienu/mēnesi/gadu (līdz 30 dienām pēc izņemšanas no ledusskapja). Šīs zāles nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī pēc tam, kad tās uzglabātas istabas temperatūrā. Iznīciniet šīs zāles, ja tās netiek izmantotas agrākajā no šiem termiņiem: līdz jaunajam derīguma termiņam vai līdz derīguma termiņam, kas norādīts uz kastītes.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķidrums nav dzidrs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens, ir duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet savam ārstam vai farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Simponi satur

Aktīvā viela ir golimumabs. Viena 1 ml pilnšļirce satur 100 mg golimumaba.

Citas sastāvdaļas ir sorbīts (E 420), histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām. Vairāk informācijas par sorbītu (E420) skatīt 2. punktā.

Simponi ārējais izskats un iepakojums

Simponi tiek izplatīts kā šķidrums injekcijām vienreizējas lietošanas pilnšļircē. Simponi ir pieejams iepakojumā, kas satur 1 pilnšļirci, un vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 3 (3 iepakojumi pa 1) pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Šķidrums ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs (ar pārļainu spīdumu), bezkrāsains vai gaiši dzeltens un var saturēt nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu. Simponi nedrīkst lietot, ja šķidrums ir mainījis krāsu, kļuvis duļķains vai satur redzamas svešas daļiņas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.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
Tél/Tel: (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@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: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +35312998700
medinfoNI@msd.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

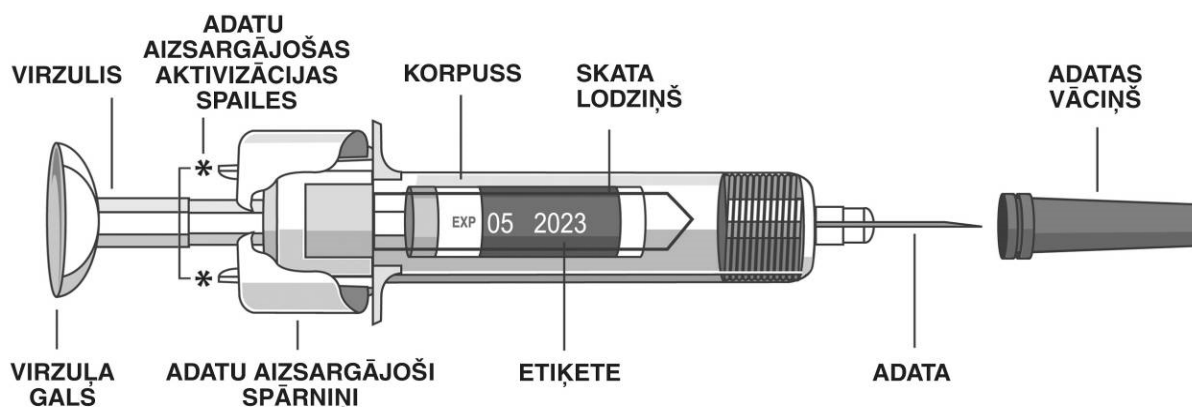
NORĀDĪJUMI PAR ZĀĻU LIETOŠANU

Ja vēlaties Simponi injicēt sev pats, veselības aprūpes speciālistam Jūs jāapmāca sagatavoties injekcijai un to sev veikt. Ja neesat apmācīts, sazinieties ar ārstu, medicīnas māsu vai farmaceitu, lai ielānotu apmācības.

Šajos norādījumos:

1. Pilnšīrces sagatavošana lietošanai
2. Injekcijas vietas izvēle un sagatavošana
3. Zāļu injicēšana
4. Pēc injekcijas

Tālāk esošajā shēmā (skatīt 1. attēlu) attēlota pilnšīrces uzbūve.



1. attēls

1. Sagatavošanās pilnšīrces lietošanai

Turiet pilnšīrci aiz tās korpusa

- Neturiet to aiz virzūļa gala, virzūļa, adatu aizsargājošiem spārniņiem vai adatas vāciņa.
- Nekādā gadījumā neatvelciet virzuli.
- Nekādā gadījumā nesakratiet pilnšīrci.
- Nenoņemiet adatas vāciņu no pilnšīrces, līdz tas nav norādīts.
- Nepieskarieties adatu aizsargājošām aktivēšanas spailēm (1. attēlā norādītas ar zvaigznītēm*), lai novērstu priekšlaicīgu adatas pārklāšanu ar adatas aizsargapvalku.

Pārbaudiet pilnšīrču skaitu

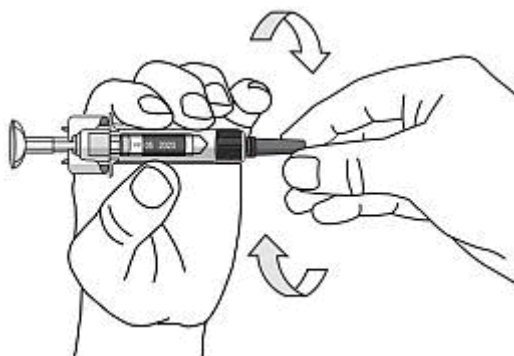
Pārbaudiet pilnšīrces lai pārlicinātos, ka

- pilnšīrču skaits un zāļu stiprums ir pareizs
 - ja Jūsu deva ir 100 mg, Jūs saņemsiet vienu 100 mg pilnšīrci
 - ja Jūsu deva ir 200 mg, Jūs saņemsit divas 100 mg pilnšīrces un Jums būs sev jāievada divas injekcijas. Izvēlieties dažādas vietas injekcijām un veiciet uzreiz vienu injekciju pēc otras.

Pārbaudiet derīguma termiņu (skatīt 2. attēlu)

- Pārbaudiet derīguma termiņu, kas uzdrukāts vai uzrakstīts uz kastītes.
- Pārbaudiet derīguma termiņu (kas norādīts aiz "EXP") uz etiķetes, paskatoties caur skata lodziņu uz pilnšīrces korpusa.
- Ja nevarat saskatīt derīguma termiņu cauri skata lodziņam, turiet pilnšīrci aiz korpusa un pagrieziet adatas vāciņu, lai derīguma termiņš nonāktu pret skata lodziņu.

Nelietojiet pilnšīrci, ja derīguma termiņš ir beidzies. Norādītais derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu. Lūdziet palīdzību ārstam vai farmaceitam.



2. attēls

Pagaidiet 30 minūtes, lai pilnšļirce sasniegtu istabas temperatūru

- Lai injekcija tiktu veikta pareizi, atstājiet pilnšļirci ārpus kastītes bērniem nepieejamā vietā 30 minūtes.

Nesildiet pilnšļirci citādi (piemēram, nesildiet to mikroviļņu krāsnī vai karstā ūdenī).

Nenoņemiet pilnšļirces vāciņu, līdz tā nav sasilusi līdz istabas temperatūrai.

Sagatavojiet pārējos piederumus

Gaidot, līdz pilnšļirce sasilst, Jūs varat sagatavot pārējos piederumus, tai skaitā spirta salveti, vates tamponu vai marli un adatu konteineru.

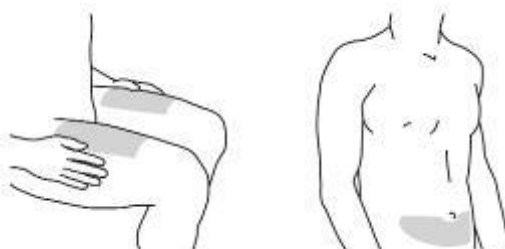
Pārbaudiet pilnšļircē esošo šķidrumu

- Turiet pilnšļirci aiz tās korpusa tā, lai adatas vāciņš būtu vērsts uz leju.
- Paskatieties caur skata lodziņu, lai pārliecinātos, ka pilnšļircē esošais šķidrums ir dzidrs līdz nedaudz opalescējošs (ar pārļainu spīdumu) un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens. Šķidrumu var lietot, ja tas satur nedaudz mazu, caurspīdīgu vai baltu proteīna daļiņu.
- Ja nespējat caur skata lodziņu saskatīt šķidrumu, turiet pilnšļirci aiz tās korpusa un pagroziet adatas vāciņu, lai šķidrums nostātos pret skata lodziņu (skatīt 2. attēlu).

Nelietojiet pilnšļirci, ja šķidrumam ir neatbilstoša krāsa, tas ir duļķains vai satur lielākas daļiņas. Šādā gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

2. Injekcijas vietas izvēle un sagatavošana (skatīt 3. attēlu)

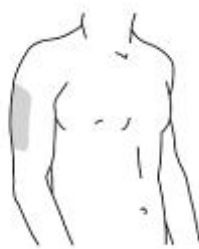
- Parasti Jūs ievadīsiet zāles sev augšstilba priekšpusē vidusdaļā.
- Jūs varat ievadīt zāles arī vēderā zem nabas, izņemot aptuveni 5 cm zonu tieši zem nabas.
- Neievadiet zāles zonā, kur āda ir jutīga, nobrāzta, apsārtusi, zvīņaina, cieta vai uz tās ir rētas vai strijas.
- Ja vienā reizē ir jāievada vairākas injekcijas, tās jāievada dažādās ķermeņa vietās.



3. attēls

Injekcijas vietas izvēle aprūpētājiem (skatīt 4. attēlu)

- Ja injekciju Jums veic aprūpētājs, viņš var izmantot arī augšdelmu ārpusi.
- Arī šajā gadījumā vietu injekcijai var izvēlēties neatkarīgi no Jūsu ķermeņa uzbūves vai izmēriem.



4. attēls

Injekcijas vietas sagatavošana

- Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni.
- Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti.
- Pirms zāļu ievadīšana ļaujiet ādai nožūt. Neapvēdiniet tīro ādas zonu un nepūtiet uz tās. Pirms injekcijas veikšanas šai zonai vairs nepieskarieties.

3. Zāļu ievadīšana

Vāciņu no pilnšļirces nedrīkst noņemt, pirms neesat sagatavojies ievadīt zāles. Zāles jāievada 5 minūšu laikā pēc vāciņa noņemšanas.

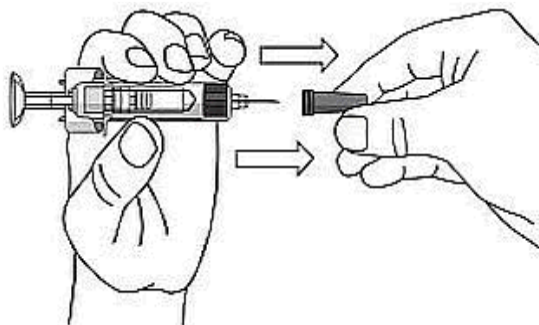
Noņemot adatas vāciņu, nepieskarieties virzulim.

Noņemiet vāciņu (skatīt 5. attēlu)

- Kad esat sagatavojies veikt injekciju, turiet pilnšļirces korpusu vienā rokā.
- Taisni noņemiet adatas vāciņu no adatas un pēc injekcijas to izmetiet. Šīs darbības laikā nepieskarieties virzulim.
- Pilnšļircē var būt gaisa burbulis, bet adatas galā – šķidrums piliens. Abas šīs parādības ir normālas un nav jānovērš.
- Pēc adatas vāciņa noņemšanas ātri ievadiet devu.

Nepieskarieties adatai un neļaujiet tai pieskarties tai nevienai virsmai.

Neizmantojiet pilnšļirci, ja tā nokritusi pēc vāciņa noņemšanas. Šādā gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.



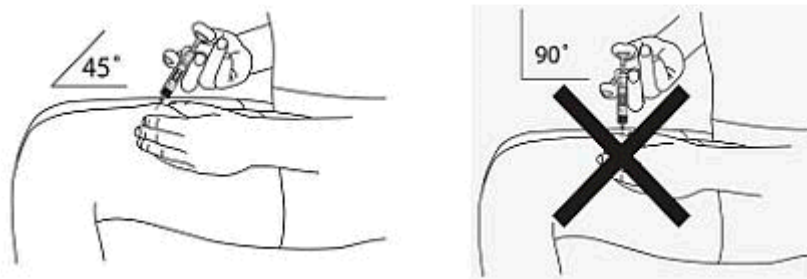
5. attēls

Pilnšļirces novietojums pret injekcijas vietu

- Turiet pilnšļirci vienā rokā starp vidējo pirkstu un rādītājpirkstu un novietojiet īkšķi un virzuļa gala, bet ar otru roku maigi saspiediet iepriekš notīrīto ādas zonu. Turiet to cieši. Nekādā gadījumā neatvelciet virzuli.

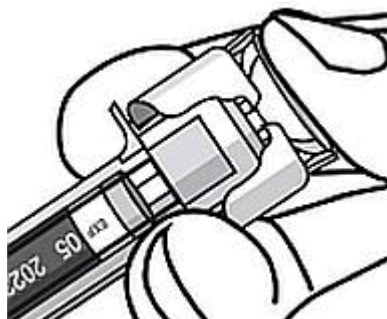
Zāļu ievadīšana

- Novietojiet adatu aptuveni 45° leņķī pret saspiesto ādu. Ar vienu un ātru kustību izduriet adatu cauri ādai, cik tālu iespējams (skatīt 6. attēlu).



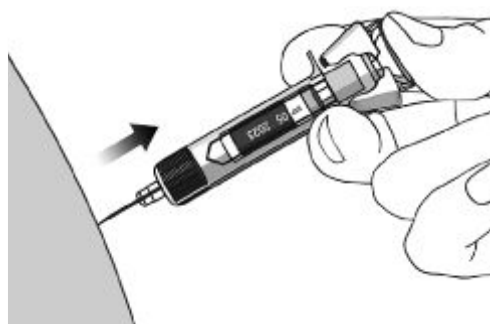
6. attēls

- Ievadiet visas zāles, piespiežot virzuli, līdz virzuļa gals pilnīgi atrodas starp adatu aizsargājošiem spārniņiem (skatīt 7. attēlu).



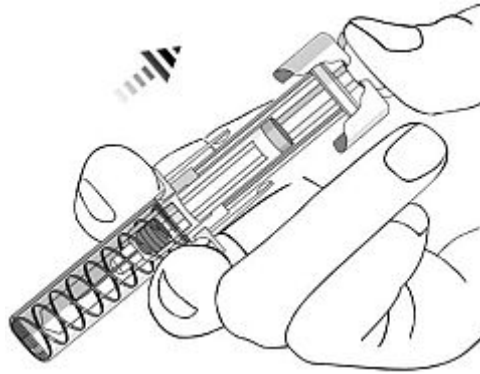
7. attēls

- Kad virzulis ir piespiests līdz galam, turpinot piespiest virzuļa galu, izņemiet adatu un atlaidiet ādu (skatīt 8. attēlu).



8. attēls

- Lēni noņemiet iekšķi no virzuļa gala, ļaujot tukšajai pilnšļircei pārvietoties uz augšu, līdz visu adatu pārklājis adatas aizsargapvalks, kā redzams 9. attēlā.



9. attēls

4. Pēc injekcijas

Izmantojiet vati vai saiti

- Injekcijas vietā var būt nedaudz asins vai šķidruma. Tas ir normāli.
 - Jūs varat injekcijas vietai 10 sekundes piespiest vati vai marles saiti.
 - Ja nepieciešams, varat pārklāt injekcijas vietu ar nelielu plāksteri.
- Neberzējiet ādu.

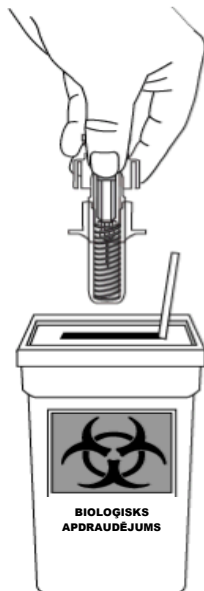
Izmetiet pilnšļirci (skatīt 10. attēlu)

- Nekavējoties ievietojiet pilnšļirci adatu konteinerā. Pārliecinieties, ka izmetat konteineru, kā norādījis ārsts vai medicīnas māsa.

Nemēģiniet uzlikt adai vāciņu.

Savas drošības un veselības, kā arī citu cilvēku drošības dēļ nekad nelietojiet pilnšļirci atkārtoti.

Ja domājat, ka kaut kas injekcijas laikā bijis nepareizi, vai neesat par to pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.



10. attēls