

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SIMPONI® 50 mg PEN enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Golimumab, faregillerdeki bir hibridoma hücre sistemi tarafından üretilen bir insan IgG1κ monoklonal antikorudur.

0,5 ml'lik SIMPONI

Etkin madde:

Golimumab 50 mg

Yardımcı maddeler:

Sorbitol E420 20.5 mg

“Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız”.

3. FARMASÖTİK FORM

Berrak, hafif opak, renksiz, açık sarı renkte enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem, Smartject.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Romatoid artrit:

SIMPONI, metotreksatla kombine olarak; orta ila ciddi, aktif, metotreksat dahil hastalığı modifiye eden anti-romatizmal ilaç (DMARD) tedavisine yeterli yanıt alınamamış olan romatoid artrit tedavisinde endikedir.

SIMPONI'nin ayrıca, bu hasta popülasyonundaki fiziksel fonksiyonda düzelme sağladığı gösterilmiştir.

Psoriyatik artrit:

SIMPONI, tek başına veya metotreksatla kombine olarak; hastalığı modifiye eden anti-romatizmal ilaç (DMARD) tedavisine yeterli yanıt alınamamış olan aktif ve progresif psoriyatik artrit tedavisinde endikedir. SIMPONI'nin radyografiyle ölçülen periferik eklem hasarının ilerleme hızını yavaşlattığı ve fiziksel fonksiyonda düzelme sağladığı gösterilmiştir.

Ankilozan spondilit:

SIMPONI, konvansiyonel tedaviye yeterli yanıt vermemiş olan ciddi, aktif ankilozan spondilit tedavisinde endikedir.

Ülseratif kolit (ÜK)

SIMPONI kortikosteroidler ve 6-merkaptopürin (6-MP) veya azatioprin (AZA) gibi klasik tedavilere yeterli yanıt vermemiş olan veya bu tip tedavileri tolere edemeyen ya da tıbbi kontrendikasyonları bulunan yetişkin hastalarda orta ila şiddetli aktif ülseratif kolitin tedavisi için endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

SIMPONI tedavisi; romatoid artrit, psoriyatik artrit, ankilozan spondilit ve ülseratif kolitin tanı ve tedavisinde tecrübe sahibi doktorlar tarafından başlatılmalı ve denetlenmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Romatoid artrit

SIMPONI 50 mg, her ay aynı tarihte olmak üzere ayda bir defa, verilir.

SIMPONI, metotreksatla birlikte verilmelidir.

Psoriyatik artrit

SIMPONI 50 mg, her ay aynı tarihte olmak üzere ayda bir defa, verilir.

Ankilozan spondilit

SIMPONI 50 mg, her ay aynı tarihte olmak üzere ayda bir defa, verilir.

Mevcut veriler klinik yanıtın genellikle, 12-14 haftalık tedaviden (3-4 dozdan) sonra elde edildiği izlenimini vermektedir. Bu zaman dilimi içerisinde terapötik fayda kanıtı elde edilemeyen hastalarda tedaviye devam edilmesi, tekrar düşünülmelidir.

Vücut ağırlığı > 100 kg olan ve 3 ya da 4 dozdan sonra yeterli klinik yanıt elde edilemeyen hastalarda golimumab dozunun, ayda bir defa 100 mg'a yükseltilmesi düşünülebilir. 100 mg'lık ilave 3 ya da 4 doz aldıktan sonra terapötik fayda kanıtı elde edilemeyen hastalarda tedaviye devam edilmesi, tekrar düşünülmelidir.

Ülseratif kolit

Vücut ağırlığı 80 kg'ın altında olan hastalar

SIMPONI başlangıç dozu olarak 200 mg, ardından 2. haftada 100 mg ve daha sonra 4 haftada bir 50 mg şeklinde verilir (bkz. Bölüm 5.1).

Vücut ağırlığı 80 kg veya daha fazla olan hastalar

SIMPONI başlangıç dozu olarak 200 mg, ardından 2. haftada 100 mg ve daha sonra 4 haftada bir 100 mg şeklinde verilir (bkz. Bölüm 5.1).

İdame tedavisi sırasında, kortikosteroidler klinik uygulama kılavuzlarına uygun şekilde azaltılabilir.

Mevcut veriler klinik yanıtın genellikle, 12-14 haftalık tedavide (4 dozdan) sonra elde edildiği izlenimini vermektedir. Bu zaman dilimi içerisinde terapötik fayda kanıtı elde edilemeyen hastalarda tedaviye devam edilmesi tekrar düşünülmelidir.

Unutulan doz

Bir hasta SIMPONI'yi planlanan tarihte enjekte etmeyi unutursa unutulmuş doz, hasta anımsar anımsamaz enjekte edilmelidir. Hastalara, unutulmuş dozu telafi etmek amacıyla çift-doz enjekte etmeme talimatı verilmelidir.

Bir sonraki doz, aşağıdaki kılavuza göre verilmelidir:

- dozun unutulduğu tarihten itibaren geçen süre < 2 hafta ise hasta, unutulmuş doz enjekte etmeli ve daha sonra, orijinal tedavi planına uygun hareket etmelidir.
- dozun unutulduğu tarihten itibaren geçen süre > 2 hafta ise hasta, unutulmuş doz enjekte etmeli ve daha sonra, bu enjeksiyon tarihinden başlamak üzere yeni enjeksiyon planı hazırlamalıdır.

Uygulama şekli:

SIMPONI, subkutan olarak enjekte edilmelidir. Subkutan enjeksiyon tekniği konusunda uygun eğitim alan hastalar SIMPONI'yi, doktorları uygun olduğunu düşünürse, tıbbi yönden gereken şekilde izlenmek kaydıyla, kendi kendilerine enjekte edebilir. Hastalara SIMPONI'nin, Kullanma Talimatı'nda yer alan eksiksiz uygulama talimatı uyarınca tamamını enjekte etme talimatı verilmelidir. Uygulama talimatı için bkz. Bölüm 6.6. Birden fazla enjeksiyon gerekirse, enjeksiyonlar vücudun farklı bölgelerine uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği

SIMPONI, bu hasta popülasyonlarında incelenmemiştir. Herhangi bir doz önerisinde bulunulamaz.

Pediyatrik popülasyon (18 yaş altı)

SIMPONI'nin çocuklarda ve 18 yaşından küçük ergenlerde kullanılması, etkililik ve güvenilirlik verilerinin mevcut olmaması nedeniyle önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri)

Geriatrik popülasyonda doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 6.1).

Aktif tüberküloz veya sepsis gibi, diğer şiddetli enfeksiyonlar ve fırsatçı enfeksiyonlar (bkz. Bölüm 4.4).

Orta veya ileri derecede şiddetli (NYHA sınıf III/IV) kalp yetmezliği (bkz. Bölüm 4.4).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

TNF blokerler ile tedavi edilen 65 yaş üstü hastalarda, ölümle sonuçlanabilecek ciddi enfeksiyon riski 65 yaş altındakilere göre daha yüksektir (bakınız "Özel popülasyonlar/Geriatrik hastalar (65 yaş ve üzeri)" bölümü).

Enfeksiyonlar

SIMPONI tedavisi öncesinde, sırasında ve sonrasında hastalar, tüberküloz dahil enfeksiyonlar bakımından yakından izlenmelidir. Golimumabın eliminasyon süresi 5 aya kadar uzayabildiğinden söz konusu hastaların, bu süre boyunca da izlenmesi gerekir. Ciddi bir enfeksiyon ya da sepsis gelişen bir hastada, SIMPONI tedavisine daha fazla devam edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3).

SIMPONI, klinik bakımdan önemli, aktif enfeksiyonu olan hastalara verilmemelidir. Kronik bir enfeksiyonu olan ya da yineleyen enfeksiyon anamnezi veren hastalarda SIMPONI, dikkatle kullanılmalıdır. Hastalar, enfeksiyon konusundaki risk faktörleri ve bunlardan sakınmaları konusunda uygun şekilde bilgilendirilmelidir.

TNF-blokerleri kullanan hastalar, ciddi enfeksiyonlara karşı daha duyarlıdır. SIMPONI alan hastalarda bakteri (sepsis ve pnömoni dahil), mikobakteri (tüberküloz dahil), fatalleri de içeren invazif mantar enfeksiyonları ve fırsatçı enfeksiyonlar bildirilmiştir. Bu ciddi enfeksiyonlardan bazıları; aynı zamanda, arka plandaki hastalığa ilave olarak enfeksiyonlara zemin hazırlayan immünosupresif tedavi de kullanmakta olan hastalarda görülmüştür. SIMPONI tedavisi altındayken yeni bir enfeksiyon gelişen hastalar, yakından izlenmeli ve tanı amacıyla tam bir değerlendirmeden geçirilmelidir. Yeni bir ciddi enfeksiyon ya da sepsis gelişen hastalarda SIMPONI verilmesi durdurulmalı ve bu enfeksiyon denetim altına alınmaya kadar, uygun antimikrobik veya antifungal tedaviye başlanmalıdır. Histoplazmoz, koksidioidomikoz veya blastomikoz gibi invazif mantar enfeksiyonlarının mevcut olduğu bölgelerde yaşayan ya da bu bölgelere yolculuk yapan hastalarda SIMPONI tedavisine başlanmadan önce, bu tedavinin faydaları ve riskleri dikkatle düşünülmelidir.

Tüberküloz

SIMPONI alan hastalarda tüberküloz bildirilmiştir. Bildirilen tüberkülozun, bu raporların büyük bölümünde kendisini lokal ya da yaygın enfeksiyon şeklinde gösteren, akciğer dışı tüberküloz olduğunun altı çizilmelidir.

SIMPONI tedavisine başlanmadan önce tüm hastalar, aktif ve inaktif ('latent') tüberküloz bakımından değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme, kişisel tüberküloz anamnezi veya tüberkülozla olası temas ve önceki ve/veya güncel immünosupresif tedavi dahil ayrıntılı bir anamnez alınmasını içermelidir. Tüm hastalarda aktif tarama testleri, örneğin tüberkülin deri veya kan testi ve göğüs radyografilerin çekilmesi gerçekleştirilmelidir (lokal önerilere uyulması gerekebilir). Bu testlerin yapıldığı ve alınan sonuçların neler olduğu, hastanın alarm kartına kaydedilmelidir. Doktorlara, özellikle şiddetli hasta veya bağışıklık sorunları olan hastalarda olmak üzere yalancı-negatif tüberkülin testi sonuçlarının taşıdığı risk anımsatılmalıdır.

Aktif tüberküloz tanısı konulursa, SIMPONI tedavisine başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Latent tüberkülozdan şüphelenildiğinde, tüberküloz tedavisinde uzman bir doktora danışılmalıdır. SIMPONI tedavisinin fayda/risk dengesi, aşağıda anlatılan bütün durumlarda son derece dikkatle değerlendirilmelidir.

İnaktif ('latent') tüberküloz tanısı konulursa, SIMPONI tedavisinden önce ve yerel öneriler uyarınca anti-tüberküloz tedaviyle latent tüberküloz tedavisi başlatılmalıdır.

Çok sayıda veya önemli tüberküloz risk faktörleri mevcut olan ve latent tüberküloz testi negatif sonuç veren hastalarda, SIMPONI'ye başlanmadan önce anti-tüberküloz tedavi uygulanması düşünülmelidir. SIMPONI tedavisine başlanmadan önce anti-tüberküloz tedavi uygulanması, latent veya aktif tüberküloz anamnezi veren, ancak yeterli bir tedavi kürünün uygulandığı doğrulanamayan hastalarda da düşünülmelidir.

Bütün hastalara, SIMPONI tedavisi sırasında veya sonrasında, tüberküloz düşündüren belirtiler/semptomlar (örneğin inatçı öksürük, aşırı zayıflama/kilo kaybı, fazla yüksek olmayan ateş) ortaya çıkarsa doktora başvurmaları gerektiği bildirilmelidir.

Hepatitis B virüsü reaktivasyonu

Virüsün kronik taşıyıcısı (yani yüzey antijeni pozitif) olanlarda SIMPONI dahil TNF-antagonistlerinin kullanılması sırasında hepatit B reaktivasyonu bildirilmiştir. Bazı vakalar ölümle sonuçlanmıştır. HBV enfeksiyonu riski mevcut hastalar SIMPONI tedavisine başlanmadan önce, kendilerinde daha önce HBV enfeksiyonu kanıtlarının mevcut olup olmadığı açısından değerlendirilmelidir. SIMPONI tedavisine ihtiyaç duyan HBV taşıyıcıları, tedavi süresinde ayrıca tedavi bittikten sonra aylar boyunca, aktif HBV enfeksiyonuna ait belirtiler ve semptomlar açısından yakından izlenmelidir. HBV taşıyıcılarında HBV reaktivasyonunu önlemek için TNF-antagonistiyle birlikte anti-viral tedavi kullanılması konusundaki veriler yetersizdir. HBV reaktivasyonu gelişen hastalarda SIMPONI verilmesi durdurulmalı ve uygun destek tedavisiyle birlikte etkili anti-viral tedavi uygulanmalıdır.

Maligniteler ve lenfoproliferatif hastalıklar

TNF-blokeri tedavisinin, malignite gelişmesindeki potansiyel rolü bilinmemektedir. Bir TNF-antagonistiyle tedavi edilen hastalardaki lenfoma, lösemi veya diğer malignite riski olasılığı, bugünkü bilgilerimizle uzaklaştırılmaz. Malignite anamnezi veren hastalarda TNF-blokeri tedavisi veya malignite gelişen hastalarda tedaviye devam düşünülürken, ihtiyatlı olmak gerekir.

Pedriatrik maligniteler

Pazarlama sonrası, TNF-blokerleri kullanan çocuklar, tedaviye ≤18 yaşında başlanan ergenler ve 22 yaşına kadar olan genç erişkinler arasında bazıları ölümle sonuçlanan maligniteler bildirilmiştir. Bu hastaların yaklaşık yarısında malignite olarak lenfoma gelişmiş; diğerlerinde ise seyrek görülen ve genellikle immüsupresyona eşlik edenler de dahil olmak üzere çeşitli ve farklı maligniteler geliştiği bildirilmiştir. TNF blokerleriyle tedavi edilen çocuklarda ve ergenlerdeki malignite gelişme riski dışlanamaz.

Lenfoma ve lösemi

TNF blokörlerinin kullanımına bağlı olarak lösemi-kan kanseri (akut myeloid lösemi, kronik lenfositik lösemi ve kronik myeloid lösemi) geliştiği bildirilmiştir.

SIMPONI dahil bütün TNF-blokerleriyle yapılan klinik çalışmaların kontrollü bölümlerinde; anti-TNF tedavi gören hastalar arasında gelişen lenfoma vakalarının sayısının, kontrol hastalarıyla karşılaştırıldığında daha fazla olduğu gözlenmiştir. SIMPONI Faz IIB ve Faz III klinik çalışmaları sırasında SIMPONI ile tedavi edilen romatoid artrit, psoriyatik artrit ve ankilozan spondilit hastalarındaki lenfoma insidansı, toplum genelinde beklenenden daha yüksek bulunmuştur. Pazarlama sonrası, bir TNF-antagonistiyle tedavi edilen hastalarda lenfoma vakaları bildirilmiştir.

Uzun süredir devam eden, ileri derecede aktif, risk tahminini zorlaştıracak inflamatuvar hastalığı olan romatoid artritli hastalarda lenfoma ve lösemi gelişme riski daha yüksektir.

Diğer TNF-bloker ajanlarla tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası dönemde seyrek hepatosplenik T hücreli lenfoma (HSTCL) vakaları rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Seyrek görülen bu T-hücreli lenfoma tipi çok agresif bir hastalık seyri izler ve genellikle ölümcüldür. Bu vakaların büyük kısmı adolesan ve genç yetişkin erkeklerde görülmüştür ve bu kişilerin neredeyse tümü, inflamatuvar barsak hastalığı için eş zamanlı olarak azatioprin (AZA) veya 6-merkaptöürin (6-MP) almıştır. AZA veya 6-MP ile Simponi kombinasyonunun potansiyel riski dikkatle değerlendirilmelidir. TNF-blokerleri ile tedavi edilen hastalarda hepatosplenik T hücreli lenfoma gelişme riski göz ardı edilmemelidir.

Lenfoma dışındaki diğer maligniteler

Romatoid artrit, psoriyatik artrit, ankilozan spondilit ve ülseratif kolit hastalarındaki Faz IIb ve Faz III SIMPONI çalışmalarının kontrollü bölümlerinde, lenfoma dışındaki diğer malignitelerin (melanoma-dışı deri kanseri hariç) insidansı, SIMPONI ve kontrol gruplarında benzer bulunmuştur.

Kolon displazisi/karsinomu

Golimumab tedavisinin displazi veya kolon kanseri gelişme riskini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Displazi veya kolon kanseri gelişimi açısından artmış risk taşıyan tüm hastalar (örneğin, uzun zamandır devam eden ülseratif kolit veya primer sklerozan kolanjitli hastalar) veya geçmişinde displazi veya kolon karsinomu öyküsü olan hastalar tedaviden önce ve tüm hastalık seyri boyunca displaziler yönünden düzenli olarak taranmalıdır. Bu değerlendirme yerel tavsiyelere uygun şekilde kolonoskopi ve biyopsileri içermelidir. Displazi tanısı yeni konmuş, SIMPONI ile tedavi edilen hastalarda her bir hastaya yönelik riskler ve faydalar dikkatle gözden geçirilmeli ve tedaviye devam edip etmeme kararı değerlendirilmelidir.

SIMPONI'nin ciddi, persistan astım hastalarında kullanılmasını değerlendiren, eksplorasyon amaçlı bir klinik çalışmada, SIMPONI verilen hastalardan malignite gelişenlerin sayısının, kontrollerden daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu bulgunun anlamlılığı bilinmemektedir.

Başka bir TNF-blokeri olan infliksimabın, orta ila ciddi derecede kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) vakalarında kullanıldığı, eksplorasyon amaçlı bir klinik çalışmada; çok büyük bölümü akciğerlerde veya baş ve boyunda olmak üzere malignite gelişen hastaların infliksimabla tedavi edilen gruptaki sayısının, kontrol grubundakinden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bunların hepsinin anamnezinde, fazla sayıda sigara içildiği bildirilmiştir. KOAH hastalarında, ayrıca aşırı sigara içmeleri nedeniyle malignite riski artmış olan hastalarda herhangi bir TNF-blokeri kullanılırken ihtiyatlı olmak gerekir.

Cilt kanserleri

SIMPONI dahil TNF-bloker ajanlarla tedavi edilen hastalarda melanom bildirilmiştir. Diğer TNF-bloker ajanlarla tedavi edilen hastalarda Merkel hücreli karsinom bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Tüm hastalara ve özellikle de cilt kanseri için risk faktörlerine sahip hastalara periyodik cilt muayenesi tavsiye edilir.

Konjestif Kalp Yetmezliği

Başka bir TNF-antagonistinin kullanıldığı, klinik bir çalışmada konjestif kalp yetmezliğinin ağırlaştığı ve bu yetmezliğe bağlı mortalitenin yükseldiği gözlenmiştir. SIMPONI, konjestif kalp yetmezliği hastalarında incelenmemiştir. SIMPONI, hafif (NYHA sınıf I/II) kalp yetmezliği olan hastalarda ihtiyatla kullanılmalıdır. Hastalar dikkatle izlenmeli ve yeni semptomlar gelişen veya mevcut semptomları kötüleşen hastalarda SIMPONI tedavisine devam edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Nörolojik olaylar

SIMPONI dahil TNF-blokerlerinin kullanılmasına; multipl skleroz dahil merkez sinir sisteminin demiyelinizan hastalıklarına ait yeni klinik semptomların ve/veya radyografik kanıtların ortaya çıkması veya mevcut olanların kötüleşmesi eşlik etmiştir. Demiyelinizan hastalıkları daha önceden de mevcut olan veya yeni başlayan hastalarda SIMPONI tedavisine başlanmadan önce, anti-TNF tedavinin faydaları ve riskleri dikkatle değerlendirilmelidir.

Ameliyat

SIMPONI tedavisinin artroplasti dahil cerrahi girişimler geçiren hastalardaki güvenliliği konusundaki tecrübeler sınırlıdır. Cerrahi girişimler planlanırken, SIMPONI'nin eliminasyon yarı-ömrünün uzun olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. SIMPONI tedavisi altındayken cerrahi girişime ihtiyaç duyan hastalar, enfeksiyonlar açısından yakından izlenmeli ve uygun önlemlere/tedavilere girişilmelidir.

İmmünoşupresyon

Tümör nekroz faktörünün (TNF) inflamasyonda aracılık yapması ve hücreşel bağışıklık yanıtında modülasyona yol açması nedeniyle; SIMPONI dahil TNF-blokerlerinin, enfeksiyonlar ve malignite karşısındaki konak direncini etkiliyor olma olasılığı vardır.

Otoimmün süreçler

Anti-TNF tedavinin neden olduğu nispi TNF-alfa eksikliği, bir otoimmün süreç başlatabilir. Bir hastada SIMPONI tedavisi sırasında lupus-benzeri bir sendromu düşündüren semptomlar ve çift- sarmallı DNA antikör pozitivitesi gelişirse, SIMPONI tedavisine devam edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Hematolojik reaksiyonlar

TNF-blokeri kullanan hastalarda pansitopeni, lökopeni, nötropeni, aplastik anemi ve trombositopeni geliştiğinden söz eden pazarlama-sonrası raporlar vardır. Klinik çalışmalar sırasında pansitopeni dahil sitopeniler, SIMPONI tedavisi sırasında seyrek olarak bildirilmiştir. Kan diskrazilerini akla getiren inatçı ateş, morarma, kanama, renk solması gibi işaretler ve semptomlar gelişen bütün hastalar, derhal tıbbi yardım aramalıdır. Önemli hematolojik anormalliklerin varlığı doğrulanmış hastalarda, SIMPONI tedavisine devam edilmemesi düşünölmelidir.

TNF-antagonistleri ve anakinranın birlikte verilmesi

Anakinranın diğer bir TNF blokeri olan etanersept ile birlikte kullanıldığı klinik çalışmalarda ciddi enfeksiyonlar, nötropeni görölmüş ve ilave bir fayda elde edilememiştir. Bu kombinasyon tedavisine eşlik eden advers olayların tabiatı nedeniyle anakinra ile diğer TNF blokerlerinin kombine olarak kullanılması sırasında da benzer toksisiteşlerle karşılaşılabilir. SIMPONI ve anakinra kombinasyonu önerilmemektedir.

TNF-antagonistleri ve abataseptin birlikte verilmesi

Klinik çalışmalarda TNF antagonistlerinin ve abataseptin birlikte verilmesi, TNF-antagonistlerinin yalnız başına verilmesiyle karşılaştırıldığında ciddi enfeksiyonlar da dahil olmak üzere enfeksiyon riskinin artması eşlik etmiş ve ilave bir fayda sağlanmamıştır. SIMPONI ve abatasept kombinasyonu önerilmemektedir.

Diğer biyolojik tedavi ajanlarıyla eş zamanlı uygulama

SIMPONI ile aynı hastalıkların tedavisinde kullanılan diğer biyolojik tedavi ajanlarıyla SIMPONI'nin eş zamanlı kullanımına dair bilgiler yetersizdir. Bu biyolojik ajanlarla eş zamanlı olarak SIMPONI kullanımı, enfeksiyon riskinde artış olasılığı nedeniyle önerilmez.

Biyolojik DMARD'lar arasında geçiş yapılması

Bir biyolojik tedaviden başka bir biyolojik tedaviye geçiş yapılırken dikkatli olunmalıdır çünkü biyolojik aktivitelerin örtüşmesi enfeksiyon riskini daha da artırabilir.

Aşılar

SIMPONI tedavisi altında olan hastalara canlı aşılar dışındaki aşılar yapılabilir (bkz. Bölüm 4.5). Aşıyla elde edilen bağışıklık yanıtı, aşının yapılmasına eşlik eden enfeksiyon riski veya enfeksiyon bulaşması konularında hiçbir veri mevcut değildir.

Alerjik reaksiyonlar

Klinik çalışmalar sırasında subkutan SIMPONI tedavisine ciddi alerjik advers reaksiyonların eşlik ettiği bildirilmemiştir. Klinik çalışmalar sırasında SIMPONI tedavisine ürtiker, bronkospazm ve aşırı duyarlılık dahil, ciddi olmayan alerjik reaksiyonlar eşlik etmiştir. Anafilaktik reaksiyon veya diğer ciddi alerjik reaksiyonlar gelişirse, SIMPONI verilmesinden hemen vazgeçilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

Lateks duyarlılığı

Kullanıma hazır enjektördeki iğne muhafazası, lateks içeren kuru, doğal kauçuktan yapılmıştır ve latekse duyarlı bireylerde alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

Özel popülasyonlar

Geriyatrik hastalar (65 yaş ve üzeri)

Romatoid artrit, psoriyatik artrit, ankilozan spondilit ve ülseratif kolit hastalarındaki Faz III çalışmalarında SIMPONI verilen 65 yaş ve üzeri hastalardaki advers olayların, ciddi advers olayların ve ciddi enfeksiyonların, genç hastalardakinden farklı olmadığı görülmüştür. Ancak ileri yaşlardaki hastaların tedavisi sırasında ihtiyatlı olmak ve özellikle enfeksiyonların gelişmesine dikkat etmek gerekir.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği

SIMPONI'nin böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanıldığı, spesifik çalışmalar yapılmamıştır. SIMPONI, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ihtiyatla kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2)

Yardımcı maddeler

SIMPONI sorbitol (E420) içerir. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Diğer biyolojik tedavi ajanlarıyla birlikte kullanım

SIMPONI ile aynı hastalıkların tedavisinde kullanılan diğer biyolojik tedavi ajanları (anakinra ve abatacept dahil) ile SIMPONI'nin kombine edilmesi önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Canlı aşılar

Canlı aşılar, SIMPONI ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

Metotreksat

SIMPONI'nin romatoid artrit, psoriyatik artrit veya ankilozan spondilit hastalarına metotreksatla birlikte verilmesi, (bir sonraki) doz öncesi kararlı plazma düzeylerinin daha yüksek olmasına yol açmaktaysa da bu veriler, SIMPONI ya da metotreksat dozunun ayarlanması gerektiği izlenimini vermemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk yapma potansiyeline sahip kadınlara, SIMPONI tedavisi sırasında gebe kalmamaları önerilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, yeterli kontraseptif önlem almalı ve bu önlemi, en son golimumab enjeksiyonundan sonra 6 ay daha devam ettirmelidir.

Gebelik dönemi

Golimumab için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Golimumabın TNF'yi inhibe etmesi nedeniyle, gebelik döneminde golimumab uygulanması yenidoğanda normal immün yanıtları etkileyebilir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal/ fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler göstermemektedir.

Golimumab gebe kadınlara uygulanırken tedbirli olunmalıdır.

Golimumab plasentadan geçer. TNF'yi bloke eden bir monoklonal antikor ile gebelik döneminde uygulanan tedavinin ardından, tedavi gören kadından doğan bebeğin serumunda antikor 6 aya kadar tespit edilmiştir. Buna bağlı olarak, bu bebekler artmış enfeksiyon riskine maruz kalabilirler. Rahimdeyken golimumaba maruz kalan bebeklere canlı aşuların uygulanması, gebelik döneminde anneye uygulanan son golimumab enjeksiyonundan sonra 6 ay süreyle önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Laktasyon dönemi

Golimumabın insanlarda anne sütüne geçip geçmediği veya oral yoldan vücuda girdikten sonra emilip emilmediği bilinmemektedir. Golimumabın maymunlarda anne sütüne geçtiği gösterilmiştir. İnsanlarda immünoglobulinler anne sütüne geçtiklerinden kadınlar golimumab tedavisi sırasında ve bu tedaviyi izleyen 6 ay boyunca bebeklerini emzirecek beslememelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SIMPONI'nin araç veya makine kullanma yeteneğinizi üzerinde hafif bir etkisi olabilir. SIMPONI aldıktan sonra baş dönmesi oluşabilir. Eğer bu olursa, araç veya makine kullanmayız.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Romatoid artrit, psoriyatik artrit, ankilozan spondilit ve ülseratif kolitin incelendiği pivot çalışmaların kontrollü döneminde, en yaygın istenmeyen ilaç reaksiyonu golimumab ile tedavi edilen hastaların %12.6'sında ve kontrol hastalarının %10.7'sinde bildirilen üst solunum yolu enfeksiyonu olmuştur. Golimumab ile bildirilen en ciddi istenmeyen ilaç reaksiyonları, ciddi enfeksiyonlar (sepsis, pnömoni, tüberküloz, invazif mantar enfeksiyonu ve fırsatçı enfeksiyonlar), demiyelinizan bozukluklar, lenfoma, HBV reaktivasyonu, konjestif kalp yetmezliği, otoimmün süreçler (lupus benzeri sendrom) ve hematolojik reaksiyonları içermiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Golimumabla yapılan klinik çalışmalarda gözlenen istenmeyen ilaç reaksiyonları, aşağıda özetlenmektedir. Belirtilen sistem/organ sınıflarındaki advers ilaç reaksiyonları sıklık bakımından, şu şekilde listelenmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubundaki istenmeyen etkiler, ciddiyeti gittikçe azalacak şekilde verilmiştir

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Çok yaygın:

- Üst solunum yolu enfeksiyonları (nazofarenjit, farenjit, larenjit ve rinit)

Yaygın:

- Bakteri enfeksiyonları (örneğin selülit)
- Viral enfeksiyonlar (örneğin influenza ve herpes)
- Bronşit
- Sinüzit
- Yüzeysel mantar enfeksiyonları

Yaygın olmayan:

- Septik şok
- Sepsis
- Alt solunum yolu enfeksiyonları (örneğin pnömoni)
- Fırsatçı enfeksiyonlar (örneğin invazif mantar enfeksiyonları [histoplazmoz,

koksidioidomikoz, pnömosistoz], bakteri enfeksiyonları, atipik mikobakteri enfeksiyonları ve protozoa enfeksiyonları), apse, bakteriyel artrit

Seyrek:

- Hepatit B reaktivasyonu
- Tüberküloz
- Piyelonefrit
- Enfeksiyöz bursit

İyi huylu, kötü huylu veya tanımlanamayan neoplazmalar (kist ve polipler de dahil olmak üzere)

Yaygın olmayan:

- Neoplazmalar (örneğin deri kanseri, skuamöz hücreli karsinom ve melanositik nevüs)

Seyrek:

- Lenfoma, lösemi, melanoma

Bilinmeyen:

- Merkel hücreli karsinom*, hepatosplenik T-hücreli lenfoma*

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın:

- Anemi

Yaygın olmayan:

- Lökopeni, trombositopeni, pansitopeni

Bilinmeyen:

- Aplastik anemi*

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın:

- Alerjik reaksiyonlar (bronkospazm, aşırı duyarlılık, ürtiker), otoantikör pozitifliği

Seyrek:

Ciddi sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonları (anaflaktik reaksiyon dahil), vaskülit (sistemik), sarkoidoz

Endokrin hastalıkları

Yaygın olmayan:

- Tiroid bozuklukları (örneğin hipotiroidizm, hipertiroidizm ve guatr)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan:

- Kan glukozunun yükselmesi
- Lipidlerin artması

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın olmayan:

- Depresyon

- Uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın:

- Baş dönmesi
- Baş ağrısı

Yaygın olmayan:

- Demiyelinizan hastalıklar (merkezi ve periferik)
- Denge bozuklukları
- Disgözi (tat alamama)
- Parestezi

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan:

- Görme bozuklukları (örneğin bulanık görme, görme keskinliğinin azalması)
- Konjonktivit
- Göz alerjisi (örneğin kaşıntı ve iritasyon)

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan:

- Konjestif kalp yetmezliği (yeni başlayan veya kötüleşen)
- Aritmi
- İskemik koroner arter bozuklukları

Vasküler hastalıkları

Yaygın:

- Hipertansiyon

Yaygın olmayan:

- Tromboz (örneğin derin ven trombozu, aort trombozu)
- Raynaud fenomeni
- Sıcak basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan:

- Astım ve ilişkili semptomlar (örneğin hırıltılı solunum ve bronşlarda hiperreaktivite), interstisyel akciğer hastalığı

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın:

- Dispepsi
- Gastrointestinal ağrı
- Abdominal ağrı
- Bulantı

Yaygın olmayan:

- Kabızlık
- Gastrointestinal inflamatuvar hastalıklar (örneğin gastrit, kolit)
- Gastroözofageal reflü hastalığı

- Stomatit

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın:

- Alanin aminotransferaz artışı
- Aspartat aminotransferaz artışı

Yaygın olmayan:

- Kolelityaz
- Karaciğer bozuklukları

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın:

- Kaşıntı
- Deri döküntüsü

Yaygın olmayan:

- Psoriasis (yeni başlayan veya daha önceki mevcut palmar/plantar psoriasisin kötüleşmesi ve püstüler)
- Ürtiker
- Vaskülit (kutanöz)
- Alopesi
- Dermatit

Seyrek:

- Deri soyulması

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek:

- Lupus-benzeri sendrom

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan:

- Mesane bozuklukları
- Böbrek bozuklukları

Gebelik, puerperiyum durumlar ve perinatal hastalıkları

Yaygın olmayan:

- Meme bozuklukları
- Menstrüasyon bozuklukları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın:

- Pireksi
- Asteni
- Enjeksiyon yerinde reaksiyon (örneğin enjeksiyon yerinde eritem, ürtiker, sertleşme, ağrı, morluk, kaşıntı, tahriş ve parestezi)

Yaygın olmayan:

- Göğüste sıkıntı hissi

Seyrek:

- İyileşme bozukluğu

Yaralanma, zehirlenme ve prosedür komplikasyonları

Yaygın olmayan:

- Kemik kırıkları

* Diğer TNF-bloker ajanlarla gözlenmiş ancak golimumab klinik çalışmalarında gözlenmemiştir.

Seçilmiş istenmeyen ilaç reaksiyonlarının tanımı

Enfeksiyonlar

Pivot çalışmaların kontrollü döneminde en yaygın istenmeyen reaksiyon, golimumab ile tedavi edilen hastaların %12.6'sında (100 hasta yılı başına insidans: 60.9; %95 GA: 54.9, 67.3) ve kontrol hastalarının %10.7'sinde (100 hasta yılı başına insidans: 53.2; %95 GA: 44.4, 63.2) bildirilen üst solunum yolu enfeksiyonu olmuştur. Medyan takip süresi yaklaşık 2 yıl olan çalışmaların kontrollü ve kontrolsüz dönemlerinde, üst solunum yolu enfeksiyonlarının 100 hasta yılı başına insidansı golimumab ile tedavi edilen hastalarda 41.6 olmuştur(%95 GA: 40.1, 43.2).

Pivot çalışmaların kontrollü döneminde, enfeksiyonlar golimumab ile tedavi edilen hastaların %22.8'inde (100 hasta yılı başına insidans: 130.04; %95 güven aralığı: 121.6, 139.7) ve kontrol hastalarının %19.9'unda (100 hasta yılı başına insidans 123.0; %95 GA: 109.4, 137.8) gözlenmiştir. Medyan takip süresi yaklaşık 2 yıl olan çalışmaların kontrollü ve kontrolsüz dönemlerinde, golimumab ile tedavi edilen hastalarda, enfeksiyonların 100 hasta yılı başına insidansı 96.0 olmuştur (%95 GA: 93.7, 98.4).

Romatoid artrit, psoriyatik artrit ve ankilozan spondilit çalışmalarının kontrollü döneminde ciddi enfeksiyonlar; golimumabla tedavi edilen hastaların %1.4'ünde ve kontrol ile tedavi edilen hastaların %1.3'ünde gözlenmiştir. Romatoid artrit, psoriyatik artrit ve ankilozan spondilit çalışmalarının kontrollü döneminde, 100 hasta takip yılı başına ciddi enfeksiyonların insidansı golimumab 100 mg grubunda 7.4 (%95 GA: 4.6, 11.1), golimumab 50 mg grubunda 3.3 (%95 GA: 1.3, 6.9) ve plasebo grubunda 4.2 olmuştur (%95 GA: 1.8,8.2). Golimumab indüksiyonlu ülseratif kolit çalışmalarının kontrollü döneminde ciddi enfeksiyonlar SIMPONI ile tedavi edilen hastaların %0.8'inde ve kontrol hastalarının %1.5'inde gözlenmiştir. Tüberküloz, sepsis ve pnömoni dahil bakteri enfeksiyonları, invazif mantar enfeksiyonları ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar, golimumabla tedavi edilen hastalarda gözlenen ciddi enfeksiyonlardır; bunlardan bazıları ölümlerle sonuçlanmıştır. Medyan takip süresi yaklaşık 2 yıl olan öncü çalışmaların kontrollü ve kontrolsüz dönemlerinde, golimumab 100 mg alan hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar ve tüberküloz dahil ciddi enfeksiyonların insidansı golimumab 50 mg alan hastalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Tüm ciddi enfeksiyonların 100 hasta yılı başına insidansı golimumab 100 mg alan hastalarda 4.9 (%95 GA: 4.3, 5.7) ve golimumab 50 mg alan hastalarda 3.1' olmuştur(%95 GA: 2.5, 3.9).

Maligniteler

Lenfoma

Pivot çalışmalarda golimumab ile tedavi edilen hastalarda lenfoma insidansı, toplum genelinde beklenenden daha yüksek olmuştur.

Bu çalışmaların kontrollü ve kontrolsüz bölümlerinde ortalama yaklaşık 2 yıllık takip süresince, golimumab 100 mg alan hastalarda golimumab 50 mg alan hastalara kıyasla daha yüksek lenfoma insidansı gözlenmiştir. Lenfoma tanısı 7 hastada konmuştur (golimumab 50 mg tedavi gruplarında 1 hasta ve golimumab 100 mg tedavi gruplarında 6 hasta); 100 hasta takip yılı başına lenfoma insidansı (%95 GA) golimumab 50 mg ve 100 mg için sırasıyla 0.04 olay (0.00, 0.23) ve 0.15 olay (0.05, 0.32) iken plasebo için 0.00 olmuştur (0.00, 0.69). Lenfomaların büyük kısmı, daha önceden anti-TNF ajanlar almış, hastalık süresi daha uzun ve hastalığı daha refrakter (yanıtsız) olan hastaları dahil eden GO-AFTER çalışmasında görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

Lenfoma dışındaki diğer maligniteler

Pivot çalışmaların kontrollü dönemlerinde ve yaklaşık 2 yıllık takip döneminin sonuna kadar, lenfoma dışında kalan diğer malignitelerin insidansının (melanoma dışı deri kanseri hariç), golimumab ve kontrol gruplarında birbirine yakın olduğu görülmüştür. Yaklaşık 2 yıllık takip döneminin sonuna kadar, lenfoma dışındaki malignitelerin insidansı (melanoma dışı deri kanseri hariç) genel popülasyon ile benzer bulunmuştur.

Medyan takip süresi yaklaşık 2 yıl olan öncü çalışmaların kontrollü ve kontrolsüz dönemlerinde, plasebo ile tedavi edilen 5, golimumab 50 mg ile tedavi edilen 8 ve golimumab 100 mg ile tedavi edilen 17 hastaya melanoma dışı deri kanseri tanısı konmuş ve söz konusu kanserlerin 100 hasta takip yılı başına insidansı (%95 güven aralığı) golimumab kullananlarda kombine 0.39 (0.26, 0.58), plasebo verilenlerde ise 1.03 (0.33, 2.40) olarak hesaplanmıştır.

Medyan takip süresi yaklaşık 2 yıl olan öncü çalışmaların kontrollü ve kontrolsüz dönemlerinde, plasebo ile tedavi edilen 3, golimumab 50 mg ile tedavi edilen 17 ve golimumab 100 mg ile tedavi edilen 17 hastaya melanoma dışı deri kanseri ve lenfoma haricinde malignite tanısı konmuş ve söz konusu kanserlerin 100 hasta takip yılı başına insidansı (%95 güven aralığı) golimumab kullananlarda kombine 0.53 (0.37, 0.73), plasebo verilenlerde ise 0.61 (0.13, 1.80) olarak hesaplanmıştır.

Astımlı hastalardaki klinik çalışmalarda bildirilen vakalar

Eksplorasyon amaçlı bir klinik çalışmada şiddetli, inatçı astım hastalarına başlangıçta (sıfır haftasında), belirlenen tedavi dozunun %150'sine eşit bir yükleme dozu subkutan olarak verilmiş ve daha sonra da tedaviye, elli ikinci haftanın sonuna kadar her 4 haftada bir 200 mg, 100 mg veya 50 mg golimumabla devam edilmiştir. Kombine golimumab tedavi gruplarında (n=230) sekiz malignite bildirilmiş, plasebo grubunda (n=79) ise malignite hiç bildirilmemiştir. Bir hastada lenfoma, 2 hastada melanom olmayan deri kanseri ve 5 hastada diğer maligniteler bildirilmiştir. Herhangi bir kanser tipinin spesifik olarak kümelenmediği gözlenmemiştir.

Bu çalışmanın plasebo-kontrollü bölümünde tüm malignitelerin golimumab kullanan hastalardaki 100 hasta-yılı başına insidansı (%95 güven aralığı) 3.19 (1.38, 6.28) olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada, golimumabla tedavi edilen hastalardaki 100 hasta-yılı başına

hesaplanan insidans (%95 güven aralığı) lenfoma için 0.40 (0.01, 2.20), melanoma dışı deri kanseri için 0.79 (0.10, 2.86) ve diğer maligniteler için 1.99 (0.64, 4.63) olduğu hesaplanmıştır. Plasebo grubunda 100 hasta-yılı başına hesaplanan insidansın (%95 güven aralığı), 0.00 (0.00, 2.94) olduğu bulunmuştur. Söz konusu bulgunun klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Nörolojik olaylar

Medyan takip süresi yaklaşık 2 yıl olan pivot çalışmaların kontrollü ve kontrolsüz dönemlerinde, golimumab 100 mg alan hastalarda golimumab 50 mg alan hastalara kıyasla daha yüksek demiyelinizasyon insidansı gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer enzimlerinde yükselme

Pivot romatoid artrit ve psoriyatik artrit çalışmalarının kontrollü döneminde, ALT düzeylerinde hafif (normalin üst sınırının >1 - <3 katı) yükselmeler romatoid artrit ve psoriyatik artrit çalışmalarında golimumab kullanan hastalarla kontrol hastalarında birbirlerine yakın oranlarda (hastaların %22.1-%27.4'ünde) görülmüştür; ankilozan spondilit çalışmasında golimumabla tedavi edilen hastalarda (%25.6) hafif ALT yükselmeleriyle, kontrol hastalarındakinden daha yüksek oranlarda (%3.9) karşılaşılmıştır. Medyan takip süresi yaklaşık 3 yıl olan pivot romatoid artrit ve psoriyatik artrit çalışmalarının kontrollü ve kontrolsüz dönemlerinde, hafif ALT yükselmelerinin insidansının romatoid artrit ve psoriyatik artrit çalışmalarında golimumab ile tedavi edilen hastalarda ve kontrol hastalarında birbirine yakın olduğu gözlenmiştir. Ankilozan spondilitli popülasyonda hafif ALT yükselmelerinin insidansı golimumab ile tedavi edilen hastalarda kontrol hastalarına göre daha yüksek olmuştur. Golimumab indüksiyonlu pivot ülseratif kolit çalışmalarının kontrollü döneminde ALT'de hafif yükselmeler (> 1 ve < 3 x ULN) SIMPONI ile tedavi edilen hastalarda ve kontrol hastalarında benzer oranlarda gözlenmiştir (sırasıyla %8.0 ve %6.9). Ortalama takip süresi yaklaşık 1 yıl olan öncü ülseratif kolit çalışmalarının kontrollü ve kontrolsüz dönemlerinde hafif ALT yükselmelerinin insidansı ÜK çalışmasının idame bölümünde SIMPONI alan hastalarda %17.4 olmuştur.

Pivot romatoid artrit ve ankilozan spondilit çalışmalarının kontrollü döneminde; ALT düzeyinde normalin üst sınırına göre en az 5 kat yükselme yaygın görülmemiş ve kontrol hastalarına kıyasla golimumabla tedavi edilen hastalarda daha fazla (sırasıyla %0.4-%0.9 ve %0.0) gözlenmiştir. Psoriyatik artrit popülasyonunda, böyle bir eğilim gözlenmemiştir. Medyan takip süresi 3 yıl olan pivot romatoid artrit, psoriyatik artrit ve ankilozan spondilit çalışmalarının kontrollü ve kontrolsüz dönemlerinde, ULN'den en az 5 kat daha fazla ALT yükselmelerinin insidansı golimumab ile tedavi edilen hastalarda ve kontrol hastalarında benzer bulunmuştur. Bu ALT yükselmelerine genel olarak herhangi bir semptom eşlik etmemiş ve anormallikler, golimumab tedavisine devam edildiğinde veya golimumab tedavisi bırakıldığında ya da birlikte kullanılan ilaçlarda değişiklik yapıldığında azalmış ya da normale dönmüştür. Golimumab indüksiyonlu pivot ülseratif kolit çalışmalarının kontrollü dönemlerinde ALT'de ≥ 5 x ULN yükselmeler SIMPONI ile tedavi edilen hastalarda ve kontrol hastalarında benzer oranlarda gözlenmiştir (sırasıyla %0.3 ve %1.0). Ortalama takip süresi yaklaşık 1 yıl olan öncü ülseratif kolit çalışmalarının kontrollü ve kontrolsüz dönemlerinde ALT'de ≥ 5 x ULN yükselmelerin insidansı ÜK çalışmasının idame bölümünde SIMPONI alan hastalarda %0.7 olmuştur.

Romatoid artrit, psoriyatik artrit ve ankilozan spondilit pivot çalışmalarında; golimumab ile tedavi edilen ve karaciğer anormallikleri daha önceden de mevcut olan ve başka ilaçlar da alan bir hastada, sarılık eşliğinde, enfeksiyöz olmayan ve ölümle sonuçlanan hepatit

gelişmiştir. Golimumabın bu gelişmelere katkıda bulunan ya da bunları kötüleştiren bir faktör olma olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Enjeksiyon yeri reaksiyonları

Öncü çalışmaların kontrollü dönemlerinde, golimumab ile tedavi edilen hastaların %5.1'i ve kontrol hastalarının %2.0'sinde enjeksiyon yerinde reaksiyonlar gelişmiştir. Golimumaba karşı antikorların varlığı, bu reaksiyonların gelişme riskini artırabilir. Enjeksiyon yeri reaksiyonlarının büyük bölümü hafif-orta derecede şiddetli olarak gelişmiş ve kendilerini en fazla, enjeksiyon yerindeki eritem olarak göstermiştir. Enjeksiyon yeri reaksiyonları, tıbbi ürün kullanımına devam edilmemesine genellikle neden olmamıştır.

Romatoid artrit, psoriyatik artrit, ankilozan spondilit, şiddetli persistan astım hastalarındaki kontrollü Faz IIb ve III çalışmalarda ve ülseratif kolitin Faz II/III çalışmalarında golimumabla tedavi edilen hiçbir hastada anafilaktik reaksiyonlar gelişmemiştir.

Otoimmün antikorlar

Pivot çalışmaların kontrollü ve kontrolsüz dönemlerinde 1-yıllık takip süresince, golimumab ile tedavi edilen hastaların %3.5'i ve kontrol hastalarının %2.3'ünde ANA pozitifliği (en az 1:160 titrede) sonradan gelişmiştir. Tedavi başlangıcında anti-dsDNA negatif bulunan hastalarda 1-yıllık izleme döneminde anti-dsDNA antikorları yaygın şekilde görülmemiştir.

Süpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Bir klinik çalışmada 10 mg/kilograma varan tek doz golimumab intravenöz olarak, doz sınırlandırıcı toksisite olmaksızın kullanılmıştır. Doz aşımı durumunda hastanın, advers etkilere ait belirti ve bulgular açısından izlenmesi ve hemen gerekli semptomatik tedaviye başlanması önerilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik özellikler;

Farmakoterapötik grup: Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) inhibitörleri,

ATC kodu: L04AB06

Etki mekanizması

Golimumab; insan tümör nekroz faktörünün (TNF) hem çözünebilir, hem de transmembran biyoaktif formlarıyla yüksek afiniteli stabil kompleksler oluşturan ve böylece tümör nekroz faktörün reseptörlerine bağlanmasını önleyen bir insan monoklonal antikorudur.

Farmakodinamik etkiler

İnsan tümör nekroz faktörünün golimumab ile bağlanması; insan endotel hücreleri tarafından E-selektin, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) ve intersellüler adezyon molekülü (ICAM-1) adlı adezyon moleküllerinin hücre yüzeyindeki TNF'e bağlı ekspresyonunu nötralize ettiği gösterilmiştir. Golimumab ayrıca, insan endotel hücrelerinden TNF etkisiyle interlökin (IL)-6, IL-8 ve granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) salgılanmasını, *in vitro* inhibe etmiştir.

C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin plasebo gruplarına kıyasla düzeldiği gözlenmiş ve SIMPONI tedavisi kontrol tedavisiyle karşılaştırıldığında; başlangıçtaki serum IL-6, ICAM-1, matriks metalloproteinaz (MMP-3) ve Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeylerinin anlamlı şekilde azalmasına neden olmuştur. Ayrıca romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalarında TNF α , psoriyatik artrit hastalarında IL8 düzeyleri azalmıştır. Bu değişiklikler başlangıçtaki SIMPONI dozundan sonra yapılan ilk (4. haftadaki) değerlendirmede gözlenmiş 24. haftaya kadar aynı şekilde devam etmiştir.

Klinik etkinlik

Romatoid artrit

SIMPONI'nin etkinliği, tarama döneminden en az 3 ay önce Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) kriterlerine göre orta derecede-şiddetli aktif RA tanısı konan 18 yaş ve üzeri 889 hastada yürütülen iki çok-merkezli, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Hastalarda şişlik olan en az 4 eklem ve hassasiyet olan 4 eklem mevcuttu. SIMPONI veya plasebo 4 haftada bir subkutan yolla uygulanmıştır.

GO-FORWARD, MTX'in haftada en az 15 mg stabil bir dozuna rağmen aktif RA'sı devam eden ve daha önce bir anti-TNF ajan ile tedavi edilmemiş 444 hastayı değerlendirmiştir. Hastalar plasebo + MTX, SIMPONI 50 mg + MTX, SIMPONI 100 mg + MTX veya SIMPONI 100 mg + plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Plasebo + MTX alan hastalar 24. haftadan sonra SIMPONI 50 mg + MTX'e geçirilmiştir. 52. haftada, hastalar açık, uzun süreli bir uzatma fazına girmiştir.

GO-AFTER daha önceden anti-TNF ajanları adalimumab, etanersept veya infliksimabdan biri veya daha fazlasıyla tedavi edilen 445 hastayı değerlendirmiştir. Hastalar plasebo, SIMPONI 50 mg veya SIMPONI 100 mg almak üzere randomize edilmiştir. Çalışma süresince hastaların MTX, sulfasalazin (SSZ) ve/veya hidroklorokin (HCQ) ile eş zamanlı DMARD tedavisine devam etmelerine izin verilmiştir. Önceki anti TNF tedavilerinin bırakılmasına dair bildirilen nedenler etkinlik yokluğu (%58), toleranssızlık (%13) ve/veya güvenlilik veya etkinlik dışındaki diğer nedenler olmuştur (%29, çoğunlukla malisebepler).

GO-FORWARD ve GO-AFTER'da (eş) birincil sonlanım noktası 14. haftada ACR 20 yanıtına ulaşan hastaların yüzdesidir. GO-FORWARD'da diğer eş-birincil sonlanım noktası 24. haftada Sağlık Değerlendirme Anketinde (HAQ) başlangıca göre iyileşmedir. Birincil sonlanım noktalarına ek olarak, SIMPONI tedavisinin artrit semptom ve bulguları, fiziksel fonksiyon ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerindeki etkisiyle ilgili ilave değerlendirmeler de yapılmıştır.

Genel olarak, eş zamanlı MTX ile SIMPONI 50 mg ve 100 mg dozaj rejimleri arasında etkinlik ölçütleri bakımından klinik yönden anlamlı hiçbir fark gözlenmemiştir.

Semptom ve bulgular

50 mg dozu için 14. ve 24. haftalarda elde edilen anahtar ACR sonuçları Tablo 1’de gösterilmekte ve aşağıda açıklanmaktadır. Yanıtlar SIMPONI ilk kez uygulandıktan sonra yapılan ilk değerlendirmede (4. hafta) gözlenmiştir. 50 mg + MTX’e randomize edilen 89 hastadan 48’i 104. haftada hala bu tedaviyi alıyordu. 104. haftada bu hastalardan 40, 33 ve 24’ü sırasıyla ACR 20/50/70 yanıtına ulaşmıştır.

GO-AFTER’da, daha önceden bir veya daha fazla anti-TNF’nin bırakılmasına ilişkin bildirilen nedenden bağımsız olarak ACR 20 yanıtına ulaşan hastaların yüzdesi SIMPONI alan hastalarda plasebo alan hastalara göre daha yüksek olmuştur.

Tablo 1
GO-FORWARD ve GO-AFTER’in anahtar etkinlik sonuçları

	GO-FORWARD MTX’e rağmen Aktif RA		GO-AFTER Daha önce bir veya daha fazla anti-TNF ajan ile tedavi edilmiş Aktif RA	
	Plasebo + MTX	SIMPONI 50 mg + MTX	Plasebo	SIMPONI 50 mg
n ^a	133	89	150	147
Yanıt Verenler, hastaların %’si				
ACR 20				
14. hafta	%33	%55*	%18	%35*
24. hafta	%28	%60*	%16	%31 p=0.002
ACR 50				
14. hafta	%10	%35*	%7	%15 p=0.021
24. hafta	%14	%37*	%4	%16*
ACR 70				
14. hafta	%4	%14 p=0.008	%2	%10 p=0.005
24. hafta	%5	%20*	%2	9% p=0.009
a	n randomize edilen hastaları yansıtır; her bir son noktada değerlendirilebilir nitelikteki hastaların gerçek sayısı zaman noktasına göre değişebilir.			
*	p ≤ 0.001			

GO-FORWARD ve GO-AFTER’da, Hastalık Aktivite Ölçeği (DAS)28’de klinik yönden kaydedilen ve istatistiksel yönden anlamlı yanıtlar önceden belirlenen her bir zaman noktasında (14. hafta ve 24. hafta) gözlenmiştir (p ≤ 0.001). Çalışmanın başlangıcında randomize edildikleri SIMPONI tedavisinde kalan hastalarda DAS28 yanıtları 104. haftanın sonuna kadar korunmuştur.

Fiziksel fonksiyon ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi

GO-FORWARD ve GO-AFTER'da fiziksel fonksiyon ve işlev kaybı, HAQ'nun işlev kaybı indeksi kullanılarak ayrı bir son nokta şeklinde değerlendirilmiştir. Bu alışmalarda, SIMPONI 24. haftada kontrole kıyasla HAQ'de başlangıca göre klinik yönden kaydadeğer ve istatistiksel yönden anlamlı iyileşme göstermiştir. Çalışmanın başlangıcında randomize edildikleri SIMPONI tedavisinde kalan hastalarda HAQ'deki iyileşme 104. haftanın sonuna kadar korunmuştur.

GO-FORWARD'da SIMPONI ile tedavi edilen hastalarda sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde plaseboya kıyasla klinik yönden kaydadeğer ve istatistiksel yönden anlamlı iyileşmeler 24. haftada SF-36'nın fiziksel bileşen skoru ölümüyle gösterilmiştir. Çalışmanın başlangıcında randomize edildikleri SIMPONI tedavisinde kalan hastalarda SF-36'nın fiziksel bileşeninde iyileşme 104. haftanın sonuna kadar korunmuştur. GO-FORWARD ve GO-AFTER'da kronik hastalık tedavisinin fonksiyonel değerlendirmesi-yorgunluk leğiyle (FACIT-F) llen yorgunlukta istatistiksel yönden anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir.

Psoriatik artrit

SIMPONI'nin güvenliliği ve etkinliği non-steroid anti-enflamatuvar (NSAID) veya DMARD tedavisine rağmen aktif PsA'sı olan(≥ 3 şiş eklem ve hassasiyet olan ≥ 3 eklem) 405 yetişkin hastada yürütülen çok-merkezli, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada (GO-REVEAL) değerlendirilmiştir. Bu çalışmadaki hastalara en az 6 ay önce PsA tanısı konmuştur ve en azından hafif derecede psoriatik hastalık mevcuttur. Psoriatik artrit her bir alt tipine sahip hastalar dahil edilmiştir: Romatoid nodüllerin bulunmadığı poliartiküler artrit (%43), asimetrik periferik artrit (%30), distal interfalangeal (DIP) eklem artrit (%15), spondilit ile birlikte periferik artrit (%11) ve artrit mutilans (%1). Daha önce bir anti-TNF ajan ile tedaviye izin verilmemiştir. SIMPONI veya plasebo 4 haftada bir subkutan yolla uygulanmıştır. Hastalar plasebo, SIMPONI 50 mg veya SIMPONI 100 mg'ye randomize edilmiştir. Plasebo alan hastalar 24. haftadan sonra SIMPONI 50 mg'a geçirilmiştir. 52. haftada, hastalar açık, uzun süreli bir uzatma fazına girmiştir.

Hastaların yaklaşık %48'i metotreksatın (≤ 25 mg/hafta) stabil dozlarına devam etmiştir. Eş-birincil sonlanım noktaları 14. haftada ACR20 yanıtına ulaşan hastaların yüzdesi ve 24. haftada PsA'ya göre modifiye edilen toplam vdH-S skorunda başlangıca göre değişimleridir.

Genel olarak, SIMPONI 50 mg ve 100 mg dozaj rejimleri arasında etkinlik ltleri bakımından klinik yönden anlamlı hiçbir fark gözlenmemiştir.

Semptomlar ve bulgular

50 mg dozu için 14. ve 24. haftalarda elde edilen anahtar sonuçlar Tablo 2'de gösterilmekte ve aşağıda açıklanmaktadır. Yanıtlar SIMPONI ilk kez uygulandıktan sonra yapılan ilk değerlendirmede (4. hafta) gözlenmiştir. Romatoid nodüllerin bulunmadığı poliartiküler artrit ve asimetrik periferik artrit PsA alt tiplerine sahip hastalarda 14. haftada benzer ACR 20 yanıtları gözlenmiştir. Diğer PsA alt tiplerine sahip hastaların sayısı anlamlı bir değerlendirmeye imkan vermeyecek kadar azdı. SIMPONI ile tedavi edilen gruplarda gözlenen yanıtlar MTX alan ve almayan hastalarda benzer olmuştur.

SIMPONI 50 mg'ye randomize edilen 146 hastadan 70'i 104. haftada hala bu tedaviyi alıyordu. 104. haftada bu 70 hastadan 64, 46 ve 31'i sırasıyla ACR 20/50/70 yanıtına ulaşmıştır.

SIMPONI 50 mg'ye randomize edilmiş ve başlangıçta \geq %3 VYA (vücut yüzey alanı) tutulumu olan 109 hastadan 48'i 104. haftada hala bu tedaviyi alıyordu. Bu 48 hastadan 33'ünde bir PASI 75 yanıtı mevcuttur.

Tablo 2
GO-REVEAL'in anahtar etkinlik sonuçları

	Plasebo	SIMPONI 50 mg*
n ^a	113	146
Yanıt Verenler, hastaların %'si		
ACR 20		
14. hafta	%9	%51
24. hafta	%12	%52
ACR 50		
14. hafta	%2	%30
24. hafta	%4	%32
ACR 70		
14. hafta	%1	%12
24. hafta	%1	%19
PASI^b 75^c		
14. hafta	%3	%40
24. hafta	%1	%56
* tüm karşılaştırmalarda p < 0.05 a n: randomize edilen hastaları yansıtır; her bir son noktada değerlendirilebilir nitelikteki hastaların gerçek sayısı zaman noktasına göre değişebilir. b Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi c Başlangıçta \geq %3 VYA tutulumu olan hasta alt grubuna dayalıdır; plasebo grubunda 79 hasta (%69.9) ve SIMPONI 50 mg grubunda 109 hasta (%74.3).		

DAS28'de klinik yönden kaydadeğer ve istatistiksel yönden anlamlı yanıtlar önceden belirlenen her bir zaman noktasında (14. hafta ve 24. hafta) gözlenmiştir (p < 0.001).

Çalışmanın başlangıcında randomize edildikleri SIMPONI tedavisinde kalan hastalarda DAS28 yanıtları 104. haftanın sonuna kadar korunmuştur.

SIMPONI ile tedavi edilen hastalarda, psoriatik artritin karakteristik periferik aktivite parametrelerinde (örn. şiş eklemlerin sayısı, ağrılı/hassas eklemlerin sayısı, daktilit ve entesit) 24. haftada iyileşmeler görülmüştür. SIMPONI tedavisi HAQ ile değerlendirilen fiziksel fonksiyonda iyileşmenin yanısıra SF-36'nın fiziksel ve zihinsel bileşen özet skorlarıyla ölçülen sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Çalışmanın başlangıcında randomize edildikleri SIMPONI tedavisinde kalan hastalarda tüm bu parametrelerdeki iyileşmeler 104. haftanın sonuna kadar korunmuştur.

Radyografik Yanıt:

Her iki el ve ayakta yapısal hasar, elin distal interfalangeal (DIP) eklemleri eklenerek PsA'ya göre modifiye edilen vdH-S skorunda başlangıca göre değişim ile radyografik olarak değerlendirilmiştir.

SIMPONI 50 mg tedavisi, toplam modifiye edilen vdH-S skorunda başlangıca göre değişim ölçüldüğünde, 24 haftalık tedavide plasebo ile karşılaştırıldığında periferik eklem hasarı progresyon oranı azalmıştır (ortalama + SD skoru, SIMPONI grubunda -0.16+1.3 ile karşılaştırıldığında plasebo grubunda 0.27+1.3'tür; p=0.011). SIMPONI 50 mg ile randomize olan 146 hastanın dışında, başlangıçta progresyon görülmeyen %77'nin 52 haftada X-ışını verisi 126 hasta için mevcuttur. 104. haftada, 114 hastada ve başlangıçta progresyon görülmeyen %77'de mevcuttur.

Ankilozan spondilit

SIMPONI'nin güvenliliği ve etkinliği aktif ankilozan spondiliti (Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) ≥ 4 ve 0-10 cm'lik bir ölçekte toplam sırt ağrısı için bir VAS'ın ≥ 4 olması şeklinde tanımlanmıştır) olan 356 yetişkin hastada yürütülen çok-merkezli, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada (GO-RAISE) değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya alınan hastalarda güncel veya önceki NSAID veya DMARD tedavisine rağmen aktif hastalık mevcuttur ve daha önce anti-TNF tedavisi almamışlardır. SIMPONI veya plasebo 4 haftada bir subkutan yolla uygulanmıştır. Hastalar plasebo, SIMPONI 50 mg ve SIMPONI 100 mg'ye randomize edilmiş ve eş zamanlı DMARD tedavisine (MTX, SSZ ve/veya HCQ) devam etmelerine izin verilmiştir. Birincil sonlanım noktası 14. haftada Ankilozan Spondilit Değerlendirmesi Çalışma Grubu (ASAS) 20 yanıtına ulaşan hastaların yüzdesidir. Plasebo-kontrollü etkinlik verileri 24. haftanın sonuna kadar toplanıp analiz edilmiştir.

50 mg dozuyla elde edilen anahtar sonuçlar Tablo 3'te gösterilmekte ve aşağıda açıklanmaktadır. Genel olarak, SIMPONI 50 mg ve 100 mg dozaj rejimleri arasında etkinlik ölçütleri bakımından klinik yönden anlamlı hiçbir fark gözlenmemiştir.

Tablo 3
GO-RAISE'in anahtar etkinlik sonuçları.

	Plasebo	SIMPONI 50 mg*
n ^a	78	138
Yanıt Verenler, hastaların %'si		
ASAS 20		
14. hafta	% 22	%59
24. hafta	%23	%56
ASAS 40		
14. hafta	%15	%45
24. hafta	%15	%44
ASAS 5/6		
14. hafta	%8	%50
24. hafta	%13	%49
* tüm karşılaştırmalarda p \leq 0.001		
^a n: randomize edilen hastaları yansıtır; her bir son noktada değerlendirilebilir nitelikteki hastaların gerçek sayısı zaman noktasına göre değişebilir		

14. ve 24. haftalarda BASDAI 50, 70 ve 90'da da istatistiksel yönden anlamlı yanıtlar ($p \leq 0.017$) gözlenmiştir. Hastalık aktivitesinin anahtar ölçütlerinde iyileşmeler SIMPONI ilk kez uygulandıktan sonra yapılan ilk değerlendirmede gözlenmiş (4. hafta) ve 24. haftanın sonuna kadar korunmuştur. 14. haftada ASAS 20 yanıtlarıyla değerlendirilen etkinliğin, DMARD'ların kullanımı (MTX, sulfasalazin ve/veya hidroklorokin), HLA-B27 antijen durumu veya başlangıçtaki CRP düzeylerinden bağımsız olarak hastalarda tutarlı olduğu gözlenmiştir.

SIMPONI tedavisi 14. ve 24. haftalarda BASFI'da başlangıca göre değişikliklerle değerlendirilen fiziksel fonksiyonda anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. SF-36'nın fiziksel bileşen skoruyla ölçülen sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi de 14. ve 24. haftalarda anlamlı düzeyde iyileşmiştir.

Ülseratif kolit

SIMPONI'nin etkinliği yetişkin hastalarda yürütülen iki randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

İndüksiyon çalışması (PURSUIT-İndüksiyon) klasik tedavilere yetersiz cevap vermiş veya bu tip tedavileri tolere edememiş ya da kortikosteroide bağımlı olan, orta derecede ve şiddetli aktif ülseratif kolitli (Mayo skoru 6-12; Endoskopi alt skoru ≥ 2) hastaları incelemiştir. Çalışmanın doz doğrulama bölümünde, 761 hasta 0. haftada 400 mg ve 2. haftada 200 mg SK SIMPONI, 0. haftada 200 mg ve 2. haftada 100 mg SK SIMPONI ve 0. ve 2. haftalarda SK plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Oral aminosalisilatlar, kortikosteroidler ve/veya immünomodülatör ajanların eş zamanlı stabil dozlarına izin verilmiştir. Bu çalışmada SIMPONI'nin etkinliği 6. haftaya kadar değerlendirilmiştir.

İdame çalışmasının (PURSUIT-İdame) sonuçları SIMPONI ile önceki indüksiyonda klinik yanıtı ulaşan 456 hastanın değerlendirilmesine dayanmıştır. Hastalar 4 haftada bir subkutan yolla SIMPONI 50 mg, SIMPONI 100 mg veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Oral aminosalisilatlar ve/veya immünomodülatör ajanların eş zamanlı stabil dozlarına izin verilmiştir. İdame çalışmasının başında kortikosteroidlerin azaltılmış olması şart koşulmuştur. Bu çalışmada SIMPONI'nin etkinliği 54. haftaya kadar değerlendirilmiştir.

Tablo 4
PURSUIT – İndüksiyon ve PURSUIT –İdame çalışmalarının ana etkinlik sonuçları

PURSUIT – İndüksiyon			
	Plasebo N=251	SIMPONI 200/100 mg N=253	
Hastaların yüzdesi			
6. haftada klinik yanıt veren hastalar ^a	%30	%51**	
6. haftada klinik remisyon sergileyen hastalar ^b	%6	%18**	
6. haftada mukoza iyileşmesi olan hastalar ^c	%29	%42**	
PURSUIT – İdame			
	Plasebo ^d N=154	SIMPONI 50 mg N=151	SIMPONI 100 mg N=151
Hastaların yüzdesi			
Yanıtın idamesi (54. haftanın sonuna kadar klinik yanıt veren hastalar) ^e	%31	%47*	%50**
Kalıcı remisyon (hem 30. haftada hem de 54. haftada klinik remisyon sergileyen hastalar) ^f	%16	%23 ^g	%28*

N= hasta sayısı

** p ≤ 0.001

* p ≤ 0.01

^a Mayo skorunda başlangıca göre ≥%30 ve ≥3 puan azalma ile birlikte rektal kanama alt skorunda ≥1 azalma veya rektal kanama alt skorunun 0 veya 1 olması şeklinde tanımlanmıştır.

^b Mayo skorunun ≤2 puan olması ve hiçbir bireysel alt skorun >1 olmaması şeklinde tanımlanmıştır.

^c Mayo skorunun endoskopi alt skorunun 0 veya 1 olması şeklinde tanımlanmıştır.

^d Sadece Simponi indüksiyonu.

^e Hastalar 4 haftada bir kısmı Mayo skoruyla ülseratif kolit hastalık aktivitesi yönünden değerlendirilmiştir (yanıt kaybı endoskopiyle doğrulanmıştır). Dolayısıyla, yanıtı devam eden bir hasta 54. haftanın sonuna kadar her bir değerlendirmede sürekli klinik yanıt durumunda kalmıştır.

^f Kalıcı remisyona ulaşmak için bir hastanın hem 30. haftada hem de 54. haftada (54. haftanın sonuna kadar herhangi bir zaman noktasında yanıt kaybı göstermeden) remisyonda olması gerekmektedir

^g Vücut ağırlığı 80 kg'ın altında olan hastalarda, plasebo alanlara kıyasla 50 mg idame tedavisi alanların daha yüksek bir oranı kalıcı klinik remisyon sergilemiştir.

Plasebo grubundaki hastalara kıyasla (27%) 50 mg grubunda (%42, nominal p < 0.05) ve 100 mg grubunda (%42, p < 0.005) SIMPONI ile tedavi edilen hastaların daha yüksek bir oranı kalıcı mukoza iyileşmesi (hem 30. haftada hem de 54. haftada mukoza iyileşmesi olan hastalar) sergilemiştir.

PURSUIT-İdame çalışmasının başında eş zamanlı kortikosteroidler alan hastaların %54'ünde (247/456), 54. haftanın sonuna kadar klinik yanıtın devam ettiği ve 54. haftada eş zamanlı kortikosteroidler almayan hastaların oranı 50 mg grubunda (%38, 30/78) ve 100 mg grubunda (%30, 25/82) plasebo grubuna kıyasla (%21, 18/87) daha yüksektir. 54. haftada kortikosteroidlerden kurtulan hastaların oranı 50 mg grubunda (%41, 32/78) ve 100 mg grubunda (%33, 27/82) plasebo grubuna göre daha yüksekti (%22, 19/87).

Altıncı haftada SIMPONI, hastalığa spesifik bir ölçütte (IBDQ= enflamatuvar barsak hastalığı anketi) başlangıca göre değişiklik ile ölçülen yaşam kalitesini anlamlı olarak iyileştirmiştir. SIMPONI idame tedavisi alan hastalarda, IBDQ ile ölçülen yaşam kalitesinde iyileşme 54. haftanın sonuna kadar devam etmiştir.

İmmünojenite:

Faz 3 RA, PsA ve AS çalışmalarında, golimumab ile tedavi edilen hastaların %5'inde (105/2115) 52. haftanın sonuna kadar golimumaba karşı antikorlar saptanmış ve test yapıldığında antikorların neredeyse tümünün *in vitro* koşullarda nötrleştirici olduğu görülmüştür. Romatoloji endikasyonlarında benzer oranlar gösterilmiştir. Eş zamanlı MTX tedavisiyle, golimumaba karşı antikorları olan hastaların oranı MTX olmaksızın golimumab alan hastalardakine kıyasla daha düşük bulunmuştur (yaklaşık %3'e [41/1262] karşı %8 [64/853]).

Golimumaba karşı antikorların varlığı enjeksiyon bölgesinde reaksiyon riskini arttırabilir (bkz. Bölüm 4.4). Golimumaba karşı antikorlar için pozitif olan hasta sayısının az olması golimumaba karşı antikorlar ile klinik etkinlik veya güvenlilik ölçütleri arasında ilişkiye dair kesin sonuçlara ulaşma imkanını sınırlamaktadır.

İmmünojenite analizleri ürüne ve teste özgü olduğundan, antikor oranlarının diğer ürünlerin antikor oranlarıyla karşılaştırılması uygun değildir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı ankilozan spondilit ve romatoid artrit için tüm pediyatrik popülasyon alt gruplarında Simponi ile çalışmaların yürütülmesi zorunluluğunu kaldırmıştır (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

Avrupa İlaç Ajansı juvenil idiopatik artrit, psoriyatrik artrit ve ülseratif kolit için pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda Simponi ile yapılan çalışmaların sonuçlarının gönderilmesi zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Golimumabın sağlıklı gönüllülere veya romatoid artritli hastalara subkutan yolla uygulanmasından sonra, maksimum serum konsantrasyonlarına ulaşana kadar geçen medyan süre (T_{maks}) 2 - 6 gün arasında değişmiştir. Sağlıklı gönüllülere 50 mg golimumabın subkutan yolla uygulanması $3.1 \pm 1.4 \mu\text{g/ml}$ 'lik ortalama \pm SD maksimum serum konsantrasyonu (C_{maks}) sağlamıştır. Subkutan uygulamadan sonra, 50-400 mg aralığındaki dozlarla hem C_{maks} hem de konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) orantılı şekilde artmıştır.

100 miligramlık tek bir subkutan enjeksiyon şeklinde verilen golimumabın üst kol, karın, kalça bölgelerinden gerçekleşen emilimlerinin birbirine yakın ve ortalama mutlak biyoyararlanımının %51 olduğu hesaplanmıştır. Golimumab, subkutan enjeksiyon sonrası dozla yaklaşık orantılı farmakokinetik sergilediğinden, 50 miligramlık veya 200 miligramlık golimumab dozunun biyoyararlanımının da buna yakın olması beklenmektedir.

Dağılım:

Tekli İV uygulamadan sonra dağılım hacmi 115 ± 19 ml/kg olarak saptanmıştır.

Eliminasyon:

Golimumabın sistemik klerensinin günde 6.9 ± 2.0 ml/kg olduğu hesaplanmıştır. Sağlıklı deneklerde yaklaşık 12 ± 3 gün olarak hesaplanan terminal eliminasyon yarı-ömrünün romatoid artrit, psoriyatik artrit, ankilozan spondilit ve ülseratif kolit hastalarında buna yakın değerlerde olduğu gözlenmiştir.

Romatoid artrit, psoriyatik artrit veya ankilozan spondilitli hastalara subkutan yolla 50 mg golimumab 4 haftada bir uygulandığında serum konsantrasyonları 12. haftada kararlı duruma ulaşmıştır. Dört haftada bir subkutan yolla 50 mg golimumab tedavisi ile birlikte MTX kullanıldığında ortalama (\pm standart sapma) kararlı durum vadi serum konsantrasyonu, MTX tedavisine rağmen aktif RA'sı devam eden RA hastalarında yaklaşık 0.6 ± 0.4 µg/ml, aktif psoriyatik artritli hastalarda yaklaşık 0.5 ± 0.4 µg/ml ve ankilozan spondilitli hastalarda yaklaşık 0.8 ± 0.4 µg/ml bulunmuştur.

Eş zamanlı olarak MTX kullanmayan romatoid artrit, psoriyatik artrit veya ankilozan spondilitli hastalarda golimumabın kararlı durum vadi konsantrasyonları MTX ile birlikte golimumab almayan hastalara kıyasla yaklaşık %30 daha düşük saptanmıştır. Altı aylık dönemde subkutan golimumab ile tedavi edilen sınırlı sayıda romatoid artritli hastalarda, eş zamanlı MTX kullanımı golimumabın belirgin klerensini yaklaşık %36 oranında azaltmıştır. Ancak popülasyon farmakokinetik analizi, eş zamanlı olarak NSAİİ'ler, oral kortikosteroidler veya sulfasalazin kullanımının golimumabın belirgin klerensini etkilemediğini göstermiştir.

Anti-golimumab antikoru gelişen hastalarda golimumabın vadi kararlı durum serum konsantrasyonları genel olarak düşüktür (bkz. Bölüm 5.1).

Golimumabın 200 mg ve 100 mg indüksiyon dozlarının sırasıyla 0. ve 2. haftalarda ve ardından golimumabın 50 mg veya 100 mg idame dozlarının 4 haftada bir ülseratif kolitli hastalara subkutan yolla uygulanmasından sonra, serum golimumab konsantrasyonları tedaviye başladıktan yaklaşık 14 hafta sonra kararlı duruma ulaşmıştır. İdame döneminde 4 haftada bir subkutan yolla 50 mg veya 100 mg golimumab tedavisi ortalama olarak sırasıyla yaklaşık 0.9 ± 0.5 µg/ml ve 1.8 ± 1.1 µg/ml serum vadi kararlı durum konsantrasyonu sağlamıştır.

Dört haftada bir subkutan yolla 50 mg veya 100 mg golimumab ile tedavi edilen ülseratif kolitli hastalarda, immünomodülatör ajanların eş zamanlı kullanımı golimumabın kararlı durum vadi düzeyleri üzerinde belirgin hiçbir etkiye yol açmamıştır.

Doğrusallık / Doğrusal Olmayan Durum:

Anti-golimumab antikoru gelişen hastalardaki vadi kararlı durum serum konsantrasyonları genellikle düşük bulunmuştur (bkz. Bölüm 5.1).

Romatoid artritli hastalarda tekli intravenöz golimumab dozunun ardından golimumab 0.1 - 10.0 mg/kg doz aralığında yaklaşık olarak dozla orantılı farmakokinetik sergilemiştir. Sağlıklı gönüllülere tek bir subkutan doz uygulandıktan sonra, 50 mg- 400 mg doz aralığında dozla orantılı farmakokinetik de gözlenmiştir.

Vücut ağırlığının farmakokinetik üzerindeki etkisi
Vücut ağırlığında artışla birlikte golimumabın belirgin klerensinde artma eğilimi saptanmıştır (bkz. Bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler geleneksel güvenlilik farmakolojisi, yinelenen doz toksisitesi ve üreme toksisitesi bakımından insanlar için spesifik bir tehlikenin söz konusu olmadığını göstermektedir.

Golimumab ile ne mutajenite ne hayvanlarda fertilitate ne de uzun süreli karsinojen etki çalışmaları yapılmıştır.

Farelerde, bu türdeki TNF-alfayı selektif olarak inhibe eden analog bir antikor kullanılarak yapılan bir çalışmada, gebe kalan farelerin sayısında azalma görülmüştür. Bu sonucun erkekler ve/veya dişiler üzerindeki bir etkiden kaynaklanıp kaynaklanmadığı bilinmemektedir. Aynı analog antikorların yine farelerde yapılan bir gelişme toksisitesi çalışmasında ve cynomolgus maymununda golimumab kullanılarak yapılan benzer bir çalışmada hiçbir maternal toksisite, embriyotoksisite veya teratojenite kanıtı görülmemiştir.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sorbitol (E420),
L-histidin,
L-histidin monohidroklorür monohidrat,
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su.

6.2 Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmalarının yapılmamış olması nedeniyle bu tıbbi ürün, diğer tıbbi ürünlerle karıştırılarak kullanılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2°C – 8°C) saklayınız.

Dondurmayınız.

Kullanıma hazır enjektörü ışıktan korumak amacıyla, dış kutusunun içinde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

SIMPONI; paslanmaz çelikten, sabitlenmiş bir iğne takılı olan, Tip I cam enjektör içerisindeki steril bir çözelti olarak kullanıma sunulmaktadır. Bu enjektör; “Smartject” adı verilen, tek-kullanımlık, kullanıma hazır bir kalemin içerisindedir. İğne muhafazası, lateks içeren kuru, doğal kauçuktan üretilmektedir (bkz. Bölüm 4.4). SIMPONI, 1 veya 3 tane kullanıma hazır kalem içeren ambalajlarda mevcuttur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

SIMPONI, SmartJect adı verilen kullanıma hazır bir kalem içerisindedir. Her SIMPONI ambalajında kalemin nasıl kullanılacağını tam olarak anlatan talimat vardır. Kullanıma hazır kalem buzdolabından çıkarıldıktan sonra SIMPONI enjeksiyonunu yapmadan önce 30 dakika beklenerek çözeltinin oda sıcaklığına ulaşması sağlanmalıdır. Kullanıma hazır kalem çalkalanmamalıdır.

Berrak, hafif opak, renksiz açık sarı renkte olan çözelti, beyaz renkte, ışığı geçiren bazı yarı saydam veya beyaz protein partikülleri içerebilir. Bu, protein içeren çözeltilerde alışılmış olan bir görünümdür.

Kullanıma hazır kalem içerisindeki SIMPONI'nin kullanıma hazırlanmasını ve kullanılmasını anlatan eksiksiz talimat, kullanma talimatında yer almaktadır.

Kullanılmamış ürünler yada atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd.Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13
Levent 34394 İstanbul
Tel: (0212) 336 10 00
Faks: (0212) 355 02 02

8. RUHSAT NUMARASI

132/58

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.12.2011
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ