

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Simponi 45 mg/0,45 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty kynä sisältää 45 mg golimumabia* 0,45 ml:ssa. 1 ml liuosta sisältää 100 mg golimumabia.

Yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan 0,1–0,45 ml (mikä vastaa 10–45 mg golimumabia) 0,05 ml:n tarkkuudella.

* Ihmisen IgG1 κ monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu rekombinantti DNA-teknologialla hiiren hybridoomasolulinjassa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi esitäytetty kynä sisältää 18,45 mg sorbitolia (E420) 45 mg:n annosta kohti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä (injektioneste), VarioJect

Liuos on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Juveniili idiopaattinen artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti (pJIA)

Simponi, yhdessä metotreksaatin kanssa, on tarkoitettu idiopaattisen juveniilin polyartriitin hoitoon 2 vuotta täyttäneille lapsille, kun metotreksaattilla saatu vaste on ollut riittämätön.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin pitää olla perehtynyt Simponin käyttöaiheisiin kuuluvien sairauksien diagnosointiin ja hoitoon. Simponi-hoitoa saaville potilaille annetaan erityinen potilaskortti, joka on mukana pakkauksessa.

Annostus

45 mg/0,45 ml esitäytetty kynä on tarkoitettu pediatriisille potilaille. Jokainen esitäytetty kynä on tarkoitettu yhdelle potilaalle yhtä käyttökertaa varten, ja se on hävitettävä heti käytön jälkeen.

Pediatriiset potilaat

Juveniili idiopaattinen artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti alle 40 kg painavilla lapsilla

Simponin suositeltava annos alle 40 kg painaville idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastaville lapsille on 30 mg/m² (kehon pinta-alan mukaan), enintään 40 mg kerta-annoksena kerran kuukaudessa, aina samana päivänä kuukaudesta. Injisoitava määrä lasketaan potilaan pituuden ja painon perusteella taulukon 1 mukaan.

Taulukko 1: Simponi-annos millilitroina (ml) pJIA-potilaiden pituuden ja painon mukaan

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

Idiopaattinen juveniili polyartriitti vähintään 40 kg painavilla lapsilla

Vähintään 40 kg painaville lapsille on saatavana 50 mg:n esitäytetty kynä tai esitäytetty ruisku. Katso tarkempi annostus Simponi 50 mg:n esitäytetyn kynän tai esitäytetyn ruiskun valmisteyhteenvedon kohdasta 4.2.

Käytettävissä olevien tietojen mukaan kliininen vaste saavutetaan yleensä 12-14 viikon kuluessa hoidon aloituksesta (3-4 annoksen jälkeen). Hoidon jatkamista pitää harkita uudelleen niille lapsille, joilla ei nähdä merkkejä hoidollisesta hyödystä tänä aikana.

Ei ole asianmukaista käyttää Simponia alle 2 vuoden ikäisten lasten idiopaattisen juveniilin polyartriitin hoitoon.

Annoksen unohtaminen

Jos potilas unohtaa pistää Simponi-annoksen suunniteltuna päivänä, unohtunut annos pistetään heti kun potilas sen muistaa. Potilasta pitää neuvoa, että hän ei saa ottaa kaksinkertaista annosta korvatakseen unohtamansa annoksen.

Seuraava annos otetaan alla olevien ohjeiden mukaan:

- jos annos on vähemmän kuin 2 viikkoa myöhässä, potilas pistää unohtuneen annoksen ja jatkaa alkuperäisen aikataulun mukaan.
- jos annos on enemmän kuin 2 viikkoa myöhässä, potilas pistää unohtuneen annoksen ja tästä pistospäivästä alkaen laaditaan uusi aikataulu.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten ja maksan toiminnan heikkeneminen

Simponilla ei ole tehty tutkimuksia näissä potilasryhmissä. Annossuosituksia ei voida antaa.

Pediatriset potilaat

Golimumabin turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Simponi annetaan ihon alle. Kun potilas on saanut riittävän opetuksen pistotekniikasta, hän voi itse pistää lääkkeen, jos lääkäri pitää sitä tarkoituksenmukaisena ja potilaan tilaa seurataan tarpeen mukaan. Potilasta neuvotaan pistämään koko Simponi-määrä pakkausselosteessa olevien yksityiskohtaisten käyttöohjeiden mukaan.

Ohjeet lääkkeen antamisesta, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen tuberkuloosi tai jokin muu vaikea infektio kuten sepsis, ja opportunistiset infektiot (ks. kohta 4.4).

Kohtalainen tai vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA:n luokat III/IV) (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infektiot

Potilaita on tarkkailtava huolellisesti infektioiden, mukaan lukien tuberkuloosin, varalta ennen golimumabihoitoa, sen aikana ja sen päätyttyä. Koska golimumabin eliminaatio saattaa kestää jopa 5 kuukautta, potilaan seuranta jatketaan koko tämän ajan. Golimumabihoitoa ei enää jatkossa saa antaa, jos potilaalle kehittyy vakava infektio tai sepsis (ks. kohta 4.3).

Golimumabia ei pidä antaa potilaille, joilla on kliinisesti merkittävä, aktiivinen infektio. Varovaisuutta on noudatettava, jos golimumabin käyttöä harkitaan potilaille, joilla on krooninen infektio tai joilla on ollut toistuva infektio. Potilaita pitää neuvoa välttämään altistumista mahdollisille infektiotekijöille tilanteen mukaan.

Potilaat, jotka käyttävät TNF-estäjiä, ovat alttiimpia saamaan vakavia infektiota.

Golimumabia saaneilla potilailla on raportoitu bakteeri-infektioita (mukaan lukien sepsis ja keuhkokuume), mykobakteeri-infektioita (mukaan lukien tuberkuloosi), invasiivisia sieni-infektioita sekä opportunistisia infektiota, myös kuolemaan johtaneita. Joitain näistä vakavista infektiosta on ilmennyt potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaista immunosuppressiivista hoitoa, mikä taustalla olevan sairauden lisäksi saattaa altistaa heidät infektiolle. Potilaita, joille kehittyy uusi infektio golimumabihoidon aikana, pitää tarkkailla huolellisesti ja heille tehdään täydellinen diagnostinen arviointi. Golimumabihoito pitää keskeyttää, jos potilaalle kehittyy uusi vakava infektio tai sepsis, ja hänelle aloitetaan asianmukainen antimikrobinen tai antifungaalinen hoito, kunnes infektio on saatu hallintaan.

Potilailla, jotka ovat asuneet tai matkustaneet alueilla, joilla invasiivisia sieni-infektioita kuten histoplasmoosia, kokkidioidomykoosia tai blastomykoosia esiintyy endeemisenä, pitää golimumabihoidon hyötyjä ja riskejä pohtia huolellisesti ennen hoidon aloitusta. Jos golimumabihoitoa saaneille riskiryhmän potilaille kehittyy vakava systeeminen sairaus, on syytä epäillä invasiivista sieni-infektioita. Diagnosointi ja empiirisen antifungaalisen hoidon antaminen näille potilaille pitää tehdä konsultoimalla invasiivisten sieni-infektioiden hoitoon erikoistunutta lääkäriä, mikäli mahdollista.

Tuberkuloosi

Golimumabia saaneilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia. Merkille pantavaa on, että suurimmassa osassa näistä raporteista tuberkuloosi oli muualle kuin keuhkoihin paikantuvaa, ilmeten joko paikallisena tai laajalle levinneenä tautina.

Ennen golimumabihoidon aloitusta kaikilta potilailta on arvioitava sekä aktiivinen että inaktiivinen (latentti) tuberkuloosi. Tähän arviointiin pitää kuulua yksityiskohtainen selvitys potilaan aiemmista sairauksista sekä henkilökohtainen tuberkuloositausta tai mahdolliset aiemmat tuberkuloosikontaktit sekä aiempi ja/tai nykyinen immunosuppressiivinen hoito. Kaikille potilaille pitää tehdä (paikallisia suosituksia soveltaen) asianmukaiset seulontakokeet, ts. tuberkuliini-ihokoe tai -verikoe ja keuhkoröntgen. On suositeltavaa, että näiden testien suorittaminen kirjataan potilaalle annettavaan erityiseen potilaskorttiin. Lääkettä määrävän lääkärin on syytä muistaa, että tuberkuliini-ihokokeesta

on mahdollista saada vääriä negatiivisia tuloksia, erityisesti vaikeasti sairailta potilailta tai immunosuppressoituilla potilailta.

Jos potilaalla todetaan aktiivinen tuberkuloosi, golimumabihoitoa ei saa aloittaa (ks. kohta 4.3).

Jos epäillään latenttia tuberkuloosia, on syytä konsultoida tuberkuloosin hoitoon perehtynyttä lääkäriä. Kaikissa alla kuvatuissa tilanteissa on golimumabihoiton hyöty/haitta -suhdetta arvioitava erittäin huolellisesti.

Jos todetaan inaktiivinen (latentti) tuberkuloosi, latentin tuberkuloosin hoitoon on aloitettava tuberkuloosilääkitys paikallisten hoitosuositusten mukaisesti ennen golimumabihoiton aloitusta.

Potilaille, joilla on useita tai merkittäviä tuberkuloosin riskitekijöitä ja joilla tulos latentin tuberkuloosin seulontakokeesta on negatiivinen, on syytä harkita tuberkuloosilääkitystä ennen golimumabihoiton aloitusta. Tuberkuloosilääkitystä on syytä harkita myös ennen golimumabihoiton aloitusta potilaille, joilla on aiemmin ollut latentti tai aktiivinen tuberkuloosi, ja joilla asianmukaisen lääkekuurin antoa ei voida varmistaa.

Aktiivista tuberkuloosia on ilmaantunut golimumabihoitoa saaville potilaille hoidettaessa latenttia tuberkuloosia tai sen jälkeen. Golimumabia saavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jotta havaitaan aktiivisen tuberkuloosin merkit ja oireet. Tämä koskee myös potilaita, joilla latentin tuberkuloosin testi oli negatiivinen, sekä potilaita, joita hoidetaan latentin tuberkuloosin vuoksi ja potilaita, jotka ovat aiemmin saaneet hoitoa tuberkuloosi-infektion vuoksi.

Kaikkia potilaita pitää neuvoa ottamaan yhteyttä terveydenhoitohenkilökuntaan, jos golimumabihoiton aikana tai sen jälkeen ilmenee mahdollisia tuberkuloosin merkkejä ja/tai oireita (esimerkiksi itsepintaista yskää, kuihtumista/painon alenemista, lievää kuumetta).

Hepatiitti B -viruksen reaktivaatio

Hepatiitti B:n reaktivaatiota on ilmennyt potilailta, jotka ovat saaneet TNF-antagonistia mukaan lukien golimumabia ja jotka ovat tämän viruksen kroonisia kantajia (ts. pinta-antigeeniposiivisia). Jotkut tapauksista ovat johtaneet kuolemaan.

Potilailta pitää testata HBV-infektio ennen golimumabihoiton aloitusta. Jos HBV-infektioestestien tulos on positiivinen, on suositeltavaa konsultoida hepatiitti B:n hoitoon erikoistunutta lääkäriä.

HBV:n kantajia, joille golimumabihoito on tarpeen, pitää tarkkailla huolellisesti aktiivisen HBV-infektion merkkien ja oireiden varalta hoidon ajan sekä useita kuukausia hoidon lopettamisen jälkeen. Ei ole olemassa riittäviä tietoja HBV:tä kantavien potilaiden HBV-reaktivaation estosta käytettäessä viruslääkkeitä samanaikaisesti TNF-antagonistihoidon kanssa. Jos potilaalle kehittyy HBV-infektion reaktivaatio, golimumabihoito lopetetaan ja potilaalle aloitetaan tehokas antiviraalinen lääkehoito sekä asianmukainen supportiivinen hoito.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

TNF-estäjien mahdollista osuutta maligniteettien kehittymisessä ei tiedetä. Nykytiedon perusteella lymfoomien, leukemian tai muiden maligniteettien kehittymisen mahdollisuutta ei voi sulkea pois TNF-antagonistia saaneilla potilailta. Varovaisuutta on syytä noudattaa harkittaessa TNF-estäjähoitoa potilaille, joilla on aiemmin todettu maligniteetti tai kun harkitaan hoidon jatkamista potilaille, joille kehittyy maligniteetti.

Pediatriinen maligniteetti

TNF-estäjiä saaneilla lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (22-vuotiailla ja sitä nuoremmilla) on markkinoillaolon aikaisessa seurannassa raportoitu maligniteetteja, joista osa on johtanut kuolemaan. Potilaat olivat aloittaneet hoidon viimeistään 18 vuoden iässä. Noin puolet tapauksista oli lymfoomia. Muut olivat erilaisia maligniteetteja ja niihin kuului harvinaisia maligniteetteja, jotka tavallisesti liittyvät immunosuppressioon. Maligniteettien kehittymisen mahdollisuutta ei voi sulkea pois TNF-estäjiä saaneilla lapsilla ja nuorilla.

Lymfooma ja leukemia

TNF-estäjillä, mukaan lukien golimumabi, tehtyjen kliinisten tutkimusten vertailevissa osioissa on TNF-estäjiä saaneilla potilailla todettu enemmän lymfoomia kuin verrokkiryhmän potilailla. Simponilla tehdyissä faasi IIb:n ja faasi III:n kliinisissä nivelreuma-, nivelpsoriaasi- ja selkärankareumatutkimuksissa lymfoomien ilmaantuvuus golimumabia saaneilla potilailla oli suurempi kuin normaaliväestössä on odotettavissa. Golimumabihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu leukemiaa. Taustalla oleva lymfooma- ja leukemiariski on suurentunut nivelreumapotilailla, joilla on pitkäaikainen, hyvin aktiivinen ja tulehduksellinen tauti, mikä vaikeuttaa riskin arviointia.

Muita TNF-estäjiä saaneilla potilailla on markkinoille tulon jälkeen raportoitu harvoin heptospleenistä T-solulymfoomaa (HSTCL) (ks. kohta 4.8). Tämän harvinaisen T-solulymfoomatyypin taudinkulku on hyvin aggressiivinen ja johtaa yleensä kuolemaan. Suurin osa tapauksista on esiintynyt teini-ikäisillä ja nuorilla aikuisilla miehillä, joista lähes kaikki saivat samanaikaisesti atsatiopriinia (AZA) tai 6-merkaptopuriinia (6-MP) tulehduksellisen suolistosairauden hoitoon. AZA- tai 6-MP-hoidon ja golimumabin samanaikaisen käytön mahdollisia riskejä on punnittava huolellisesti. Hepatospleenisen T-solulymfooman riskiä ei voida sulkea pois TNF-estäjiä käytettäessä.

Maligniteetit, muut kuin lymfooma

Simponilla tehdyissä faasi IIb:n ja faasi III:n kliinisten tutkimusten vertailevissa osioissa nivelreumassa, nivelpsoriaasissa, selkärankareumassa ja haavaisessa koliitissa muiden maligniteettien kuin lymfooman ilmaantuvuus (pois lukien ei-melanooma ihosyöpä) oli sama golimumabiryhmässä ja verrokeilla.

Paksusuolen dysplasia / syöpä

Ei tiedetä, vaikuttaako golimumabihoito dysplasian tai paksusuolisyövän kehittymisen riskiin. Seulontatutkimuksia dysplasian toteamiseksi on tehtävä säännöllisin välein ennen hoidon aloittamista ja koko taudin keston ajan kaikille haavaista koliittia sairastaville potilaille, joilla on suurentunut dysplasian tai paksusuolisyövän riski (esimerkiksi potilaille, joilla on pitkäaikainen haavainen koliitti tai primaarinen sklerosoiva kolangiitti) tai joilla on aiemmin todettu dysplasia tai paksusuolisyöpä. Näihin seurantatutkimuksiin kuuluvat kolonoskopia ja biopsiat paikallisten suositusten mukaisesti. Jos golimumabia saavalla potilaalla on hiljattain diagnosoitu dysplasia, hoidon riskejä ja hyötyjä on punnittava tarkoin ja harkittava, pitäisikö potilaan hoitoa jatkaa.

Eksploraatiivisessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin golimumabin käyttöä potilaille, joilla on vaikea itsestään astma, raportoitiin enemmän maligniteetteja golimumabia saaneilla potilailla kuin verrokeilla (ks. kohta 4.8). Tämän havainnon merkitystä ei tiedetä.

Eksploraatiivisessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin toisen anti-TNF-aineen infliksimabin käyttöä keskivaikeaa tai vaikeaa kroonista keuhkohtaumatautia (COPD) sairastavilla potilailla, infliksimabia saaneilla raportoitiin enemmän maligniteetteja, lähinnä keuhkoissa tai pään ja kaulan alueella, kuin verrokkiryhmässä. Kaikki potilaat olivat tupakoineet runsaasti. Varovaisuutta on siksi noudatettava käytettäessä mitä tahansa TNF-antagonistia COPD-potilaille, kuten myös potilaille, joilla maligniteettiriski on kohonnut runsaan tupakoinnin vuoksi.

Ihosyövät

Melanoomaa ja merkelinsolukarsinoomaa on raportoitu TNF-salpaajahoitoa, mukaan lukien golimumabia, saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa tehdä säännöllinen ihotutkimus, erityisesti potilaille, joilla on ihosyövän riskitekijöitä.

Sydämen vajaatoiminta

TNF-estäjiä, mukaan lukien golimumabia, saaneilla potilailla on raportoitu sydämen vajaatoiminnan pahenemista sekä sydämen vajaatoiminnan uusia ilmaantumisia. Jotkut tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Kliinisessä tutkimuksessa toisella TNF-antagonistilla havaittiin sydämen vajaatoiminnan lisääntymistä sekä sydämen vajaatoiminnasta johtuvan kuolleisuuden lisääntymistä. Golimumabia ei ole tutkittu potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta. Golimumabia on käytettävä varoen potilaille,

joilla on lievä sydämen vajaatoiminta (NYHA:n luokat I/II). Potilaiden tilaa pitää seurata tarkoin ja golimumabihoito on keskeytettävä niillä potilailla, joille ilmaantuu uusia tai pahenevia sydämen vajaatoiminnan oireita (ks. kohta 4.3).

Neurologiset tapahtumat

TNF-estäjien käyttöön, mukaan lukien golimumabi, on liittynyt keskushermoston demyelinisoivien sairauksien, mukaan lukien multippeli skleroosin ja perifeerisen demyelinisoivan sairauden, ilmaantumisia tai kliinisten oireiden ja/tai röntgenologisten löydösten pahenemisia. Jos potilaalla on aiempi tai äskettäin puhjennut demyelinisoiva sairaus, anti-TNF-hoidon hyödyt ja haitat on arvioitava huolellisesti ennen golimumabihoidon aloitusta. Golimumabihoidon lopettamista pitää harkita, jos näitä sairauksia ilmaantuu (ks. kohta 4.8).

Kirurgiset toimenpiteet

Golimumabihoitoa saaneille potilaille tehdyistä kirurgisista toimenpiteistä, mukaan lukien artroplastia, on vain rajoitetusti turvallisuustietoa. Pitkä puoliintumisaika pitää ottaa huomioon, jos suunnitellaan kirurgista toimenpidettä. Kirurgista hoitoa tarvitsevaa potilasta, joka saa golimumabia, on tarkkailtava huolellisesti infektioiden varalta. Tilanteen mukaan on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin.

Immunosuppressio

On mahdollista, että TNF-estäjät, mukaan lukien golimumabi, vaikuttavat puolustusmekanismeihin infektioita ja maligniteetteja vastaan, sillä TNF toimii välittäjänä tulehduksessa ja muuntaa soluvälitteisiä immuunivasteita.

Autoimmuuniprosessi

Anti-TNF-hoidon aiheuttama suhteellinen TNF α -vaje saattaa johtaa autoimmuuniprosessin käynnistymiseen. Jos golimumabihoitoa saaneelle potilaalle kehittyy lupuksen kaltaiseen oireyhtymään viittaavia oireita ja jos potilaalle kehittyy vasta-aineita kaksisäikeiselle DNA:lle, golimumabihoito pitää lopettaa (ks. kohta 4.8).

Hematologiset reaktiot

TNF-estäjiä, mukaan lukien golimumabi, saaneilla potilailla on raportoitu pansytopeniaa, leukopeniaa, neutropeniaa, agranulosytoosia, aplastista anemiaa ja trombosytopeniaa. Kaikkia potilaita pitää neuvoa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy veren dyskrasiaan viittaavia merkkejä ja oireita (esim. itsepintaista kuumetta, mustelmia, verenvuotoa, kalpeutta). Golimumabihoidon lopettamista pitää harkita potilaille, joilla on varmistettu olevan merkittäviä hematologisia poikkeamia.

TNF-estäjien ja anakinran samanaikainen anto

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin vakavia infektioita ja neutropeniaa käytettäessä samanaikaisesti anakinraa ja toista TNF-estäjää, etanerseptiä, eikä yhdistelmähoidolla saavutettu kliinistä lisähäyötyä. Tällä yhdistelmähoidolla havaittujen haittavaikutusten luonteen huomioden samanlaista toksisuutta voi olla seurauksena käytettäessä anakinraa myös yhdessä muiden TNF-estäjien kanssa. Golimumabin antamista samanaikaisesti anakinran kanssa ei suositella.

TNF-estäjien ja abataseptin samanaikainen anto

Kliinisissä tutkimuksissa TNF-estäjien ja abataseptin samanaikaiseen käyttöön on liittynyt infektioiden, mukaan lukien vakavien infektioiden, riskin lisääntyminen verrattuna hoitoon pelkillä TNF-estäjillä, eikä yhdistelmähoidolla saavutettu kliinistä lisähäyötyä. Golimumabin antamista samanaikaisesti abataseptin kanssa ei suositella.

Muiden biologisten lääkkeiden samanaikainen anto

Golimumabin käytöstä samanaikaisesti muiden, samaan käyttöaiheeseen kuin golimumabi tarkoitettujen biologisten lääkkeiden kanssa ei ole riittävästi tietoa. Golimumabin samanaikaista käyttöä näiden biologisten lääkkeiden kanssa ei suositella johtuen infektioriskin suurenemisen mahdollisuudesta sekä muista mahdollisista farmakologisista yhteisvaikutuksista.

Vaihtaminen biologisesta perinteisestä antireumaattisesta lääkkeestä (DMARD) toiseen
Varovaisuutta on noudatettava ja potilaiden seuranta jatkettava, kun vaihdetaan biologisesta lääkevalmisteesta toiseen, sillä biologisten aktiivisuuksien päällekkäisyys saattaa entisestään lisätä haittavaikutusten, muun muassa infektioiden, riskiä.

Rokotukset / hoidolliset tartunnanaiheuttajat

Golimumabihoitoa saaville potilaille voidaan antaa samanaikaisesti rokotuksia eläviä rokotteita lukuun ottamatta (ks. kohdat 4.5 ja 4.6). Anti-TNF-hoitoa saavista potilaista on vain rajallisesti tietoa vaikutuksista rokotevasteeseen elävillä rokotteilla tai näiden rokotteiden sisältämien mikrobin aiheuttamista sekundääri-infektioista. Elävien rokotteiden käyttö voi johtaa kliinisiin infektioihin, mukaan lukien laajalle levinneisiin infektioihin.

Hoidollisten tartunnanaiheuttajien, kuten elävien heikennettyjen bakteerien, muunlainen käyttö (esim. BCG-rokote virtsarakon instillaatioon syövän hoidossa) voi johtaa kliinisiin infektioihin, mukaan lukien laajalle levinneisiin infektioihin. On suositeltavaa, että hoidollisia tartunnanaiheuttajia ei anneta samanaikaisesti golimumabin kanssa.

Allergiset reaktiot

Markkinoillaolon aikaisessa käytössä on golimumabin antamisen jälkeen raportoitu vakavia systeemisiä yliherkkyysoireita (mukaan lukien anafylaktinen reaktio). Jotkut näistä reaktioista ilmenivät ensimmäisen golimumabiannoksen jälkeen. Jos ilmenee anafylaktinen reaktio tai muita vakavia allergisia reaktioita, golimumabin antaminen pitää keskeyttää välittömästi ja aloittaa asianmukainen hoito.

Herkkyysoireita

Esitetyt kynän neulan suojus on valmistettu kuivasta luonnonkumista, joka sisältää lateksia. Se saattaa aiheuttaa allergisen reaktion lateksille herkistyneillä henkilöillä.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Nivelreumassa, nivelpsoriaasissa, selkärankareumassa ja haavaisessa koliitissa tehdyissä faasi III:n tutkimuksissa ei havaittu kokonaiseroja haittatapahtumissa, vakavissa haittatapahtumissa tai vakavissa infektioissa 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, jotka saivat golimumabia, kun heitä verrattiin nuorempiin potilaisiin. Varovaisuutta on kuitenkin syytä noudattaa hoidettaessa iäkkäitä potilaita ja on kiinnitettävä erityistä huomiota infektioiden ilmaantumiseen. Röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia koskevaan tutkimukseen osallistui vain alle 45-vuotiaita potilaita.

Munuaisten ja maksan toiminnan heikkeneminen

Golimumabilla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia potilailla, joilla munuaisten tai maksan toimintakyky on heikentynyt. Golimumabia on käytettävä varoen potilaille, joilla maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Rokotukset

On suositeltavaa, että lapsipotilaiden rokotukset saatetaan mahdollisuuksien mukaan rokotussuosittelun mukaisesti ajan tasalle ennen golimumabihoidon aloittamista (ks. edellä kohta Rokotukset / hoidolliset tartunnanaiheuttajat).

Apuaineet

Simponi sisältää sorbitolia (E420). Samanaikaisesti käytettävien sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien valmisteiden ja ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on otettava huomioon hoidettaessa potilaita, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (ks. kohta 2).

Lääkitysvirheen mahdollisuus

On tärkeää, että annetaan annostusohjeen mukainen oikea annos (ks. kohta 4.2). On noudatettava huolellisuutta, jotta varmistetaan, ettei potilas saa ali- tai yliannosta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Samanaikainen käyttö muiden biologisten lääkkeiden kanssa

Yhdistelmähoitoa golimumabilla ja muilla golimumabin kanssa samaan käyttöaiheeseen annettavilla biologisilla lääkkeillä, mukaan lukien anakinra ja abatasepti, ei suositella (ks. kohta 4.4).

Elävät rokotteet / hoidolliset tartunnanaiheuttajat

Eläviä rokotteita ei pidä antaa samanaikaisesti golimumabihoidon kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Hoidollisia tartunnanaiheuttajia ei pidä antaa samanaikaisesti golimumabin kanssa (ks. kohta 4.4).

Metotreksaatti

Vaikka metotreksaatin samanaikainen käyttö nostaa golimumabin vakaan tilan pienimpiä (trough) pitoisuuksia nivelreuma-, nivelpsoriaasi- ja selkärankareumapotilaissa, käytettävissä olevien tietojen mukaan ei ole tarvetta golimumabin tai metotreksaatin annosten muuttamiseen (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä asianmukaista raskauden ehkäisyä ja jatkettava sen käyttöä vähintään 6 kuukauden ajan viimeisen golimumabihoidon jälkeen.

Raskaus

Raskauden aikaisesta altistumisesta golimumabille on olemassa kohtalaisen laajat tiedot. Saatavilla on prospektiivisesti kerätyt tiedot noin 400 raskaudesta, jotka päättyivät elävän lapsen syntymään ja joissa lopputulos on tiedossa. Näistä raskauksista 220:ssä altistuminen oli tapahtunut ensimmäisellä raskauskolmanneksella. Pohjois-Euroopassa tehdyssä väestöpohjaisessa tutkimuksessa, jossa arvioitiin tietoja 131 raskaudesta (ja 134 lapsesta), merkittäviä synnynnäisiä epämuodostumia todettiin kuudella 134:stä Simponi-valmisteelle kohdussa altistuneesta lapsesta (4,5 %:lla). Ei-biologiselle systeemille hoidolle kohdussa altistuneilla lapsilla vastaava osuus oli 599 / 10 823 (5,5 %) ja tutkimuksen taustaväestössä 4,6 %. Sekoittavien tekijöiden suhteen korjattu kerroinsuhde oli 0,79 (95 %:n luottamusväli 0,35–1,81) verrattaessa Simponi-valmisteelle altistuneita lapsia ei-biologiselle systeemille hoidolle altistuneisiin lapsiin ja 0,95 (95 %:n luottamusväli 0,42–2,16) verrattaessa Simponi-valmisteelle altistuneita lapsia taustaväestöön.

Johtuen TNF-inhibitiosta, raskauden aikana annettu golimumabi saattaa vaikuttaa vastasyntyneen normaaliin immuunivasteeseen. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Kliinistä kokemusta on vain vähän. Golimumabia pitäisi käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi tarpeen.

Golimumabi läpäisee istukan. Kun TNF:n toimintaa estävää monoklonaalista vasta-ainetta on annettu raskauden aikana, vasta-ainetta on havaittu hoitoa saaneille naisille syntyneiden lasten seerumista jopa 6 kuukauden ajan. Näillä lapsilla saattaa infektioriski täten olla suurentunut. Elävien rokotteiden antamista lapsille, jotka ovat altistuneet golimumabille kohdussa, ei suositella 6 kuukauteen äidin viimeisen raskaudenaikaisen golimumabi-injektion jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö golimumabi rintamaitoon tai imeytyykö se rintamaitoa nauttineen lapsen elimistöön. Golimumabin osoitettiin kulkeutuvan rintamaitoon apinoilla ja koska

humaani-immunoglobuliinit erittyvät rintamaitoon, nainen ei saa imettää golimumabihoidon aikana eikä vähintään 6 kuukauteen golimumabihoidon jälkeen.

Hedelmällisyys

Golimumabilla ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia eläimillä. Hedelmällisyystutkimuksessa, joka tehtiin hiirillä käyttäen analogista vasta-ainetta, joka selektiivisesti estää hiirten TNF- α :n funktionaalista aktiviteettia, ei havaittu merkittävää vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Simponi-valmisteella on vähäinen vaikutus pyöräilykykyyn, ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Simponin annon jälkeen saattaa kuitenkin ilmetä heitehuimausta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ylähengitystieinfektio oli yleisin raportoitu haittavaikutus nivelreuman, nivelpsoriaasin, selkärankareuman, röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin ja haavaisen koliitin keskeisten tutkimusten vertailevassa vaiheessa. Sitä ilmeni 12,6%:lla golimumabia saaneista potilaista ja 11,0%:lla verrokkiryhmän potilaista. Vakavimpia golimumabilla raportoituja haittavaikutuksia ovat vakavat infektiot (mukaan lukien sepsis, keuhkokuume, tuberkuloosi, invasiiviset sieni-infektiot ja opportunistiset infektiot), demyelinisoivat sairaudet, B-hepatiitin reaktivaatio, sydämen vajaatoiminta, autoimmuuniprosessit (lupuksen kaltainen oireyhtymä), hematologiset reaktiot, vakavat systeemiset yliherkkyysoireyhtymät (mukaan lukien anafylaktinen reaktio), vaskuliitti, lymfooma ja leukemia (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 on lueteltu haittavaikutukset, joita ilmeni kliinisissä tutkimuksissa ja joita on raportoitu golimumabin markkinoillaolon aikaisessa maailmanlaajuisessa käytössä. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Kaikissa esiintymistiheysryhmissä haittavaikutukset on lueteltu vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2
Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Infektiot	
	Hyvin yleinen: Ylähengitystieinfektio (nasofaryngiitti, nielutulehdus, kurkunpääntulehdus ja riniitti)
	Yleinen: Bakteeri-infektiot (kuten selluliitti), alahengitystieinfektio (kuten keuhkokuume), virusinfektiot (kuten influenssa ja herpes), keuhkoputkitulehdus, sinuiitti, pinnalliset sieni-infektiot, absessi
	Melko harvinainen: Sepsis mukaan lukien septinen sokki, pyelonefriitti
	Harvinainen: Tuberkuloosi, opportunistiset infektiot (kuten invasiiviset sieni-infektiot [histoplasmoosi, kokkidiodomykoosi, pneumokystoosi], bakteeri-infektiot, epätyypilliset mykobakteeri-infektiot ja alkueläinperäiset infektiot), B-hepatiitin reaktivaatio, bakteerin aiheuttama nivel-tulehdus, infektiivinen bursiitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet	
	Melko harvinainen: Neoplasmat (kuten ihosyöpä, okasolusyöpä ja melanosyyttiluomi)
	Harvinainen: Lymfooma, leukemia, melanooma, merkelinsolukarsinooma
	Tuntematon: Hepatospleeninen T-solulymfooma*, Kaposin sarkooma

Veri ja imukudos	Yleinen: Leukopenia (mukaan lukien neutropenia), anemia Melko harvinainen: Trombosytopenia, pansytopenia Harvinainen: Aplastinen anemia, agranulosytoosi
Immuunijärjestelmä	Yleinen: Allergiset reaktiot (bronkospasmi, yliherkkyys, urtikaria), positiivinen autovasta-aine Harvinainen: Vakava systeeminen yliherkkyysreaktio (mukaan lukien anafylaktinen reaktio), vaskuliitti (systeeminen), sarkoidoosi
Umpieritys	Melko harvinainen: Kilpirauhasen häiriö (kuten kilpirauhasen vajaatoiminta, kilpirauhasen liikatoiminta ja struuma)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen: Veren glukoosiarvon kohoaminen, lipidiarvon kohoaminen
Psykkiset häiriöt	Yleinen: Masennus, unettomuus
Hermosto	Yleinen: Heitehuimaus, päänsärky, tuntoharha Melko harvinainen: Tasapainohäiriöt Harvinainen: Demyelinisoiva sairaus (sentraalinen sekä perifeerinen), makuhäiriö
Silmät	Melko harvinainen: Näköhäiriöt (kuten näön sumentuminen ja heikentynyt näöntarkkuus), sidekalvotulehdus, silmäallergia (kuten kutina ja ärsytys)
Sydän	Melko harvinainen: Rytmihäiriö, iskeeminen sepelvaltimosairaus Harvinainen: Sydämen vajaatoiminta (uusi tai paheneva)
Verisuonisto	Yleinen: Kohonnut verenpaine Melko harvinainen: Tromboosi (kuten laskimon tai aortan), punastuminen Harvinainen: Raynaud'n oireyhtymä
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen: Astma ja vastaavanlaiset oireet (kuten hengityksen vinkuminen ja keuhkoputkien supistusherakkyys) Melko harvinainen: Interstitiaali keuhkosairaus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen: Dyspepsia, maha-suolikanavan sekä vatsan kipu, pahoinvointi, maha-suolikanavan tulehdukselliset sairaudet (kuten mahatulehdus ja koliitti), suutulehdus Melko harvinainen: Ummetus, gastroesofageaalinen refluksitauti
Maksa ja sappi	Yleinen: Alaniiniaminotransferaasiarvon kohoaminen, aspartaattiaminotransferaasiarvon kohoaminen Melko harvinainen: Sappikivitauti, maksan häiriöt
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen: Kutina, ihottuma, alopesia, ihotulehdus Melko harvinainen: Rakkulainen ihoreaktio, psoriaasi (uusi tai olemassa olevan psoriaasin paheneminen, kämmenten/jalkapohjien sekä märkärakkulainen), urtikaria Harvinainen: Jäkälää muistuttavat reaktiot, ihon eksfoliaatio, vaskuliitti (kutaaninen) Tuntematon: Dermatomyosiitin oireiden paheneminen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinainen: Lupuksen kaltainen oireyhtymä

Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen: Virtsarakon häiriöt, munuaiseen liittyvät häiriöt
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen: Rintoihin liittyvät häiriöt, kuukautisiin liittyvät häiriöt
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen: Kuume, voimattomuus, pistokohdan reaktio (kuten pistokohdan punoitus, urtikaria, kovettuma, kipu, mustelmat, kutina, ärsytys ja tuntoharha), epämukava tunne rinnassa Harvinainen: Paranemisen hidastuminen
Vammat ja myrkytykset	Yleinen: Luunmurtumat

* Havaittu muilla TNF-estäjillä.

Tässä osiossa golimumabin käyttöaika esitetään seuranta-ajan keskilukuna (mediaani, noin 4 vuotta) erittelemättä golimumabin annoksia. Jos golimumabin käyttöä kuvataan annoksittain, seuranta-ajan mediaani vaihtelee (noin 2 vuotta, kun annos on 50 mg, ja noin 3 vuotta, kun annos on 100 mg), sillä potilaat ovat saattaneet siirtyä annoksesta toiseen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Keskeisten tutkimusten vertailevassa vaiheessa ylähengitystieinfektio oli yleisin haittavaikutus, jota raportoitiin 12,6%:lla golimumabia saaneista potilaista (ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti: 60,8; 95%:n luottamusväli: 55,0; 67,1) ja verrokkiryhmässä 11,0%:lla (ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti: 54,5; 95%:n luottamusväli: 46,1; 64,0). Tutkimusten vertailevissa sekä ei-vertailevissa osioissa, joissa seuranta-ajan mediaani oli noin 4 vuotta, ylähengitystieinfektioiden ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti oli 34,9 tapahtumaa; 95%:n luottamusväli: 33,8; 36,0 golimumabia saaneilla potilailla.

Keskeisten tutkimusten vertailevassa vaiheessa infektiota havaittiin 23,0%:lla golimumabia saaneista potilaista (ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti: 132,0; 95%:n luottamusväli: 123,3; 141,1) ja verrokkiryhmässä 20,2%:lla (ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti: 122,3; 95%:n luottamusväli: 109,5; 136,2). Tutkimusten vertailevissa sekä ei-vertailevissa osioissa, joissa seuranta-ajan mediaani oli noin 4 vuotta, infektioiden ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti oli 81,1 tapahtumaa; 95%:n luottamusväli: 79,5; 82,8 golimumabia saaneilla potilailla.

Keskeisten nivelreumaa, nivelpsoriaasia, selkärankareumaa ja röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia koskevien tutkimusten vertailevassa vaiheessa vakavia infektiota havaittiin 1,2%:lla golimumabia saaneista potilaista ja 1,2%:lla verrokkiryhmässä. Vakavien infektioiden ilmaantuvuus seuranta-ajan 100 potilasvuotta kohti nivelreumaa, nivelpsoriaasia, selkärankareumaa ja röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia koskevien tutkimusten vertailevassa vaiheessa oli 7,3; 95%:n luottamusväli: 4,6; 11,1 golimumabia 100 mg saaneiden ryhmässä, 2,9; 95%:n luottamusväli: 1,2; 6,0 golimumabia 50 mg saaneiden ryhmässä ja 3,6; 95%:n luottamusväli: 1,5; 7,0 plaseboryhmässä. Haavaisen koliitin golimumabi-induktiohoidosta tehtyjen tutkimusten vertailevassa vaiheessa vakavia infektiota todettiin 0,8%:lla golimumabihoitoa saaneista potilaista ja 1,5%:lla verrokkiryhmässä. Golimumabia saaneilla potilailla todettuja vakavia infektiota olivat tuberkuloosi, bakteeri-infektiot mukaan lukien sepsis ja keuhkokuume, invasiiviset sieni-infektiot ja muut opportunistiset infektiot. Jotkut näistä infektiosta ovat johtaneet kuolemaan. Keskeisten tutkimusten vertailevissa sekä ei-vertailevissa osioissa, joissa seuranta-ajan mediaani oli enintään 3 vuotta, 100 mg golimumabia saaneiden ryhmässä vakavien infektioiden, mukaan lukien opportunistiset infektiot ja tuberkuloosi, ilmaantuvuus oli suurempi kuin 50 mg golimumabia saaneiden ryhmässä. Kaikkien vakavien infektioiden ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti oli 4,1; 95%:n luottamusväli: 3,6; 4,5 golimumabia 100 mg saaneilla potilailla ja 2,5; 95%:n luottamusväli: 2,0; 3,1 golimumabia 50 mg saaneilla potilailla.

Maligniteetit

Lymfooma

Lymfoomien ilmaantuvuus oli keskeisissä tutkimuksissa golimumabia saaneilla potilailla suurempi kuin normaaliväestössä on odotettavissa. Näiden tutkimusten vertailevissa sekä ei-vertailevissa osioissa, joissa seurantavaiheen mediaani oli enintään 3 vuotta, lymfooman ilmaantuvuus oli suurempi 100 mg golimumabia saaneiden potilaiden ryhmässä kuin 50 mg golimumabia saaneiden potilaiden ryhmässä. Lymfooma todettiin 11 potilaalla (yhdeksi 50 mg golimumabia saaneiden ryhmässä ja kymmenellä 100 mg golimumabia saaneiden ryhmässä). Ilmaantuvuus (95%:n luottamusväli) seuranta-ajan 100 potilasvuotta kohti oli 0,03 tapahtumaa (0,00; 0,15) 50 mg golimumabia saaneilla ja 0,13 tapahtumaa (0,06; 0,24) 100 mg golimumabia saaneilla sekä 0,00 tapahtumaa (0,00; 0,57) plasebolla. Pääosa lymfoomista ilmaantui GO-AFTER-tutkimuksessa, jossa tutkimukseen otettavat potilaat olivat aiemmin saaneet TNF-estäjiä ja joilla sairaus oli pitkäkestoisempi ja huonommin hoitoon reagoiva (ks. kohta 4.4).

Maligniteetit, muut kuin lymfooma

Keskeisten tutkimusten vertailevassa vaiheessa sekä noin 4 vuoden pituisena seuranta-aikana muiden maligniteettien kuin lymfoomien (pois lukien ei-melanooma ihosyöpä) ilmaantuvuus oli sama golimumabi- ja verrokkiryhmissä. Noin 4 vuoden seuranta-aikana muiden maligniteettien kuin lymfoomien (pois lukien ei-melanooma ihosyöpä) ilmaantuvuus oli sama kuin väestössä keskimäärin.

Keskeisten tutkimusten vertailevissa ja ei-vertailevissa vaiheissa, joissa seuranta-ajan mediaani oli enintään 3 vuotta, ei-melanooma ihosyöpää todettiin 5 potilaalla plaseboryhmässä, 10 potilaalla 50 mg golimumabia saaneiden ryhmässä ja 31 potilaalla 100 mg golimumabia saaneiden ryhmässä. Ilmaantuvuus (95%:n luottamusväli) seuranta-ajan 100 potilasvuotta kohti oli 0,36 (0,26; 0,49) yhdistetyssä golimumabia saaneiden ryhmässä ja 0,87 (0,28; 2,04) plasebolla.

Keskeisten tutkimusten vertailevassa ja ei-vertailevassa vaiheessa, jossa seuranta-ajan mediaani oli enintään 3 vuotta, muita maligniteetteja kuin melanoomaa, ei-melanooma ihosyöpää ja lymfoomia, todettiin 5 potilaalla plaseboryhmässä, 21 potilaalla 50 mg golimumabia saaneiden ryhmässä ja 34 potilaalla 100 mg golimumabia saaneiden ryhmässä. Ilmaantuvuus (95%:n luottamusväli) seuranta-ajan 100 potilasvuotta kohti oli 0,48 (0,36; 0,62) yhdistetyssä golimumabia saaneiden ryhmässä ja 0,87 (0,28; 2,04) plasebolla (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä astmatutkimuksissa raportoidut tapahtumat

Eksploraatiivisessa kliinisessä tutkimuksessa vaikeaa, itsepintaista astmaa sairastavat potilaat saivat latausannoksen golimumabia (150% sovitusta hoitoannoksesta) ihon alle viikolla 0 ja sen jälkeen 200 mg golimumabia, 100 mg golimumabia tai 50 mg golimumabia joka 4. viikko ihon alle viikolle 52 asti. Yhdistetyissä golimumabiryhmissä (n = 230) raportoitiin 8 maligniteettia ja plaseboa saaneilla ei yhtään (n = 79). Lymfooma raportoitiin 1 potilaalla, ei-melanooma ihosyöpä 2 potilaalla ja muita maligniteetteja 5 potilaalla. Mitään erityistä kasautumista tiettyntyyppisiin maligniteetteihin ei todettu.

Tutkimuksen plasebovertailussa osiossa maligniteettien ilmaantuvuus (95%:n luottamusväli) 100 seuranta-ajan potilasvuotta kohti oli 3,19 (1,38; 6,28) golimumabia saaneiden ryhmässä. Tässä tutkimuksessa lymfoomien ilmaantuvuus 100 seuranta-ajan potilasvuotta kohti (95%:n luottamusväli) oli golimumabia saaneiden ryhmässä 0,40 (0,01; 2,20), ei-melanooma ihosyöpien ilmaantuvuus 0,79 (0,10; 2,86) ja muiden maligniteettien 1,99 (0,64; 4,63). Plaseboa saaneilla potilailla näiden maligniteettien ilmaantuvuus (95%:n luottamusväli) 100 seuranta-ajan potilasvuotta kohti oli 0,00 (0,00; 2,94). Tämän havainnon merkitystä ei tiedetä.

Neurologiset tapahtumat

Keskeisten tutkimusten vertailevissa ja ei-vertailevissa vaiheissa, joissa seuranta-ajan mediaani oli enintään 3 vuotta, demyelinaation ilmaantuvuus oli suurempi 100 mg golimumabia saaneilla potilailla kuin 50 mg golimumabia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Maksaentsyymien kohoaminen

Keskeisten nivelreuma- ja nivelpsoriaasitutkimusten vertailevassa vaiheessa tapahtui lievää ALAT-arvojen kohoamista (> 1 ja < 3 x normaalin ylärajan) samassa laajuudessa golimumabia

saaneilla sekä verrokeilla nivelreuma- ja nivelpsoriaasitutkimuksissa (22,1-27,4%:lla potilaista). Selkärankareumaa ja röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia koskevassa tutkimuksessa golimumabia saaneilla potilailla esiintyi enemmän lievää ALAT-arvojen kohoamista (26,9%) kuin verrokeilla (10,6%). Keskeisten nivelreuma- ja nivelpsoriaasitutkimusten vertailevissa ja ei-vertailevissa vaiheissa, joissa seuranta-ajan mediaani oli noin 5 vuotta, lievän ALAT-arvojen kohoamisen ilmaantuvuus oli yhtä suuri golimumabia saaneilla potilailla kuin verrokeilla nivelreumassa ja nivelpsoriaasissa tehdyissä tutkimuksissa. Haavaisen koliitin keskeisten golimumabi-induktiotutkimusten vertailevassa vaiheessa, lievää ALAT-arvojen kohoamista (> 1 ja < 3 x normaalin ylärajan) esiintyi samassa määrin golimumabia saaneilla (8,0%) ja vertailuryhmän potilailla (6,9%). Haavaisen koliitin keskeisten tutkimusten vertailevissa ja ei-vertailevissa vaiheissa, joissa seuranta-ajan mediaani oli noin 2 vuotta, lievää ALAT-arvojen kohoamista esiintyi 24,7%:lla potilaista, jotka saivat golimumabia haavaisen koliitin tutkimuksen ylläpitovaiheessa.

Keskeisten nivelreuma- ja selkärankareumatutkimusten vertailevassa vaiheessa ≥ 5 x normaalin ylärajan yli kohonneet ALAT-arvot olivat melko harvinaisia ja niitä todettiin useammin golimumabia saaneilla potilailla (0,4-0,9%) kuin verrokeilla (0,0%). Tätä suuntausta ei havaittu nivelpsoriaasipotilaiden populaatiossa. Keskeisten nivelreuma-, nivelpsoriaasi- ja selkärankareumatutkimusten vertailevissa ja ei-vertailevissa vaiheissa, joissa seuranta-ajan mediaani oli 5 vuotta, ALAT-arvojen kohoamista ≥ 5 x normaalin ylärajan yli todettiin saman verran golimumabia saaneilla kuin verrokeilla. Yleensä nämä kohoamiset olivat oireettomia ja poikkeamat vähenivät tai hävisivät joko jatkamalla golimumabin antoa tai keskeyttämällä se tai muuttamalla muuta samanaikaista lääkitystä. Röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia koskevan tutkimuksen vertailevissa ja ei-vertailevissa vaiheissa (enintään 1 vuosi) ei havaittu yhtään tapausta. Haavaisen koliitin keskeisten golimumabi-induktiotutkimusten vertailevissa vaiheissa, ALAT-arvojen kohoamista ≥ 5 x normaalin ylärajan yli esiintyi samassa määrin golimumabia saaneilla (0,3%) ja plaseboa saaneilla (1,0%) potilailla. Haavaisen koliitin keskeisten tutkimusten vertailevissa ja ei-vertailevissa vaiheissa, joissa seuranta-ajan mediaani oli noin 2 vuotta, ALAT-arvojen kohoamista ≥ 5 x normaalin ylärajan yli todettiin 0,8%:lla golimumabia saaneista potilaista haavaisen koliitin tutkimuksen ylläpito-osiossa.

Keskeisissä nivelreumaa, nivelpsoriaasia, selkärankareumaa ja röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia koskevissa tutkimuksissa yhdelle golimumabia saaneelle nivelreumatutkimukseen osallistuneelle potilaalle, jolla oli aiempia poikkeamia maksassa sekä tilannetta sekoittava lääkitys, kehittyi ei-infektioosi fataali maksatulehdus ja keltatauti. Golimumabin roolia tähän myötävaikuttavana tai tätä pahentavana tekijänä ei voi sulkea pois.

Pistokohdan reaktiot

Keskeisten tutkimusten vertailevissa vaiheissa 5,4% golimumabia saaneista potilaista ja 2,0% verrokkiryhmän potilaista sai pistokohdan reaktion. Golimumabin vasta-aineiden esiintyminen saattaa lisätä pistokohdan reaktioiden riskiä. Suurin osa pistokohdan reaktioista oli lieviä tai kohtalaisia, ja yleisin ilmenemismuoto oli pistokohdan punoitus. Pistokohdan reaktiot eivät yleensä johtaneet lääkevalmisteen käytön lopettamiseen.

Vertailevissa faasi IIb:n ja/tai faasi III:n nivelreumaa, nivelpsoriaasia, selkärankareumaa, röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia sekä vaikeaa itsepintaista astmaa koskevissa tutkimuksissa ja faasi II/III:n haavaista koliittia koskevissa tutkimuksissa yhdellekään golimumabia saaneista potilaista ei ilmaantunut anafylaktisia reaktioita.

Autoimmuunivasta-aineet

Keskeisten tutkimusten vertailevissa ja ei-vertailevissa vaiheissa yhden vuoden pituisena seuranta-aikana 3,5% golimumabia saaneista potilaista ja 2,3% verrokkiryhmän potilaista tuli ANA-positiivisiksi (tiitterit 1:160 tai enemmän). Anti-dsDNA-vasta-aineita esiintyi vuoden pituisena seuranta-aikana 1,1 prosentilla potilaista, jotka olivat lähtötilanteessa anti-dsDNA-negatiivisia.

Pediatriset potilaat

Idiopaattinen juveniili polyartriitti

Golimumabin turvallisuutta on tutkittu faasi III:n tutkimuksessa, johon osallistui 173 iältään 2–17-vuotiasta idiopaattista juveliinia polyartriittia sairastavaa potilasta. Keskimääräinen seuranta-aika oli noin kaksi vuotta. Tässä tutkimuksessa raportoitujen haittavaikutusten laatu ja esiintymistiheys olivat yleensä samanlaisia kuin on raportoitu aikuisten nivelreumatutkimuksissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kliinisessä tutkimuksessa on annettu jopa 10 mg/kg:n suuruisia kerta-annoksia laskimoon ilman annosta rajoittavaa toksisuutta. Yliannostustapauksessa on suositeltavaa, että potilasta tarkkaillaan haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta sekä aloitetaan välittömästi asiaankuuluva oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, tuumorinekroositekijä alfan (TNF- α) estäjät, ATC-koodi: L04AB06

Vaikutusmekanismi

Golimumabi on ihmisen monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu suurella affiniteetilla bioaktiivisiin ihmisen TNF- α :n liukoisiin ja transmembraanisiin muotoihin ja muodostaa pysyviä komplekseja niiden kanssa, mikä estää TNF- α :n sitoutumisen reseptoreihinsa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

On osoitettu, että sitoutuessaan ihmisen TNF:ään golimumabi neutraloi TNF- α :n aiheuttamaa adheesiomolekyylien E-selektiinin, VCAM-1:n (vascular cell adhesion molecule-1) ja ICAM-1:n (intercellular adhesion molecule-1) ilmentymistä solujen pinnassa ihmisen endoteelisoluissa. *In vitro* golimumabi esti myös TNF:n indusoimaa interleukiini-6:n (IL-6:n), IL-8:n ja granulositytti-makrofagikasvutekijän (GM-CSF) vapautumista ihmisen endoteelisoluissa.

C-reaktiivisen proteiinin (CRP) arvot paranivat plaseboryhmiin verrattuina, ja Simponi-hoito laski merkitsevästi seerumin IL-6:n, ICAM-1:n, matriksimetalloproteiinaasi-3:n (MMP-3:n) ja verisuonten endoteelikasvutekijän (VEGF) pitoisuuksia lähtöarvosta vertailuhoitoon verrattuna. Lisäksi TNF- α -pitoisuus pieneni nivelreuma- ja selkärankareumapotilailla ja IL-8:n pitoisuus nivelpsoriaasipotilailla. Muutokset todettiin ensimmäisessä arvioinnissa (viikolla 4) ensimmäisen Simponi-annoksen jälkeen, ja ne säilyivät yleensä viikkoon 24 asti.

Kliininen teho

Idiopaattinen juveniili polyartriitti

Simponin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa tutkimuksessa (GO-KIDS), johon osallistui 173 lasta (2–17-vuotiaita), joilla oli aktiivinen idiopaattinen juveniili polyartriitti ja vähintään 5 tulehtunutta niveltä eikä metotreksaattilla saatu riittävää vastetta. Tutkimukseen otettiin lapsia, joilla oli idiopaattinen juveniili polyartriitti (reumatekijäpositiivinen tai -negatiivinen polyartriitti, moniniveltaudiksi muuttuva oligoartriitti, juveniili nivelpsoriaasi tai systeeminen lastenreuma (JIA), mutta ei sillä hetkellä systeemisiä oireita). Tulehtuneiden nivelten määrän mediaani oli lähtötilanteessa 12 ja CRP-pitoisuuden mediaani 1,7 mg/l (0,17 mg/dl).

Tutkimuksen 1. osa koostui 16 viikon avoimesta vaiheesta, jossa 173 lasta sai Simponia 30 mg/m² (enintään 50 mg) ihon alle 4 viikon välein sekä metotreksaattia. 154 lasta, joilla saavutettiin American College of Rheumatology (ACR) Ped 30 -vaste viikolla 16, siirtyivät tutkimuksen 2. osan satunnaistettuun vaiheeseen, jossa he saivat Simponia 30 mg/m² (enintään 50 mg) ja metotreksaattia tai plaseboa ja metotreksaattia 4 viikon välein. Taudin pahentuessa lapset saivat Simponia 30 mg/m² (enintään 50 mg) ja metotreksaattia. Viikolla 48 aloitettiin avoin jatkotutkimus.

Tutkimukseen osallistuneilla lapsilla saavutettiin ACR Ped 30, 50, 70 ja 90 vasteita viikosta 4 lähtien.

Viikolla 16 vasteet olivat: 87%:lla lapsista ACR Ped 30, 79%:lla lapsista ACR Ped 50, 66%:lla lapsista ACR Ped 70 ja 36%:lla lapsista ACR Ped 90. Viikolla 16 lapsista 34%:lla sairaus oli inaktiivinen, joka määriteltiin seuraavasti: ei aktiivista niveltulehdusta; ei kuumetta, ihottumaa, serosiittia, splenomegaliaa, hepatomegaliaa tai lastenreumasta johtuvaa yleistä lymfadenopatiaa; ei aktiivista uveiittia; normaali lasko-arvo (< 20 mm/h) tai CRP-pitoisuus (< 10 mg/l, [< 1,0 mg/dl]); lääkärin kokonaisarvio sairauden aktiivisuudesta (≤ 5 mm VAS-janalla); aamujäykkyys < 15 minuuttia.

Viikolla 16 kaikki ACR Ped -osatekijät osoittivat kliinisesti merkittävää paranemista lähtötilanteeseen verrattuna (ks. taulukko 3).

Taulukko 3
ACR Ped -osatekijöiden paraneminen lähtötilanteeseen verrattuna viikolla 16^a

	Paranemisprosentti, mediaani
	Simponi 30 mg/m ² n ^b = 173
Lääkärin kokonaisarvio sairaudesta (VAS ^c 0-10 cm)	88%
Koehenkilön/vanhemman kokonaisarvio yleisestä voinnista (VAS 0-10 cm)	67%
Tulehtuneet nivelet	92%
Nivelet, joiden liikkuvuus rajoittunut	80%
Fyysinen toimintakyky CHAQ ^d :n perusteella	50%
Lasko (mm/h) ^e	33%

^a lähtötilanne = viikko 0

^b ”n” tarkoittaa tutkimuspotilaiden lukumäärää

^c VAS: *Visual Analogue Scale* (kipujana)

^d CHAQ: *Child Health Assessment Questionnaire* (kyselylomake)

^e Lasko (mm/h): millimetriä tunnissa

Ensisijaista vastemuuttujaa eli niiden lasten suhteellista osuutta, jotka olivat saaneet ACR Ped 30 -vasteen viikolla 16, ja joille ei tullut sairauden pahenemisvaihetta viikkojen 16 ja 48 välillä, ei saavutettu. Suurimmalle osalle lapsista pahenemisvaihetta ei tullut viikkojen 16 ja 48 välillä (59% Simponi ja metotreksaatti -ryhmässä ja 53% plasebo ja metotreksaatti -ryhmässä, p = 0,41).

Ensisijaisen vastemuuttujan suhteen tehtiin ennaltamäärätty alaryhmäanalyysi lähtötilanteen CRP-pitoisuuden (≥ 10 mg/l vs. < 10 mg/l) mukaan. Tässä analyysissä plasebo + metotreksaatti -hoitoa saaneilla havaittiin useammin taudin paheneminen verrattuna Simponi + metotreksaatti -hoitoa saaneisiin (87% vs. 40%, $p = 0,0068$), kun lähtötilanteessa potilaiden CRP-pitoisuus oli ≥ 10 mg/l.

48. viikolla 53% Simponi + metotreksaatti -ryhmän ja 55% plasebo + metotreksaatti -ryhmän lapsista oli saavuttanut ACR Ped 30 -vasteen, ja 40%:lla Simponi + metotreksaatti -ryhmän ja 28%:lla plasebo + metotreksaatti -ryhmän lapsista sairaus oli inaktiivisessa tilassa.

Aikuisten nivelreuma

Simponin teho osoitettiin kolmessa plasebokontrolloidussa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa. Tutkimuksissa oli mukana yli 1500 potilasta, jotka olivat ≥ 18 -vuotiaita ja joilla oli vähintään 3 kuukautta ennen seulontaa diagnosoitu kohtalaisen aktiivinen tai hyvin aktiivinen nivelreuma ACR:n (American College of Rheumatology) kriteerien perusteella. Potilailla oli vähintään 4 turvonnutta ja 4 aristavaa niveltä. Simponi tai plasebo annettiin injektioina ihon alle 4 viikon välein.

GO-FORWARD-tutkimuksessa arvioitiin 444 potilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma vakioannoksina (vähintään 15 mg/viikko) annetusta metotreksaattihoidosta huolimatta ja jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet TNF-estäjiä. Potilaat saivat satunnaistetusti plaseboa + metotreksaattia, Simponia 50 mg + metotreksaattia, Simponia 100 mg + metotreksaattia tai Simponia 100 mg + plaseboa. Plaseboa + metotreksaattia saaneille potilaille vaihdettiin viikon 24 jälkeen hoidoksi Simponi 50 mg + metotreksaatti. Viikolla 52 potilaat aloittivat avoimen pitkäaikaisen jatkotutkimuksen.

GO-AFTER-tutkimuksessa arvioitiin 445 potilasta, jotka olivat aikaisemmin saaneet yhtä tai useampaa TNF-estäjää, adalimumabia, etanerseptiä tai infliksimabia. Potilaat saivat satunnaistetusti plaseboa, Simponia 50 mg tai Simponia 100 mg. Potilaat saivat jatkaa tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD) metotreksaatin, sulfasalatsiinin ja/tai hydroksiklorokiinin samanaikaista käyttöä tutkimuksen aikana. Aikaisemman TNF-estäjähoiton lopettamisen syiksi ilmoitettiin tehon puuttuminen (58%), potilas ei sietänyt hoitoa (13%) ja/tai muut kuin hoidon turvallisuuteen tai tehoon liittyvät syyt (29%, pääasiassa taloudelliset syyt).

GO-BEFORE-tutkimuksessa arvioitiin 637 potilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma ja jotka eivät olleet saaneet metotreksaattia ja joita ei ollut aiemmin hoidettu TNF-estäjillä. Potilaat satunnaistettiin saamaan plaseboa + metotreksaattia, Simponia 50 mg + metotreksaattia, Simponia 100 mg + metotreksaattia tai Simponia 100 mg + plaseboa. Viikolla 52 potilaat aloittivat avoimen jatkovaiheen, jossa niille potilaille, jotka olivat saaneet plaseboa + metotreksaattia ja joilla oli vähintään yksi arka tai turvonnut nivel, vaihdettiin hoidoksi Simponi 50 mg + metotreksaatti.

GO-FORWARD-tutkimuksessa toinen ensisijainen päätetapahtuma oli ACR20-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 14 ja toinen HAQ-toimintakykyindeksin (Health Assessment Questionnaire, HAQ) paraneminen lähtötilanteeseen verrattuna viikolla 24. GO-AFTER-tutkimuksessa ensisijainen päätetapahtuma oli ACR20-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 14.

GO-BEFORE-tutkimuksessa ensisijaiset päätetapahtumat olivat ACR50-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 24 ja muutos lähtötilanteesta van der Heijde-modifioidulla Sharpin asteikolla (vdH-S) viikolla 52. Ensisijaisten päätetapahtumien lisäksi arvioitiin Simponi-hoidon vaikutusta niveltulehduksen merkkeihin ja oireisiin, röntgenologiseen vasteeseen, fyysiseen toimintakykyyn sekä terveyteen liittyvään elämänlaatuun.

Tehoa kuvaavissa tuloksissa ei havaittu yleisiä kliinisesti merkittäviä eroja 50 mg:n ja 100 mg:n Simponi-annosten välillä, kun niitä oli annettu yhdessä metotreksaatin kanssa 104 viikon ajan GO-FORWARD- ja GO-BEFORE-tutkimuksissa ja 24 viikon ajan GO-AFTER-tutkimuksessa. Jokaisessa nivelreumatutkimuksessa tutkimusasetelman mukaisesti potilaat saivat jatkovaiheessa vaihdellen 50 mg:n tai 100 mg:n Simponi-annoksia tutkijalääkärin harkinnan mukaan.

Merkit ja oireet

Taulukossa 4 ovat tärkeimmät Simponin 50 mg:n annoksella viikoilla 14, 24 ja 52 GO-FORWARD-, GO-AFTER- ja GO-BEFORE-tutkimuksissa saavutetut ACR-tulokset, joita kuvataan seuraavassa. Vasteet todettiin ensimmäisessä arvioinnissa (viikolla 4) ensimmäisen Simponi-annoksen jälkeen.

GO-FORWARD-tutkimuksessa 89 koehenkilöstä, jotka satunnaistettiin saamaan Simponia 50 mg + metotreksaattia, 48 sai tätä hoitoa edelleen viikolla 104. Näistä 40 potilasta sai ACR20-vasteen, 33 ACR50-vasteen ja 24 ACR70-vasteen viikolla 104. Niillä potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat Simponia, havaitut ACR20/50/70-vasteet olivat samanlaisia viikoilla 104–256.

GO-AFTER-tutkimuksessa ACR20-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus oli suurempi Simponi-hoitoa kuin plaseboa saaneessa ryhmässä riippumatta siitä, mikä oli ilmoitettu syyksi yhden tai useamman aikaisemman TNF-estäjähoitoon lopettamiseen.

Taulukko 4
GO-FORWARD-, GO-AFTER- ja GO-BEFORE-tutkimusten vertailevien osioiden tärkeimmät tehoa kuvaavat tulokset

	GO-FORWARD Aktiivinen nivelreuma metotreksaattihoidosta (MTX) huolimatta		GO-AFTER Aktiivinen nivelreuma, saaneet aikaisemmin yhtä tai useampaa TNF-estäjää		GO-BEFORE Aktiivinen nivelreuma, eivät saaneet aikaisemmin metotreksaattia (MTX)	
	Plasebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Plasebo	Simponi 50 mg	Plasebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Hoitovaste, % potilaista						
ACR 20						
Viikko 14	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
Viikko 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Viikko 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Viikko 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Viikko 24	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
Viikko 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Viikko 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Viikko 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Viikko 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n tarkoittaa satunnaistettuja potilaita; kutakin päätapahtumaa varten arvioitavissa oleva todellinen potilasmäärä voi vaihdella ajankohdasta riippuen.

* p ≤ 0,001

NA: Ei oleellinen

GO-BEFORE-tutkimuksessa ensisijainen analyysi potilailla, joilla oli kohtalainen tai vaikea nivelreuma (yhdistetyt Simponi 50 ja 100 mg + metotreksaatti -ryhmät vs. pelkkä metotreksaatti ACR50-vasteelle) ei ollut tilastollisesti merkitsevä viikolla 24 (p = 0,053). Viikolla 52 kokonaispopulaatioissa ACR-vasteen saaneiden potilaiden osuus Simponia 50 mg + metotreksaattia saaneiden ryhmässä oli yleisesti korkeampi, mutta ei tilastollisesti merkitsevästi erilainen kuin pelkkää metotreksaattia saaneilla (ks. taulukko 4). Lisäanalyysyjä tehtiin sellaisten potilaiden alaryhmissä, joilla oli vaikea, aktiivinen ja etenevä nivelreuma. Simponi 50 mg + metotreksaatti -hoidolla oli yleisesti suurempi teho kuin pelkällä metotreksaatilla indikoidussa populaatioissa verrattuna kokonaispopulaatioon.

GO-FORWARD- ja GO-AFTER-tutkimuksissa todettiin kliinisesti merkittävät ja tilastollisesti merkitsevät vasteet taudin aktiivisuutta mittaavalla DAS28-asteikolla (Disease Activity Scale 28)

kumpanakin etukäteen määriteltynä arviointiajankohtana, viikolla 14 ja viikolla 24 ($p \leq 0,001$). Potilailla, jotka pysyivät siinä Simponi-hoidossa, jota saamaan heidät satunnaistettiin tutkimuksen alussa, DAS28-vasteet säilyivät viikolle 104 asti. Niillä potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat Simponia, DAS28-vasteet olivat samanlaisia viikoilla 104–256.

GO-BEFORE-tutkimuksessa mitattiin merkittävä kliininen vaste, joka määritettiin ACR70-vasteen säilymisenä yhtäjaksoisesti 6 kuukauden ajan. Viikolla 52 15% potilaista Simponia 50 mg + metotreksaattia saaneiden ryhmässä ja vastaavasti 7% potilaista plaseboa + metotreksaattia saaneiden ryhmässä sai merkittävän kliinisen vasteen ($p = 0,018$). 159 potilaista, jotka oli satunnaistettu saamaan Simponia 50 mg + metotreksaattia, 96 sai tätä hoitoa edelleen viikolla 104. Näistä 85 potilasta sai ACR20-vasteen, 66 sai ACR50-vasteen ja 53 sai ACR70-vasteen viikolla 104. Niillä potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat Simponia, havaitut ACR20/50/70-vasteet olivat samanlaisia viikoilla 104–256.

Röntgenologinen vaste

GO-BEFORE-tutkimuksessa arvioitiin käsien/ranteiden ja jalkojen rakenteellisia vaurioita vdH-S-pistemäärän muutoksella lähtötilanteesta, jonka pisteytys koostuu röntgenologisista mittauksista eroosioiden määrästä ja koosta ja nivelvälän kaventumisesta. Taulukossa 5 on esitetty Simponin 50 mg:n annoksella viikolla 52 saadut tärkeimmät tulokset.

Niiden potilaiden lukumäärä, joilla ei havaittu uusia eroosioita tai joilla vdH-S-kokonaispistemäärän muutos lähtötilanteesta oli ≤ 0 , oli merkittävästi suurempi Simponia saaneiden ryhmässä kuin verrokkiryhmässä ($p = 0,003$). Viikolla 52 havaitut röntgenologiset vaikutukset säilyivät viikolle 104 asti. Niillä potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat Simponia, röntgenologiset vaikutukset olivat samanlaisia viikoilla 104–256.

Taulukko 5

Keskimääräiset röntgenologiset muutokset lähtötilanteesta (keskihajonta, SD) kokonaispistemääränä vdH-S -asteikolla viikolla 52 GO-BEFORE-tutkimuksen kokonaispopulaatiossa

	Plasebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n^a	160	159
Kokonaispistemäärä		
Lähtötilanne	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Muutos lähtötilanteesta	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Eroosioiden määrä		
Lähtötilanne	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Muutos lähtötilanteesta	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Nivelvälän kaventuminen		
Lähtötilanne	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Muutos lähtötilanteesta	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n tarkoittaa satunnaistettuja potilaita

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Fyysinen toimintakyky ja terveyteen liittyvä elämänlaatu

GO-FORWARD- ja GO-AFTER-tutkimuksissa fyysistä toimintakykyä ja toiminnanvajavuutta (disability) arvioitiin erillisenä päätetapahtumana HAQ DI -toimintakykyindeksiä käyttäen. Näissä tutkimuksissa Simponi paransi HAQ DI -indeksiä kliinisesti merkittävästi ja tilastollisesti merkitsevästi lähtöarvosta vertailuryhmään verrattuna viikkoon 24 mennessä. Potilailla, jotka pysyivät siinä Simponi-hoidossa, jota saamaan heidät satunnaistettiin tutkimuksen alussa, HAQ DI -indeksin paraneminen säilyi viikolle 104 asti. Niillä potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat Simponia, HAQ-toimintakykyindeksin paraneminen oli samanlaista viikoilla 104–256.

GO-FORWARD-tutkimuksessa todettiin Simponi-hoitoa saaneiden potilaiden terveyteen liittyvän elämänlaadun kliinisesti merkittävä ja tilastollisesti merkitsevä paraneminen SF-36-asteikon fyysistä

toimintakykyä mittaavalla osiolla plaseboa saaneisiin potilaisiin verrattuna viikolla 24. Potilailla, jotka pysyivät siinä Simponi-hoidossa, jota saamaan heidät satunnaistettiin tutkimuksen alussa, SF-36-asteikon fyysistä toimintakykyä mittaavalla osiolla havaittu paraneminen säilyi viikolle 104 asti. Niillä potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat Simponia, SF-36-asteikon fyysistä toimintakykyä mittaavalla osiolla havaittu paraneminen oli samanlaista viikoilla 104–256. GO-FORWARD- ja GO-AFTER-tutkimuksissa todettiin väsymyksen tilastollisesti merkitsevä paraneminen väsymystä mittaavalla FACIT-F-asteikolla (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue).

Aikuisten nivelpsoriaasi

Simponin tehoa ja turvallisuutta verrattiin plaseboon satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (GO-REVEAL) 405 aikuispotilaalla, joilla oli aktiivinen nivelpsoriaasi (≥ 3 turvonnutta ja ≥ 3 aristavaa niveltä) tulehduskipulääkkeiden (NSAID) tai tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD) käytöstä huolimatta. Tämän tutkimuksen potilaiden nivelpsoriaasi oli diagnosoitu vähintään 6 kuukautta aikaisemmin, ja heillä oli vähintään lievä psoriaattinen tauti. Mukaan otettiin potilaita kustakin nivelpsoriaasityypistä, joita olivat moniniveltulehdus, johon ei liittynyt reumakyhmyjä (43%), epäsymmetrinen perifeerinen niveltulehdus (30%), kärkinivelten (DIP-nivelten) tulehdus (15%), spondyliitti, johon liittyi perifeerinen artriitti (11%) ja arthriti mutilans -niveltulehdus (1%). Aikaisempaa hoitoa TNF-estäjillä ei sallittu. Simponi tai plasebo annettiin injektioina ihon alle 4 viikon välein. Potilaat saivat satunnaistetusti plaseboa, Simponia 50 mg tai Simponia 100 mg. Plaseboa saaneet potilaat siirrettiin viikon 24 jälkeen Simponia 50 mg saavaan ryhmään. Viikolla 52 potilaat siirtyivät avoimeen pitkäaikaiseen jatkotutkimukseen. Noin 48% potilaista jatkoi metotreksaattihoitoa vakioannostuksella (≤ 25 mg/viikko). Ensisijaiset päätetapahtumat olivat ACR20-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 14 ja nivelpsoriaasiin mukautetulla vdH-S-asteikolla saadun kokonaispistemäärän muutos lähtötilanteesta viikolla 24.

Tehoa kuvaavissa tuloksissa ei havaittu yleisiä kliinisesti merkittäviä eroja 50 mg:n ja 100 mg:n Simponi-annosten välillä viikolle 104 asti. Tutkimusasetelman mukaisesti potilaat saivat jatkovaiheessa vaihdellen 50 mg:n tai 100 mg:n Simponi-annoksia tutkijalääkärin harkinnan mukaan.

Merkit ja oireet

Taulukossa 6 ovat tärkeimmät 50 mg:n annoksella saavutetut tulokset viikoilla 14 ja 24, ja niitä kuvataan alla.

Taulukko 6
GO-REVEAL-tutkimuksen tärkeimmät tehoa kuvaavat tulokset

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

* $p < 0,05$ kaikissa vertailuissa

^a n tarkoittaa satunnaistettuja potilaita; kutakin päätetapahtumaa varten arvioitavissa oleva todellinen potilasmäärä voi vaihdella ajankohdasta riippuen.

^b *Psoriasis Area and Severity Index*

^c Perustuu niiden potilaiden alaryhmään, joilla psoriaasin osuus ihon pinta-alasta (BSA) oli $\geq 3\%$ lähtötilanteessa, 79 potilasta (69,9%) plaseboryhmässä ja 109 potilasta (74,3%) 50 mg:n Simponi-annoksia saaneissa ryhmässä.

Vaste havaittiin ensimmäisessä arvioinnissa (viikolla 4) ensimmäisen Simponi-annoksen jälkeen. Samanlaiset ACR20-vasteet todettiin viikolla 14 nivelpsoriaasin alatyypeissä moniniveltulehdus, johon ei liittynyt reumakyhmyjä, ja epäsymmetrinen perifeerinen niveltulehdus. Muissa nivelpsoriaasin alatyypeissä potilasmäärät olivat niin pieniä, ettei pätevää arviota voitu tehdä. Simponi-hoitoa saaneissa ryhmissä vasteet olivat samansuuruisia riippumatta siitä, saivatko potilaat samanaikaisesti metotreksaattia vai eivät. Simponia 50 mg:n annoksina saaneeseen ryhmään satunnaistetuista 146 potilaasta 70 jatkoi edelleen tätä hoitoa viikolla 104. Näistä 70 potilaasta ACR20-vaste todettiin 64 potilaalla, ACR50-vaste 46 potilaalla ja ACR70-vaste 31 potilaalla. Niillä potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat Simponia, havaitut ACR20/50/70-vasteet olivat samanlaisia viikoilla 104–256.

Myös DAS28-asteikolla todettiin tilastollisesti merkitsevä vaste viikoilla 14 ja 24 ($p < 0,05$).

Viikolla 24 Simponi-hoitoa saaneilla potilailla havaittiin paranemista nivelpsoriaasille tyypillistä perifeeristä aktiivisuutta mittaavissa parametreissa (esim. turvonneiden nivelten lukumäärä, kipeiden/aristavien nivelten lukumäärä, daktyliitti ja entesiitti). Simponi-hoito paransi merkitsevästi fyysistä toimintakykyä HAQ DI -toimintakykyindeksillä arvioituna. Myös terveyteen liittyvä elämänlaatu parani merkitsevästi SF-36-asteikon fyysisen ja psyykkisen osion yhdistettyjen tulosten perusteella. DAS28- ja HAQ DI -vasteet säilyivät viikolle 104 asti niiden potilaiden ryhmässä, jotka jatkoivat samaa Simponi-hoitoa, johon heidät oli tutkimuksen alussa satunnaistettu. Niillä potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat Simponia, DAS28-vasteet ja HAQ-toimintakykyindeksin paraneminen olivat samanlaisia viikoilla 104–256.

Röntgenologinen vaste

Molempien käsien ja jalkojen rakenteellisia vaurioita arvioitiin radiologisesti nivelpsoriaasiin mukautetulla vdH-S-asteikolla, jossa olivat mukana myös sormien kärkinivelet, käyttämällä kriteerinä pistemäärän muutosta lähtötilanteesta.

Simponi-hoito 50 mg:n annoksina hidasti perifeerisen nivelvaurion etenemistä plaseboon verrattuna viikolla 24 tehtyjen mittausten perusteella, kun kriteerinä oli modifioidulla vdH-S-asteikolla saadun kokonaispistemäärän muutos lähtöarvosta (pisteiden keskiarvo \pm SD oli plaseboryhmässä $0,27 \pm 1,3$ ja Simponi-ryhmässä $-0,16 \pm 1,3$; $p = 0,011$). Niistä 146 potilaasta, jotka oli satunnaistettu 50 mg:n Simponi-annoksia saavaan ryhmään, 52 viikon röntgentutkimusten tulokset olivat käytettävissä 126 potilaasta, joista 77 prosentilla tauti ei ollut edennyt lähtötilanteeseen verrattuna. Viikolla 104 röntgentutkimusten tulokset olivat käytettävissä 114 potilaasta, ja heistä 77 prosentilla tauti ei ollut edennyt lähtötilanteeseen verrattuna. Potilaista, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat Simponia, niiden osuus, joilla tauti ei ollut edennyt lähtötilanteesta viikoilla 104–256, oli samansuuruinen.

Immunogeenisuus

Golimumabin vasta-aineita todettiin entsyymi-immunologisella menetelmällä (EIA) kaikissa faasi III:n nivelreuma-, nivelpsoriaasi- ja selkärankareumatutkimuksissa 52 viikon aikana 5 prosentilla (105/2062) golimumabia saaneista potilaista ja testatuista lähes kaikki vasta-aineet olivat neutraloivia *in vitro*. Vastaavia lukuja on saatu kaikissa reumatologisissa käyttöaiheissa. Golimumabin vasta-aineita todettiin pienemmällä osalla niistä potilaista, jotka saivat samanaikaisesti metotreksaattia (noin 3% [41/1235]), kuin potilaista, jotka saivat golimumabia ilman metotreksaattia (8% [64/827]).

Röntgennegatiivisessa aksiaalissa spondylartriitissa golimumabin vasta-aineita todettiin EIA-menetelmällä 7%:lla (14/193) golimumabia saaneista potilaista viikkoon 52 mennessä.

Golimumabin vasta-aineita todettiin EIA-menetelmällä haavaisen koliitin faasi II:n ja III:n tutkimuksissa 54 viikon aikana 3 prosentilla (26/946) golimumabia saaneista potilaista. Vasta-aineita saaneista potilaista 68 prosentilla (21/31) vasta-aineet olivat neutraloivia *in vitro*. Golimumabin vasta-aineita todettiin pienemmällä osalla niistä potilaista, jotka saivat samanaikaisesti immunomoduloivia lääkkeitä (atsatiopriinia, 6-merkaptopuriinia tai metotreksaattia) (1% [4/308]) kuin potilaista, jotka saivat golimumabia ilman immunomoduloivia lääkkeitä (3% [22/638]). Tutkimuksen jatkovaiheeseen siirtyneistä potilaista, joilta saatiin arvioitavissa olevat näytteet viikolle 228 asti, golimumabin vasta-aineita todettiin 4 prosentilla (23/604) golimumabia saaneista potilaista. Vasta-aineita saaneista potilaista 82 prosentilla (18/22) vasta-aineet olivat neutraloivia *in vitro*.

Idiopaattisen juveniilin polyartriitin tutkimuksessa käytettiin lääketolerantia (drug-tolerant) EIA-menetelmää golimumabin vasta-aineiden havaitsemiseen. Suuremman herkkyyden ja paremman lääketoleranssin vuoksi oli odotettavissa, että golimumabin vasta-aineita löytyisi enemmän lääketolerantilla EIA-menetelmällä kuin EIA-menetelmällä. Faasi III:n idiopaattisen juveniilin polyartriitin tutkimuksessa golimumabin vasta-aineita löytyi viikkoon 48 mennessä lääketolerantilla EIA-menetelmällä 40%:lla (69/172) golimumabia saaneista lapsista, joista suurimmalla osalla titteri oli alle 1:1000. Vaikutus seerumin golimumabipitoisuuteen näkyi > 1:100 -tittereissä, kun taas vaikutus tehoon havaittiin vasta > 1:1000 -tittereissä. Niiden lasten määrä, joilla titteri oli > 1:1000, oli alhainen (N = 8). Neutraloivia vasta-aineita oli 39%:lla (25/65) niistä lapsista, joille kehittyi golimumabin vasta-aineita. Lääketolerantilla EIA-menetelmällä saadulla vasta-aineiden suuremmalla esiintymistiheydellä ei ollut selvästi havaittavaa vaikutusta lääkepitoisuuksiin, tehoon ja turvallisuuteen, koska vasta-ainetitterit olivat enimmäkseen matalia, eikä uusia turvallisuuteen liittyviä signaaleja täten ilmennyt.

Golimumabin vasta-aineiden ilmaantuminen saattaa lisätä pistokohdan reaktioiden riskiä (ks. kohta 4.4). Potilaita, joille kehittyi golimumabin vasta-aineita, oli liian vähän, jotta voitaisiin tehdä varmoja johtopäätöksiä golimumabivasta-aineiden suhteesta kliiniseen tehoon tai turvallisuuteen.

Koska immunogeenisuustutkimukset ovat valmiste- ja analyysispesifisiä, vasta-aineiden esiintymistä ei voida verrata muiden valmisteiden vastaaviin lukuihin.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Terveille vapaaehtoisille tai nivelreumapotilaille annetun ihonalaisen kerta-annoksen jälkeen golimumabin maksimipitoisuus seerumissa (T_{max}) saavutettiin 2–6 vuorokauden (mediaani) kuluttua. Terveille vapaaehtoisille ihonalaisena injektiona annetun 50 mg:n golimumabiannoksen jälkeen seerumin maksimipitoisuuden (C_{max}) keskiarvo \pm keskihajonta oli $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$.

Golimumabi imeytyi samalla tavoin olkavarren, vatsan ja reiden ihon alle annetun 100 mg:n kerta-annoksen jälkeen, ja absoluuttisen hyötyosuuden keskiarvo oli 51%. Koska ihon alle annetun golimumabin farmakokinetiikka oli jokseenkin suoraan annoksesta riippuvainen, 50 mg:n tai 200 mg:n golimumabiannoksen absoluuttisen hyötyosuuden oletetaan olevan samanlainen.

Jakautuminen

Laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen jakautumistilavuuden keskiarvo oli $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Eliminaatio

Golimumabin systeemisen puhdistuman arvioitiin olevan $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/vrk/kg}$. Terminaalisen puoliintumisajan arvioitiin olevan noin 12 ± 3 vuorokautta terveillä vapaaehtoisilla, ja vastaavia arvoja saatiin nivelreumaa, nivelpsoriaasia, selkärankareumaa tai haavaista koliittia sairastavilla potilailla.

Vakaan tilan pitoisuus seerumissa saavutettiin viikkoon 12 mennessä, kun nivelreumaa, nivelpsoriaasia tai selkärankareumaa sairastaville potilaille annettiin golimumabia 50 mg:n annoksina ihon alle 4 viikon välein. Kun golimumabia annettiin 50 mg:n annoksina ihon alle 4 viikon välein samanaikaisesti metotreksaatin kanssa, pienimpien vakaan tilan aikaisten golimumabipitoisuuksien (trough) keskiarvo (\pm keskihajonta) seerumissa oli noin $0,6 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ nivelreumapotilailla, joiden

nivelreuma oli aktiivinen metotreksaattihoidosta huolimatta, noin $0,5 \pm 0,4$ µg/ml aktiivista nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla ja noin $0,8 \pm 0,4$ µg/ml selkärankareumapotilailla. Seerumin keskimääräiset golimumabin jäännöspitoisuudet (trough) vakaassa tilassa olivat röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia sairastavilla potilailla samansuuruisia kuin selkärankareumapotilailla, kun golimumabia annettiin 50 mg ihon alle 4 viikon välein.

Nivelreuma-, nivelpsoriaasi- tai selkärankareumapotilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti metotreksaattia, vakaan tilan aikaiset pienimmät golimumabipitoisuudet (trough) olivat noin 30% pienempiä kuin potilailla, jotka saivat golimumabia samanaikaisesti metotreksaatin kanssa. Suppealla määrällä nivelreumapotilaita, jotka saivat golimumabia ihon alle yli 6 kuukauden ajan, samanaikainen metotreksaattihoido pienensi golimumabin puhdistumaa noin 36%. Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti kuitenkin, että tulehduskipulääkkeiden (NSAID), suun kautta otettavien kortikosteroidien tai sulfasalatsiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut golimumabin puhdistumaan.

Kun haavaista koliittia sairastaville potilaille annettiin golimumabia induktioannoksina 200 mg viikolla 0 ja 100 mg viikolla 2 ja sen jälkeen ylläpitoannoksina 50 mg tai 100 mg ihon alle 4 viikon välein, vakaan tilan golimumabipitoisuus seerumissa saavutettiin noin 14 viikon kuluttua hoidon alkamisesta. Kun golimumabia annettiin ylläpitoannoksina 50 mg:n tai 100 mg:n annoksina ihon alle 4 viikon välein, vakaan tilan aikaisten pienimpien golimumabipitoisuuksien (trough) keskiarvo seerumissa oli 50 mg annoksia saaneilla potilailla noin $0,9 \pm 0,5$ µg/ml ja 100 mg:n annoksia saaneilla noin $1,8 \pm 1,1$ µg/ml.

Immunomoduloivien lääkkeiden samanaikainen käyttö ei vaikuttanut oleellisesti vakaan tilan aikaisiin pienimpiin golimumabipitoisuuksiin haavaista koliittia sairastavilla potilailla, jotka saivat golimumabia 50 mg tai 100 mg ihon alle 4 viikon välein.

Potilailla, joille kehittyi vasta-aineita golimumabille, vakaan tilan aikaiset pienimmät golimumabipitoisuudet (trough) olivat yleensä pieniä (ks. kohta 5.1).

Lineaarisuus

Kerta-annoksena laskimoon annetun golimumabin farmakokinetiikka oli nivelreumapotilailla jokseenkin suoraan annoksesta riippuvainen annosalueella 0,1-10,0 mg/kg. Myös terveille tutkittaville annetun ihonalaisen kerta-annoksen jälkeen farmakokinetiikka oli jokseenkin suoraan annoksesta riippuvainen annosalueella 50–400 mg.

Painon vaikutus farmakokinetiikkaan

Tutkimuksessa golimumabin puhdistuma näytti korreloivan positiivisesti potilaan painon kanssa (puhdistuma suurin painavimmilla potilailla) (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Golimumabin farmakokinetiikka määritettiin 173:lla 2–17-vuotiaalla idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavalla lapsella. pJIA-tutkimuksessa niillä lapsilla, jotka saivat golimumabia 30 mg/m² (enintään 50 mg) ihon alle 4 viikon välein, vakaan tilan keskimääräiset golimumabipitoisuudet olivat samalla tasolla eri ikäryhmissä ja lisäksi samalla tasolla tai hieman korkeampia kuin aikuisilla reumapotilailla, jotka olivat saaneet 50 mg golimumabia 4 viikon välein.

Populaatiofarmakokineettinen/farmakodynaaminen mallinnus ja simulointi pJIA-lapsilla vahvistivat seerumin lääkepitoisuuden perusteella todetun golimumabialtistuksen ja kliinisen tehon välisen yhteyden ja puoltavat 4 viikon välein annettavaa 30 mg/m²:n golimumabiannosta pJIA-lapsille.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Golimumabilla ei ole tehty mutageenisuustutkimuksia, hedelmällisyystutkimuksia eläimillä eikä pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia.

Hiiren hedelmällisyyttä ja yleisiä lisääntymistoimintoja kartoittavassa tutkimuksessa tiineiden hiiren määrä pieneni, kun käytettiin analogista vasta-ainetta, joka estää selektiivisesti hiiren TNF- α :n toiminnallista aktiivisuutta. Ei tiedetä, johtuiko tämä löydös uros- vai naarashiiriin vai molempiin kohdistuneista vaikutuksista. Yksilönkehitykseen kohdistuvaa toksisuutta selvittävässä tutkimuksessa annettiin hiirille samaa analogista vasta-ainetta ja cynomolgus-apinoille golimumabia. Tutkimuksessa ei havaittu viitteitä emoon tai alkioon kohdistuvista toksisista vaikutuksista eikä teratogeenisuudesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sorbitoli (E 420)
Histidiini
Histidiinihydrokloridimonohydraatti
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä esitötetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Simponi voidaan säilyttää korkeintaan 25 °C:n lämpötilassa yksittäisen korkeintaan 30 vuorokauden pituisen ajanjakson ajan. Säilytysaika ei saa ylittää alkuperäistä koteloon painettua viimeistä käyttöpäivämäärää. Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä on merkittävä koteloon (korkeintaan 30 vuorokautta päivästä, jolloin tuote on otettu pois jääkaapista).

Huoneenlämmössä säilytettyä Simponia ei saa laittaa takaisin jääkaappisäilytykseen. Simponi on hävitettävä, jos sitä ei ole käytetty 30 vuorokauden huoneenlämpösäilytyksen aikana.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Simponi 45 mg/0,45 ml injektioeste, liuos

0,45 ml liuosta esitötetyssä kynässä olevassa esitötetyssä ruiskussa (tyyppi I lasia), johon on kiinnitetty neula (ruostumatonta terästä) sekä neulan suojus (lateksia sisältävää kumia). Yhdestä esitötetystä kynästä saadaan 0,1–0,45 ml 0,05 ml:n tarkkuudella.

Pakkausessa on 1 esitötetty kynä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Simponi on saatavana kertakäyttöön tarkoitettussa esitötetyssä kynässä, jota kutsutaan nimellä VarioJect. Jokaisessa pakkausessa on käyttöohjeet, joissa kerrotaan yksityiskohtaisesti kynän käytöstä. Kun esitötetty kynä on otettu jääkaapista, odotetaan 30 minuuttia, jotta se lämpenee huoneenlämpöiseksi ennen Simponin pistämistä. Kynää ei saa ravistaa.

Liuos on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen ja se saattaa sisältää muutamia pieniä, läpikuultavia tai valkoisia proteiinihiukkasia. Tämä ei ole harvinaista liuoksille, jotka sisältävät proteiinia. Simponia ei pidä käyttää, jos liuos on värjäytynyt, samea tai se sisältää silmin nähtäviä vieraita hiukkasia.

Pakkauksessa on yksityiskohtaiset ohjeet Simponin esitätetyn kynän valmistelusta ja pistoksen ottamisesta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/546/009 1 esitätetty kynä

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1. lokakuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19. kesäkuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.11.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.