# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu tıbbi ürün ek izlemeye tabidir. Bu üçgen, yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Advers reaksiyonların nasıl bildirileceğine dair Bölüm 4.8'e bakınız.

## 1. BEŞERİ TIBBI ÜRÜNÜN ADI

SIMPONI 50 mg/0,5 mL PEN SC enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem

Steril

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:**

Her 0,5 mL kullanıma hazır kalem 50 mg golimumab* içerir.

*Faregillerdeki bir hibridoma hücre sistemi tarafından rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen golimumab, bir insan immünoglobulin G1 kappa (IgG1κ) monoklonal antikorudur (mAb).

**Yardımcı maddeler:**

Her kullanıma hazır kalem, 50 mg doz başına 20,5 mg sorbitol (E420) içerir.

Her kullanıma hazır kalem, 50 mg doz başına 0,075 mg polisorbat 80 (E433) içerir.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti (enjeksiyon) içeren kullanıma hazır kalem (SmartJect)

Çözelti berrak ila hafif opak, renksiz ila açık sarı renktedir.

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Romatoid artrit (RA):

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 metotreksatla kombine olarak; radyografiyle ölçülen eklem hasarının ilerleme hızını yavaşlattığı ve fiziksel fonksiyonda düzelme sağladığı gösterilmiştir.

Jüvenil idiyopatik artrit

*Poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit (pJIA):*
SIMPONI, metotreksat ile önceki tedaviye yeterli düzeyde yanıt alınamamış, vücut ağırlığı en az 40 kg olan çocuklarda metotreksat ile kombine olarak poliartiküler jüvenil idiyopatik artritin tedavisinde endikedir.

Psoriatik artrit (PsA):
SIMPONI, tek başına veya metotreksatla kombine olarak; hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaç (DMARD) tedavisine yeterli yanıt alınamamış olan aktif ve progresif psoriatik artrit tedavisinde endikedir. SIMPONI'nin, hastalığın poliartiküler simetrik alt tipleri olan hastalarda radyografiyle ölçülen periferik eklem hasarının ilerleme hızını yavaşlattığı (bkz. Bölüm 5.1) ve fiziksel fonksiyonda düzelme sağladığı gösterilmiştir.

Aksiyal spondilartrit

*Ankilozan spondilit (AS):*
SIMPONI, konvansiyonel tedaviye yeterli yanıt vermemiş yetişkinlerde şiddetli, aktif ankilozan spondilit tedavisinde endikedir.

*Radyografik olarak AS kanıtı olmayan aksiyal spondilartrit (nr-Aksiyal SpA):*
SIMPONI manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile objektif inflamasyon bulguları olan yüksek C-reaktif proteinin (CRP) eşlik ettiği veya etmediği ancak radyolojik olarak AS kanıtı olmayan ve nonstreoid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) yetersiz yanıt veren veya bu ilaçlara intoleransı olan ciddi, aktif aksiyal spondilartritli yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.

Ülseratif kolit (ÜK):
SIMPONI kortikosteroidler ve 6-merkaptopürin (6-MP) veya azatioprin (AZA) gibi konvansiyonel 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, poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit, psoriatik artrit, ankilozan spondilit, radyografik olarak AS kanıtı olmayan aksiyal spondilartrit ve ülseratif kolitin tanı ve tedavisinde tecrübeli, yetkin doktorlar tarafından başlatılmalı ve onların gözetiminde uygulanmalıdır.

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

Romatoid artrit
SIMPONI 50 mg, her ay aynı tarihte olmak üzere ayda bir defa verilir.
SIMPONI, metotreksatla birlikte verilmelidir.

Psoriatik artrit, ankilozan spondilit veya radyografik olarak AS kanıtı olmayan aksiyal spondilartrit
SIMPONI 50 mg, her ay aynı tarihte olmak üzere ayda bir defa verilir.

Yukarıdaki tüm endikasyonlar için 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'dan fazla olan hastalar
Yukarıdaki tüm endikasyonlar için, romatoid artrit, psoriatik artrit, ankilozan spondilit veya radyografik olarak AS kanıtı olmayan aksiyal spondilartritli vücut ağırlığı 100 kg'dan fazla olan ve 3 ya da 4 dozdan sonra yeterli klinik yanıt elde edilemeyen hastalarda golimumab dozunun, 50 mg doz ile karşılaştırıldığında 100 mg dozunun belirli ciddi advers ilaç reaksiyonları riskini artırdığı göz önünde tutularak ayda bir defa 100 mg'a yükseltilmesi düşünülebilir (bkz Bölüm 4.8). 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 tedaviden (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 unutulan bu doz, hasta anımsar anımsamaz enjekte edilmelidir. Hastalara, unutulan dozu telafi etmek amacıyla çift doz enjekte etmeme talimatı verilmelidir.

Bir sonraki doz, aşağıdaki kılavuza göre verilmelidir:

- Dozun unutulduğu tarihten itibaren geçen süre 2 haftadan az ise hasta, unutulan bu dozu enjekte etmeli ve daha sonra orijinal tedavi planına uygun hareket etmelidir.
- Dozun unutulduğu tarihten itibaren geçen süre 2 haftadan fazla ise hasta, unutulan bu dozu 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 kapsamlı uygulama talimatı uyarınca tamamını enjekte etme talimatı verilmelidir. Birden fazla enjeksiyon gerekirse enjeksiyonlar vücudun farklı bölgelerine uygulanmalıdır. Her kullanıma hazır kalem, tek bir hastada tek kullanım içindir ve kullanıldıktan hemen sonra derhal atılmalıdır.

Uygulama talimatı için bkz. Bölüm 6.6.

**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 18 yaşından küçük hastalarda, pJIA dışındaki diğer endikasyonlarda etkililik ve güvenlilik verileri belirlenmemiştir.

*Poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit*

Vücut ağırlığı en az 40 kg olan çocuklara her ay aynı tarihte olmak üzere ayda bir kez SIMPONI 50 mg uygulanır.

Mevcut veriler klinik yanıta genellikle 12-14 hafta tedaviden sonra (3-4 dozdan sonra) ulaşıldığını göstermektedir. Bu zaman dilimi içerisinde terapötik fayda kanıtı elde edilemeyen hastalarda tedaviye devam edilmesi tekrar düşünülmelidir.

**Geriyatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri)**

Geriyatrik popülasyonda doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur. İlave bilgi için bkz. Bölüm 4.4.

## 4.3 Kontrendikasyonlar

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

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

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

## 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

**65 yaş üstü hastalarda ölümle sonuçlanabilecek ciddi enfeksiyon riski 65 yaş altındakilere göre daha yüksektir.**

İzlenebilirlik

Biyolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

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 bir enfeksiyonu olan hastalara verilmemelidir. Kronik bir enfeksiyonu olan ya da yineleyen enfeksiyon anamnezi veren hastalarda SIMPONI dikkatle kullanılmalıdır. Hastalar, enfeksiyonla ilgili potansiyel risk faktörleri ve bunlardan sakınmaları konusunda uygun şekilde bilgilendirilmelidir.

TNF-blokerleri kullanan hastalar ciddi enfeksiyonlara karşı daha duyarlıdır.
SIMPONI alan hastalarda ölümleri de içeren bakteri (sepsis ve pnömoni dahil), mikobakteri (tüberküloz dahil) ve invazif mantar enfeksiyonları ile fırsatçı enfeksiyonlar bildirilmiştir. Bu ciddi enfeksiyonlardan bazıları aynı zamanda, arka plandaki hastalığa ilave olarak enfeksiyonlara zemin hazırlayan immunosupresif tedavi de alan 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 uygulaması durdurulmalı ve bu enfeksiyon kontrol altına alınıncaya kadar uygun antimikrobiyal veya antifungal tedaviye başlanmalıdır.

Histoplazmoz, koksidioidomikoz veya blastomikoz gibi invazif mantar enfeksiyonlarının endemik olduğu bölgelerde yaşamış ya da bu bölgelere yolculuk yapmış hastalarda SIMPONI tedavisine başlanmadan önce, bu tedavinin faydaları ve riskleri dikkatle değerlendirilmelidir. SIMPONI ile tedavi edilen riskli hastalarda, eğer ciddi bir sistemik hastalık gelişirse bir invaziv fungal enfeksiyon akla gelmelidir. Bu hastalarda uygun olduğunda; tanı ve ampirik antifungal tedavi uygulanmasına, invaziv fungal enfeksiyonu olan hastaların tedavisinde uzmanlığı olan bir hekim görüşü alınarak karar verilmelidir.

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 öyküsü veya tüberkülozla olası temas ve önceki ve/veya güncel immunosupresif tedavi dahil ayrıntılı bir tıbbi anamnez alınmasını içermelidir. Tüm hastalarda aktif tarama testleri (yani tüberkülin deri veya kan testi ve göğüs radyografileri) gerçekleştirilmelidir (yerel önerilere uyulması gerekebilir). Bu testlerin yapıldığının kaydedilmesi önerilir. Doktorlara, özellikle ağır hasta veya bağışıklık sorunları olan hastalarda olmak üzere yalancı negatif tüberkülin deri 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 dikkatli değerlendirilmelidir.

İnaktif (‘latent’) tüberküloz tanısı konulursa, SIMPONI tedavisine başlanmadan önce ve yerel öneriler doğrultusunda 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’ye başlanmadan önce anti-tüberküloz tedavi kullanımı, latent veya aktif tüberküloz anamnezi veren ancak yeterli bir tedavi kürünün uygulandığı doğrulanamayan hastalarda da düşünülmelidir.

Latent tüberküloz tedavisi sırasında ve sonrasında SIMPONI ile tedavi edilen hastalarda aktif tüberküloz vakaları görülmüştür. Latent tüberküloz testi negatif sonuç veren hastalar, latent tüberküloz için tedavi almakta olan hastalar veya daha önce tüberküloz enfeksiyonu

için tedavi görmüş hastalar dahil olmak üzere, SIMPONI alan hastalar aktif tüberkülozun semptom ve bulguları yönünden yakından takip edilmelidir.

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

Hepatit B virüsü reaktivasyonu

Virüsün kronik taşıyıcısı (yani yüzey antijeni pozitif) olan hastalarda SIMPONI dahil, bir TNF-antagonisti kullanılması sırasında hepatit B reaktivasyonu geliştiği bildirilmiştir. Bazı vakalar ölümle sonuçlanmıştır.

SIMPONI tedavisine başlanmadan önce hastalar HBV enfeksiyonu yönünden test edilmelidir. HBV enfeksiyon testi pozitif sonuç veren hastalarda, hepatit B tedavisinde uzman olan bir hekime danışılması önerilir.

SIMPONI tedavisine ihtiyaç duyan HBV taşıyıcıları, tedavi süresince ve ayrıca tedavi bittikten sonra aylar boyunca, aktif HBV enfeksiyonuna ait belirtiler ve semptomlar açısından yakından izlenmelidir. HBV taşıyıcısı olan hastaların HBV reaktivasyonunu önlemek için TNF-antagonist tedavisiyle birlikte anti-viral ilaçlarla tedavi edilmesine dair yeterli veri yoktur. HBV reaktivasyonu gelişen hastalarda SIMPONI verilmesi durdurulmalı ve uygun destek tedavisiyle birlikte etkili anti-viral tedavi uygulanmalıdır.

Maligniteler ve lenfoproliferatif hastalıklar

TNF-blokeri tedavisinin, malignitelerin gelişmesindeki potansiyel rolü bilinmemektedir. Bir TNF-antagonistiyle tedavi edilen hastalarda lenfomalar, lösemiler veya diğer malignitelerin muhtemel gelişme riski, bugünkü bilgilerimizle dışlanamamaktadır. Malignite öyküsü olan hastalarda TNF-blokeri tedavisi veya malignite gelişen hastalarda tedaviye devam edilmesi düşünülürken dikkatli olmak gerekir.

*Pediyatrik malignite*

Pazarlama sonrası dönemde, TNF-bloker ajanlarla tedavi edilen (tedaviye ≤18 yaşında başlanmıştır) çocuklar, ergenler ve 22 yaşına kadar olan genç erişkinlerde bazıları ölümle

sonuçlanan maligniteler bildirilmiştir. Bu hastaların yaklaşık yarısında malignite olarak lenfomalar gelişmiş, diğerlerinde ise seyrek görülen ve genellikle immunosupresyona eşlik edenler de dahil olmak üzere çeşitli ve farklı maligniteler geliştiği bildirilmiştir. TNF-blokerleriyle tedavi edilen çocuklarda ve ergenlerde malignite gelişme riski dışlanamaz.

*Lenfoma ve lösemi*

SIMPONI dahil bütün TNF-blokerleriyle yapılan klinik çalışmaların kontrollü bölümlerinde; anti-TNF tedavisi alan hastalarda 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, psoriatik artrit ve ankilozan spondilit hastalarındaki lenfoma insidansı, toplum genelinde beklenenden daha yüksek bulunmuştur. SIMPONI ile tedavi edilen hastalarda lösemi vakaları bildirilmiştir. Uzun süredir devam eden, ileri derecede aktif, enflamatuvar hastalığı olan romatoid artritli hastalarda altta yatan lenfoma ve lösemi gelişme riski daha yüksektir ve bu, risk tahminini karmaşık hale getirir.

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, enflamatuvar barsak hastalığı için eş zamanlı olarak azatioprin (AZA) veya 6-merkaptopürin (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 dışlanamaz.

*Lenfoma dışındaki diğer maligniteler*

Romatoid artrit, psoriatik artrit, ankilozan spondilit ve ülseratif kolit hastalarındaki Faz IIb ve Faz III SIMPONI çalışmalarının kontrollü bölümlerinde, lenfoma dışındaki diğer malignitelerin (melanom 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 karsinomu gelişimi açısından artmış risk taşıyan tüm

ülseratif kolitli hastalar (örneğin, uzun zamandır devam eden ülseratif kolit veya primer sklerozan kolanjiti olan 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 şiddetli, persistan astım hastalarında kullanılmasını değerlendiren, eksplorasyon amaçlı bir klinik çalışmada, SIMPONI ile tedavi edilen hastalarda kontrol hastalarına göre daha fazla malignite bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu bulgunun anlamlılığı bilinmemektedir.

Başka bir anti-TNF ajan olan infliksimabın, orta ila şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda kullanıldığı eksplorasyon amaçlı bir klinik çalışmada; infliksimabla tedavi edilen hastalarda kontrol hastalarına göre çoğu akciğerlerde veya baş ve boyunda olmak üzere daha fazla malignite bildirilmiştir. Bu hastaların tümünde aşırı sigara kullanma öyküsü mevcuttur. KOAH hastalarında ve ayrıca aşırı sigara kullanımı nedeniyle malignite riski artmış olan hastalarda herhangi bir TNF-antagonisti kullanılırken dikkatli olmak gerekir.

*Cilt kanserleri*

SIMPONI dahil TNF-bloker ajanlarla tedavi edilen hastalarda melanom ve 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

SIMPONI dahil TNF blokerleriyle konjestif kalp yetmezliğinde (KKY) kötüleşme ve yeni başlayan KKY vakaları rapor edilmiştir. Bazı vakalar ölümle sonuçlanmıştır. Başka bir TNF-antagonistinin kullanıldığı klinik bir çalışmada, konjestif kalp yetmezliğinin ağırlaştığı ve KKY'ye bağlı mortalitenin yükseldiği gözlenmiştir. SIMPONI, konjestif kalp yetmezliği hastalarında incelenmemiştir. SIMPONI, hafif (NYHA sınıf I/II) kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Hastalar yakından izlenmeli ve yeni kalp yetmezliği semptomları gelişen veya mevcut semptomları kötüleşen hastalarda SIMPONI kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Nörolojik olaylar

SIMPONI dahil TNF-bloker ajanların kullanılması, multipl skleroz ve periferik demiyelinizan bozukluklar dahil olmak üzere merkezi sinir sisteminin demiyelinizan bozukluklarının yeni başlayan veya kötüleşen klinik semptomları ve/veya radyografik kanıtları ile ilişkilendirilmiştir. Demiyelinizan hastalıkları daha önceden de mevcut olan veya yakın tarihte başlayan hastalarda SIMPONI tedavisine başlanmadan önce, anti-TNF tedavisinin faydaları ve riskleri dikkatle değerlendirilmelidir. Bu bozukluklar gelişirse SIMPONI'nin kesilmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Cerrahi

SIMPONI tedavisinin artroplasti dahil cerrahi girişimler geçiren hastalardaki güvenliliği konusundaki tecrübeler sınırlıdır. Cerrahi bir girişim planlanırken, SIMPONI'nin yarılanma ömrünün uzun olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. SIMPONI tedavisi altındayken cerrahi girişime ihtiyaç duyan hastalar, enfeksiyonlar açısından yakından izlenmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

İmmunosupresyon

Tümör nekroz faktörünün (TNF) enflamasyona aracılık yapması ve hücresel bağışıklık yanıtlarını değiştirmesi nedeniyle, SIMPONI dahil TNF-bloker ajanların enfeksiyonlar ve maligniteye karşı konak savunmalarını etkiliyor olma olasılığı vardır.

Otoimmün süreçler

Anti-TNF tedavisine bağlı olarak gelişen TNF-α eksikliği, bir otoimmün sürecin başlamasına neden olabilir. Bir hastada SIMPONI tedavisinden sonra lupus-benzeri bir sendromu düşündüren semptomlar gelişirse ve hastada çift zincirli DNA'ya özgü antikor pozitifliği mevcutsa SIMPONI tedavisi kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Hematolojik reaksiyonlar

SIMPONI dahil TNF-blokerleri kullanan hastalarda pansitopeni, lökopeni, nötropeni, agranülositoz, aplastik anemi ve trombositopeni geliştiğini gösteren raporlar vardır. Tüm hastalara kan diskrazilerini akla getiren inatçı ateş, morluklar, kanama, cilt renginde solukluk gibi işaretler ve semptomlar gelişmesi durumunda derhal bir hekime başvurmaları

söylenmelidir. Önemli hematolojik anormalliklerin varlığı doğrulanan hastalarda, SIMPONI tedavisine devam edilmemesi düşünülmelidir.

TNF-antagonistleri ve anakinranın birlikte uygulanması

Anakinranın diğer bir TNF-bloker ajan olan etanersept ile birlikte kullanıldığı klinik çalışmalarda ciddi enfeksiyonlar ve nötropeni görülmüş, ilave klinik fayda elde edilememiştir. Bu kombinasyon tedavisiyle görülen advers olayların doğası gereği, anakinra ile diğer TNF-blokerlerinin kombine kullanılması sırasında da benzer toksisitelerle karşılaşılabilir. Bu nedenle SIMPONI ve anakinra kombinasyonu önerilmemektedir.

TNF-antagonistleri ve abataseptin birlikte uygulanması

Klinik çalışmalarda TNF-antagonistleri ile abataseptin birlikte verilmesi, TNF-antagonistlerinin yalnız başına verilmesiyle karşılaştırıldığında ciddi enfeksiyonlar da dahil olmak üzere enfeksiyon riskinde artışla ilişkilendirilmiş ve klinik faydada artış olmamıştır. Bu nedenle 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 ve diğer potansiyel farmakolojik etkileşimler nedeniyle önerilmez.

Biyolojik DMARD'lar arasında geçiş yapılması

Bir biyolojik tedaviden başka bir biyolojik tedaviye geçiş yapılırken dikkatli olunmalı ve hastalar izlenmeye devam edilmelidir çünkü biyolojik aktivitelerin örtüşmesi enfeksiyon dahil advers olayların riskini daha da arttırabilir.

Aşılar/tedavi amaçlı kullanılan enfeksiyon ajanları

SIMPONI tedavisi altında olan hastalara canlı aşılar dışındaki aşılar eş zamanlı olarak uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.6). Anti-TNF tedavisi alan hastalarda, canlı aşılarla aşılamaya verilen yanıt veya canlı aşılardan sekonder enfeksiyon bulaşmasına dair veriler sınırlıdır. Canlı aşıların kullanımı yaygın enfeksiyonlar dahil klinik enfeksiyonlara yol açabilir.

Canlı zayıflatılmış bakteriler gibi terapötik enfeksiyon ajanlarının diğer kullanımları (örn., kanser tedavisi için mesane içine BCG aşısının uygulanması) yaygın enfeksiyonlar dahil klinik enfeksiyonlara neden olabilir. Terapötik enfeksiyon ajanlarının SIMPONI ile eş zamanlı verilmesi önerilmemektedir.

Alerjik reaksiyonlar

Pazarlama sonrası dönemde, SIMPONI uygulamasının ardından ciddi sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonları (anaflaktik reaksiyon dahil) bildirilmiştir. Bu reaksiyonlardan bazıları SIMPONI'nin ilk kez uygulanmasından sonra ortaya çıkmıştır. Anafilaktik reaksiyon veya diğer ciddi alerjik reaksiyonlar gelişirse SIMPONI uygulaması derhal durdurulmalı ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

*Lateks duyarlılığı*

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

Özel popülasyonlar

*Yaşlılar (65 yaş ve üzeri)*

Romatoid artrit, psoriatik artrit, ankilozan spondilit ve ülseratif kolit hastalarındaki Faz III çalışmalarda SIMPONI alan 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 enfeksiyonların gelişmesine özellikle dikkat etmek gerekir. Radyografik olarak AS kanıtı olmayan aksiyal spondilartrit çalışmasında 45 yaş ve üzeri hiçbir hasta yer almamıştır.

*Böbrek ve karaciğer yetmezliği*

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

*Pediyatrik hastalar*

Aşılamalar

Eğer mümkünse pediyatrik hastalarda tüm aşılamaların SIMPONI tedavisine başlanmadan önce güncel aşılama kılavuzlarına uygun şekilde tamamlanması önerilir (bkz. Aşılar/tedavi amaçlı kullanılan enfeksiyon ajanları).

*Bilinen etkileri olan yardımcı maddeler*

Sorbitol

SIMPONI sorbitol (E420) içerir. Nadir kalıtımsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların, sorbitol (veya fruktoz) içeren eş zamanlı olarak uygulanan ürünlerin ve sorbitolün (veya fruktozun) diyetle alımının etkisi dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 2).

Polisorbat 80

SIMPONI, her kullanıma hazır kalemde 0,075 mg polisorbat 80 (E433) içerir. Polisorbatlar alerjik reaksiyonlara neden olabilir (bkz. Bölüm 2).

Potansiyel medikasyon hataları

SIMPONI'nin subkutan uygulama için 50 mg ve 100 mg'lık formları mevcuttur. Pozolojide yer alan endikasyona göre doğru dozu uygulamak için doğru formu uygulamak önemlidir (bkz. Bölüm 4.2). Hastalarda yetersiz doz ya da doz aşımı olmadığından emin olmak için doğru formun sağlanmasında dikkatli olunmalıdır.

## 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 abatasept dahil) ile SIMPONI'nin kombine edilmesi önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Canlı aşılar/tedavi amaçlı kullanılan enfeksiyon ajanları

Canlı aşılar SIMPONI ile eş zamanlı verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

Terapötik enfeksiyon ajanları SIMPONI ile eş zamanlı verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Metotreksat

Metotreksatın romatoid artrit, psoriatik artrit veya ankilozan spondilit hastalarına SIMPONI ile birlikte verilmesi, SIMPONI'nin bir sonraki doz öncesi (vadi) kararlı durum konsantrasyonlarının daha yüksek olmasına yol açmaktaysa da, bu veriler SIMPONI ya da metotreksat dozunun ayarlanması gerektiğini göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

## 4.6 Gebelik ve laktasyon

**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi B'dir.

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar gebeliği önlemek için yeterli kontraseptif yöntemleri kullanmalı ve bu yöntemleri kullanmaya en son golimumab enjeksiyonundan sonra en az 6 ay daha devam etmelidir.

**Gebelik dönemi**

İlk trimesterinde golimumaba maruz kalan 220 gebe dahil olmak üzere sonuçları bilinen canlı doğum ile sonuçlanan yaklaşık 400 gebelik prospektif olarak çalışılmıştır. Kuzey Avrupa'dan 131 gebelik (ve 134 bebek) popülasyona dayalı bir çalışmada, çalışmanın genel popülasyonundaki %4,6 ile karşılaştırıldığında biyolojik olmayan sistemik tedavi için 599/10.823 (%5,5) olayına karşılık rahim içinde SIMPONI maruziyetini takiben 6/134 (%4,5) majör konjenital anomali vakası olmuştur. Karıştırıcıya göre ayarlanmış olasılık oranları sırasıyla SIMPONI'ye karşı biyolojik olmayan sistemik tedavi için OR 0,79 (%95 CI 0,35-1,81) ve genel popülasyona karşı SIMPONI için OR 0,95'dir (%95 CI 0,42-2,16).

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 (bkz. Bölüm 5.3). Mevcut klinik deneyim limitlidir. Golimumab, sadece kesinlikle gerekliyse gebelik süresince kullanılmalıdır.

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 aşıların 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 alındıktan sonra sistemik olarak 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 emzirmemelidir.

**Üreme yeteneği/Fertilite**

Golimumab ile hayvanlarda fertilite çalışmaları yürütülmemiştir. Fare kökenli TNF-α'nın fonksiyonel aktivitesini seçici olarak inhibe eden bir analog antikor kullanılarak farelerde yapılan bir fertilite çalışması, fertilite üzerinde önemli etkiler göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

## 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SIMPONI'nin araç veya makine kullanma yeteneğini üzerinde hafif bir etkisi olabilir. SIMPONI uygulandıktan sonra baş dönmesi oluşabilir (bkz. Bölüm 4.8).

## 4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Romatoid artrit, psoriatik artrit, ankilozan spondilit, ülseratif kolit ve radyografik olarak AS kanıtı olmayan aksiyal spondilartritin incelendiği pivot çalışmaların kontrollü döneminde, en yaygın istenmeyen ilaç reaksiyonu golimumab ile tedavi edilen hastaların %12,6'sında ve kontrol hastalarının %11'inde 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, HBV reaktivasyonu, konjestif kalp yetmezliği, otoimmün süreçler (lupus-benzeri sendrom), hematolojik reaksiyonlar, şiddetli sistemik

hipersensitivite (anaflaktik reaksiyonu içeren), vaskülit, lenfoma ve lösemiyi içermiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Advers reaksiyonların listesi

Golimumab ile yürütülen klinik çalışmalarda gözlenen ve tüm dünyada pazarlama sonrası kullanım sırasında rapor edilen istenmeyen ilaç reaksiyonları, aşağıda listelenmektedir. Belirtilen sistem organ sınıflarındaki advers ilaç reaksiyonları sıklık bakımından aşağıda sınıflanan şekilde listelenmiştir: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100, <1/10); Yaygın olmayan (≥1/1.000, <1/100); seyrek (≥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)
- Alt solunum yolu enfeksiyonu (örneğin pnömoni)
- Viral enfeksiyonlar (örneğin influenza ve herpes)
- Bronşit
- Sinüzit
- Yüzeysel mantar enfeksiyonları
- Apse

Yaygın olmayan:
- Septik şok dahil sepsis
- Piyelonefrit

Seyrek:
- Tüberküloz
- Fırsatçı enfeksiyonlar (örneğin invazif mantar enfeksiyonları [histoplazmoz, koksidioidomikoz, pnömosistoz], bakteri enfeksiyonları, atipik mikobakteri enfeksiyonları ve protozoa enfeksiyonları)
- Hepatit B reaktivasyonu
- Bakteriyel artrit
- Enfektif bursit

**İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (kist ve polipler de dahil olmak üzere)**
Yaygın olmayan:
- Neoplazmlar (örneğin deri kanseri, skuamöz hücreli karsinom ve melanositik nevüs)

Seyrek:
- Lenfoma
- Lösemi
- Melanom
- Merkel hücreli karsinom

Bilinmiyor:
- Hepatosplenik T hücreli lenfoma*
- Kaposi sarkomu

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**
Yaygın:
- Lökopeni (nötropeniyi içeren)
- Anemi

Yaygın olmayan:
- Trombositopeni
- Pansitopeni

Seyrek:
- Aplastik anemi
- Agranülositoz

**Bağışıklık sistemi hastalıkları**
Yaygın:
- Alerjik reaksiyonlar (bronkospazm, aşırı duyarlılık, ürtiker)
- Otoantikor pozitifliği

Seyrek:
- Ciddi sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonları (anaflaktik reaksiyon dahil)
- Vaskülit (sistemik)
- Sarkoidoz

**Endokrin hastalıklar**
Yaygın olmayan:
- Tiroid bozuklukları (örneğin hipotiroidizm, hipertiroidizm ve guatr)

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**
Yaygın olmayan:
- Kan glukozunun yükselmesi
- Lipidlerin artması

**Psikiyatrik hastalıklar**
Yaygın:
- Depresyon
- Uykusuzluk

**Sinir sistemi hastalıkları**
Yaygın:
- Baş dönmesi
- Baş ağrısı
- Parestezi

Yaygın olmayan:
- Denge bozuklukları

Seyrek:
- Demiyelinizan bozukluklar (merkezi ve periferik)
- Tat duyumunda değişiklik

**Göz hastalıkları**
Yaygın olmayan:
- Görme bozuklukları (örneğin bulanık görme, görme keskinliğinin azalması)
- Konjonktivit
- Göz alerjisi (örneğin kaşıntı ve iritasyon)

**Kardiyak hastalıklar**
Yaygın olmayan:
- Aritmi
- İskemik koroner arter bozuklukları

Seyrek:
- Konjestif kalp yetmezliği (yeni başlayan veya kötüleşen)

**Vasküler hastalıklar**
Yaygın:
- Hipertansiyon

Yaygın olmayan:
- Tromboz (örneğin derin ven trombozu ve aort trombozu)
- Yüzde ve vücudun diğer bölgelerinde kızarma

Seyrek:
- Raynaud fenomeni

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**
Yaygın:
- Astım ve ilişkili semptomlar (örneğin hırıltılı solunum ve bronşlarda hiperreaktivite)

Yaygın olmayan:
- İnterstisyel akciğer hastalığı

**Gastrointestinal hastalıklar**
Yaygın:
- Dispepsi
- Gastrointestinal ve abdominal ağrı
- Bulantı
- Gastrointestinal enflamatuvar bozukluk (örn., gastrit ve kolit)
- Stomatit

Yaygın olmayan:
- Kabızlık
- Gastroözofageal reflü hastalığı

**Hepatobiliyer hastalıklar**
Yaygın:
- Alanin aminotransferaz artışı
- Aspartat aminotransferaz artışı

Yaygın olmayan:
- Kolelitiyaz
- Karaciğer bozuklukları

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**
Yaygın:
- Kaşıntı
- Deri döküntüsü
- Alopesi
- Dermatit

Yaygın olmayan:
- Büllöz deri reaksiyonları
- Psoriazis (yeni başlayan veya daha önceki mevcut palmar/plantar ve püstüler psoriazisinn kötüleşmesi)
- Ürtiker

Seyrek:

- Likenoid reaksiyonlar
- Deri soyulması
- Vaskülit (kütanöz)

Bilinmiyor:
- Dermatomiyozit semptomlarının kötüleşmesi

**Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**
Seyrek:
- Lupus-benzeri sendrom

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**
Seyrek:
- Mesane bozuklukları
- Böbrek bozuklukları

**Üreme sistemi ve meme 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, morarma, kaşıntı, tahriş ve parestezi)
- Göğüste rahatsızlık hissi

Seyrek:
- İyileşme bozukluğu

**Yaralanma, zehirlenme ve prosedürden kaynaklanan komplikasyonlar**
Yaygın:
- Kemik kırıkları

* Diğer TNF-bloker ajanlarla gözlenmiştir.

Bu bölüm boyunca, medyan takip süresi (yaklaşık 4 yıl) tüm golimumab kullanımı için genel olarak verilmiştir. Golimumab kullanımının doz ile tanımlandığı durumlarda, hastalarda dozlar arasında geçiş yapılmış olabileceğinden dolayı (50 mg doz için yaklaşık 2 yıl, 100 mg doz için yaklaşık 3 yıl) medyan takip süresi değişmektedir.

Seçilmiş istenmeyen ilaç reaksiyonlarının tarifi

*Enfeksiyonlar*

Pivot çalışmaların kontrollü döneminde en yaygın istenmeyen reaksiyon, golimumab ile tedavi edilen hastaların %12,6'sında (100 hasta yılı başına insidans: 60,8; %95 GA: 55, 67,1) ve kontrol hastalarının %11'inde (100 hasta yılı başına insidans: 54,5: %95 GA: 46,1, 64) bildirilen üst solunum yolu enfeksiyonu olmuştur. Medyan takip süresi yaklaşık 4 yıl olan çalışmaların kontrollü ve kontrolsüz bölümlerinde, üst solunum yolu enfeksiyonlarının 100 hasta yılı başına insidansı golimumab ile tedavi edilen hastalarda 34,9 olay olmuştur (%95 GA: 33,8, 36).

Pivot çalışmaların kontrollü döneminde, enfeksiyonlar golimumab ile tedavi edilen hastaların %23'ünde (100 hasta yılı başına insidans: 132; %95 güven aralığı: 123,3, 141,1) ve kontrol hastalarının %20,2'sinde (100 hasta yılı başına insidans 122,3; %95 GA: 109,5, 136,2) gözlenmiştir. Medyan takip süresi yaklaşık 4 yıl olan çalışmaların kontrollü ve kontrolsüz bölümlerinde, golimumab ile tedavi edilen hastalarda enfeksiyonların 100 hasta yılı başına insidansı 81,1 olay olmuştur (%95 GA: 79,5, 82,8).

Romatoid artrit, psoriatik artrit, ankilozan spondilit ve radyografik olarak AS kanıtı olmayan aksiyal spondilartrit çalışmalarının kontrollü döneminde ciddi enfeksiyonlar; golimumabla tedavi edilen hastaların %1,2'sinde ve kontrol ile tedavi edilen hastaların %1,2'sinde gözlenmiştir. Romatoid artrit, psoriatik artrit, ankilozan spondilit ve radyografik olarak AS kanıtı olmayan aksiyal spondilartrit çalışmalarının kontrollü döneminde, 100 hasta takip yılı başına ciddi enfeksiyonların insidansı golimumab 100 mg grubunda 7,3 (%95 GA: 4,6, 11,1), golimumab 50 mg grubunda 2,9 (%95 GA: 1,2, 6) ve plasebo grubunda 3,6 (%95 GA: 1,5, 7) olmuştur. Golimumab indüksiyonu yapılan ülseratif kolit çalışmalarının kontrollü döneminde ciddi enfeksiyonlar golimumab 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 ölümle sonuçlanmıştır. Medyan takip süresi 3 yıla kadar olan pivot çalışmaların kontrollü ve kontrolsüz bölümlerinde, 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 4,1 (%95 GA: 3,6, 4,5) ve golimumab 50 mg alan hastalarda 2,5 (%95 GA: 2, 3,1) olmuştur.

*Maligniteler*

*Lenfoma*

Pivot çalışmalarda golimumab ile tedavi edilen hastalarda lenfoma insidansı, genel popülasyonda beklenenden daha yüksek olmuştur.

Medyan takip süresi 3 yıla kadar olan bu çalışmaların kontrollü ve kontrolsüz bölümlerinde, golimumab 100 mg alan hastalarda golimumab 50 mg alan hastalara kıyasla daha yüksek lenfoma insidansı gözlenmiştir. Lenfoma tanısı 11 hastada konmuştur (golimumab 50 mg tedavi gruplarında 1 hasta ve golimumab 100 mg tedavi gruplarında 10 hasta); 100 hasta takip yılı başına lenfoma insidansı (%95 GA) golimumab 50 mg ve 100 mg için sırasıyla 0,03 olay (0, 0,15) ve 0,13 olay (0,06, 0,24) iken plasebo için 0 olmuştur (0, 0,57). Lenfomaların büyük kısmı, daha önceden anti-TNF ajanlar almış, hastalık süresi daha uzun ve hastalığı daha refrakter (yanıtsız) olan hastaları dahil eden GO-AFTER klinik çalışmasında görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

*Lenfoma dışındaki diğer maligniteler*

Pivot çalışmaların kontrollü dönemlerinde ve yaklaşık 4 yıllık takip döneminin sonuna kadar, lenfoma dışında kalan diğer malignitelerin insidansının (melanom dışı deri kanseri hariç), golimumab ve kontrol gruplarında benzer olduğu görülmüştür. Yaklaşık 4 yıllık takip döneminin sonuna kadar, lenfoma dışındaki malignitelerin insidansı (melanom dışı deri kanseri hariç) genel popülasyon ile benzer bulunmuştur.

Medyan takip süresi 3 yıla kadar olan pivot çalışmaların kontrollü ve kontrolsüz bölümlerinde plasebo ile tedavi edilen 5, golimumab 50 mg ile tedavi edilen 10 ve golimumab 100 mg ile tedavi edilen 31 hastaya melanom dışı deri kanseri tanısı konmuş ve söz konusu kanserlerin 100 hasta takip yılı başına insidansı (%95 GA) kombine golimumab kullananlarda 0,36 (0,26, 0,49) plasebo verilenlerde ise 0,87 (0,28, 2,04) olarak hesaplanmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Medyan takip süresi 3 yıla kadar olan pivot çalışmaların kontrollü ve kontrolsüz dönemlerinde, plasebo ile tedavi edilen 5, golimumab 50 mg ile tedavi edilen 21 ve

golimumab 100 mg ile tedavi edilen 34 gönüllüye melanom, melanom dışı deri kanseri ve lenfoma haricinde malignite tanısı konmuş ve söz konusu kanserlerin 100 hasta takip yılı başına insidansı (%95 GA) kombine golimumab kullananlarda 0,48 (0,36, 0,62) plasebo verilenlerde ise 0,87 (0,28, 2,04) olarak hesaplanmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

*Astımlı hastalardaki klinik çalışmalarda bildirilen vakalar*

Eksplorasyon amaçlı bir klinik çalışmada şiddetli, inatçı astım hastalarına başlangıçta (0. hafta), belirlenen tedavi dozunun %150'sine eşit bir golimumab yükleme dozu subkutan olarak verilmiş ve daha sonra da tedaviye 52. haftanın sonuna kadar 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. 1 hastada lenfoma, 2 hastada melanom dışı deri kanseri ve 5 hastada diğer maligniteler bildirilmiştir. Herhangi bir kanser tipinin spesifik olarak kümelendiği gözlenmemiştir.

Bu çalışmanın plasebo-kontrollü bölümünde tüm malignitelerin golimumab kullanan hastalardaki 100 hasta-yılı başına insidansı (%95 GA) 3,19 (1,38, 6,28) olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada, golimumabla tedavi edilen hastalarda 100 hasta takip yılı başına hesaplanan insidansın (%95 GA) lenfoma için 0,4 (0,01, 2,2), melanom dışı deri kanseri için 0,79 (0,1, 2,86) ve diğer maligniteler için 1,99 (0,64, 4,63) olduğu hesaplanmıştır. Plasebo grubunda bu maligniteler için 100 hasta takip yılı başına hesaplanan insidans (%95 güven aralığı), 0 (0, 2,94) olarak bulunmuştur. Söz konusu bulgunun klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

*Nörolojik olaylar*

Medyan takip süresi 3 yıla kadar 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 yükselmeler*

Pivot romatoid artrit ve psoriatik artrit çalışmalarının kontrollü döneminde, ALT düzeylerinde hafif (normalin üst sınırının (NÜS) >1 - <3 katı) yükselmeler, romatoid artrit ve psoriatik artrit çalışmalarında golimumab kullanan hastalarla kontrol hastalarında birbirlerine yakın oranlarda (hastaların %22,1-%27,4'ünde) görülmüştür; ankilozan

spondilit ve radyografik olarak AS kanıtı olmayan aksiyal spondilartrit çalışmasında golimumabla tedavi edilen hastalarda (%26,9) hafif ALT yükselmeleriyle kontrol hastalarındakinden daha yüksek oranlarda (%10,6) karşılaşılmıştır. Medyan takip süresi yaklaşık 5 yıl olan pivot romatoid artrit ve psoriatik artrit çalışmalarının kontrollü ve kontrolsüz dönemlerinde, hafif ALT yükselmelerinin insidansının romatoid artrit ve psoriatik artrit çalışmalarında golimumab ile tedavi edilen hastalarda ve kontrol hastalarında birbirine yakın olduğu gözlenmiştir. Golimumab indüksiyonlu pivot ülseratif kolit çalışmalarının kontrollü döneminde ALT'de hafif yükselmeler (> 1 ve < 3 x NÜS) golimumab ile tedavi edilen hastalarda ve kontrol hastalarında benzer oranlarda gözlenmiştir (sırasıyla %8 ve %6,9). Medyan takip süresi yaklaşık 2 yıl olan pivot ülseratif kolit çalışmalarının kontrollü ve kontrolsüz dönemlerinde hafif ALT yükselmelerinin insidansı ülseratif kolit çalışmasının idame bölümünde golimumab alan hastalarda %24,7 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 ve %0,4 - %0,9) gözlenmiştir. Psoriatik artrit popülasyonunda böyle bir eğilim gözlenmemiştir. Medyan takip süresi 5 yıl olan pivot romatoid artrit, psoriatik artrit ve ankilozan spondilit çalışmalarının kontrollü ve kontrolsüz dönemlerinde, NÜS'ten 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. Radyografik olarak AS kanıtı olmayan aksiyal spondiloartrit çalışmasının kontrollü ve kontrolsüz dönemlerinde hiçbir vaka bildirilmemiştir (1 yıla kadar). Golimumab indüksiyonlu pivot ülseratif kolit çalışmalarının kontrollü dönemlerinde ALT'de ≥ 5 x NÜS yükselmeler golimumab ile tedavi edilen hastalarda ve kontrol hastalarında benzer oranlarda gözlenmiştir (sırasıyla %0,3 ve %1). Medyan takip süresi yaklaşık 2 yıl olan pivot ülseratif kolit çalışmalarının kontrollü ve kontrolsüz dönemlerinde ALT'de ≥ 5 x NÜS yükselmelerin insidansı ülseratif kolit çalışmasının idame bölümünde golimumab alan hastalarda %0,8 olmuştur.

Romatoid artrit, psoriatik artrit, ankilozan spondilit ve radyografik olarak AS kanıtı olmayan aksiyal spondilartrit pivot çalışmalarında golimumab ile tedavi edilen ve karaciğer anormallikleri daha önceden de mevcut olan ve başka tıbbi ürünler de alan bir hastada (bir RA çalışmasında), sarılık eşliğinde enfeksiyöz olmayan ve ölümle sonuçlanan hepatit gelişmiştir. Golimumabın bu gelişmelere katkıda bulunan ya da bunları kötüleştiren bir faktör olma olasılığı dışlanamaz.

*Enjeksiyon yeri reaksiyonları*

Pivot çalışmaların kontrollü dönemlerinde, golimumab ile tedavi edilen hastaların %5,4'ünde ve kontrol hastalarının %2'sinde enjeksiyon yerinde reaksiyonlar gelişmiştir. Golimumaba karşı antikorların varlığı, bu reaksiyonların gelişme riskini artırabilir. Enjeksiyon yeri reaksiyonlarının büyük bölümü hafif ve orta şiddette olmuş ve kendilerini en sık, enjeksiyon yerinde eritem olarak göstermiştir. Enjeksiyon yeri reaksiyonları, tıbbi ürünün bırakılmasını genellikle gerektirmemiştir.

Romatoid artrit, psoriatik artrit, ankilozan spondilit, radyografik olarak AS kanıtı olmayan aksiyal spondilartrit ve şiddetli persistan astım hastalarındaki kontrollü Faz IIb ve/veya 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'inde ve kontrol hastalarının %2,3'ünde ANA pozitifliği (1:160 veya daha yüksek titrede) sonradan gelişmiştir. Tedavi başlangıcında anti-dsDNA negatif bulunan hastalarda 1 yıllık izleme döneminde anti-dsDNA antikorları görülme sıklığı %1,1'dir.

*Pediyatrik popülasyon*

*Poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit (pJİA)*

Golimumabın güvenliliği 2-17 yaş arası pJİA'lı 173 hastada yürütülen bir faz III çalışmada incelenmiştir. Ortalama takip süresi yaklaşık iki yıldır. Bu çalışmada bildirilen advers olayların tipi ve sıklığı yetişkinlerdeki romatoid artrit çalışmalarında gözlenenler ile genel olarak benzerdir.

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 (TÜFAM)'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 kadar tekli dozlar intravenöz olarak doz sınırlandırıcı toksisite olmaksızın uygulanmıştır. Doz aşımı durumunda hastanın, advers etkilere ait semptom ve bulgular açısından izlenmesi ve hemen gerekli semptomatik tedaviye başlanması önerilmektedir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmunosupresifler, tümör nekroz faktör alfa (TNF-α) inhibitörleri
ATC kodu: L04AB06

Etki mekanizması

Golimumab, insan tümör nekroz faktör alfanın (TNF-α) hem çözünebilir hem de transmembran biyoaktif formlarıyla yüksek afiniteli stabil kompleksler oluşturan ve böylece TNF-α'nın kendi reseptörlerine bağlanmasını önleyen bir insan monoklonal antikorudur.

Farmakodinamik etkiler

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

C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin plasebo gruplarına kıyasla düzeldiği gözlenmiş ve SIMPONI tedavisi kontrol tedavisiyle karşılaştırıldığında; serumdaki IL-6, ICAM-1, matriks metaloproteinaz (MMP)-3 ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) düzeylerinin başlangıca göre anlamlı şekilde azalmasına neden olmuştur. Ayrıca romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalarında TNF-α, psoriatik artrit hastalarında ise IL-8 düzeyleri azalmıştır. Bu değişiklikler, başlangıçtaki SIMPONI dozundan sonra yapılan ilk (4. haftadaki) değerlendirmede gözlenmiş ve 24. haftaya kadar genellikle korunmuştur.

Klinik etkililik

*Romatoid artrit*

SIMPONI'nin etkililiği, tarama döneminden en az 3 ay önce Amerikan Romatoloji Akademisi (ACR) kriterlerine göre orta derecede veya şiddetli aktif RA tanısı konmuş 18 yaş ve üzeri 1500'den fazla hastada yürütülen üç çok-merkezli, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Hastalarda şişlik olan en az 4 eklem ve hassasiyet olan 4 eklem mevcuttur. SIMPONI veya plasebo 4 haftada bir subkutan yolla uygulanmıştır.

GO-FORWARD klinik çalışmasında, metotreksatın (MTX) haftada en az 15 mg stabil bir dozuna rağmen aktif romatoid artriti (RA) 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 klinik çalışmasında 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, sülfasalazin (SSZ) ve/veya hidroksiklorokin (HCQ) ile eş zamanlı DMARD tedavisine devam etmelerine izin verilmiştir. Önceki anti-TNF tedavilerinin bırakılmasına dair bildirilen nedenler etkililik yokluğu (%58), toleranssızlık (%13) ve/veya güvenlilik veya etkililik dışındaki diğer nedenler olmuştur (%29, çoğunlukla mali sebepler).

GO-BEFORE klinik çalışmasında daha önce MTX almamış ve bir anti-TNF ajan ile önceden tedavi edilmemiş aktif RA'lı 637 hastayı değerlendirmiştir. Hastalar plasebo + MTX, SIMPONI 50 mg + MTX, SIMPONI 100 mg + MTX veya SIMPONI 100 mg + plasebo almak üzere randomize edilmiştir. 52. haftada hastalar açık, uzun süreli uzatma fazına girmiş ve plasebo + MTX alan ve en az 1 hassas veya şiş eklemi olan hastalar SIMPONI 50 mg + MTX'e geçirilmiştir.

GO-FORWARD klinik çalışmasında (eş) birincil sonlanım noktası 14. haftada ACR 20 yanıtına ulaşan hastaların yüzdesi ve 24. haftada Sağlık Değerlendirme Anketinde (HAQ) başlangıca göre iyileşmeydi. GO-AFTER klinik çalışmasında birinci sonlanım noktası, 14. haftada ACR 20 yanıtına ulaşan hastaların yüzdesidir. GO-BEFORE klinik çalışmasında eş birinci sonlanım noktaları 24. haftada ACR 50 yanıtına ulaşan hastaların yüzdesi ve 52. haftada van der Heijde-modifiye Sharp (vdH-S) skorunda başlangıca göre değişimdir. Birincil sonlanım noktalarına ek olarak, SIMPONI tedavisinin artrit semptom ve bulguları, radyografik yanıt, fiziksel fonksiyon ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerindeki etkisiyle ilgili ilave değerlendirmeler de yapılmıştır.

Genel olarak, GO-FORWARD klinik çalışmasında ve GO-BEFORE klinik çalışmasında 104. haftanın sonuna kadar ve GO-AFTER klinik çalışmasında 24. haftanın sonuna kadar eş zamanlı MTX ile uygulanan SIMPONI 50 mg ve 100 mg dozaj rejimleri arasında etkililik ölçütleri bakımından klinik yönden anlamlı hiçbir fark gözlenmemiştir. Çalışma tasarımına göre, RA çalışmalarının her birinde uzun süreli uzatma fazında hastaların çalışma hekiminin takdiriyle 50 mg ve 100 mg SIMPONI dozları arasında geçiş yapmalarına izin verilmiş olabilir.

*Semptom ve bulgular*

GO-FORWARD klinik çalışmasında, GO-BEFORE klinik çalışmasında ve GO-AFTER klinik çalışmasında 50 mg SIMPONI dozu için 14, 24 ve 52. 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.

GO-FORWARD klinik çalışmasında SIMPONI 50 mg + MTX'e randomize edilen 89 hastadan 48'i 104. haftada hala bu tedaviyi alıyordur. 104. haftada bu hastalardan 40, 33 ve

24'ü sırasıyla ACR 20/50/70 yanıtına ulaşmıştır. Çalışmaya devam eden ve SIMPONI ile tedavi edilen hastalarda 104. haftadan 256. haftanın sonuna kadar benzer ACR 20/50/70 yanıtları gözlenmiştir.

GO-AFTER klinik çalışmasında, 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 klinik çalışmasının, GO-AFTER klinik çalışmasının ve GO-BEFORE klinik çalışmasının kontrollü dönemlerinin anahtar etkililik sonuçları**

| | GO-FORWARD klinik çalışmasında MTX'e rağmen Aktif RA | | GO-AFTER klinik çalışmasında Daha önce bir veya daha fazla anti-TNF ajan ile tedavi edilmiş Aktif RA | | GO-BEFORE klinik çalışmasında Aktif RA, daha önce MTX almamış | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Plasebo + MTX | SIMPONI 50 mg + MTX | Plasebo | SIMPONI 50 mg | Plasebo + MTX | SIMPONI 50 mg + MTX |
| n[a] | 133 | 89 | 150 | 147 | 160 | 159 |
| **Yanıt Verenler, hastaların %'si** | | | | | | |
| **ACR 20** | | | | | | |
| 14. hafta | **%33** | **%55*** | **%18** | **%35*** | NA | NA |
| 24. hafta | %28 | %60* | %16 | %31 p=0,002 | %49 | %62 |
| 52. hafta | NA | NA | NA | NA | %52 | %60 |
| **ACR 50** | | | | | | |
| 14. hafta | %10 | %35* | %7 | %15 p=0,021 | NA | NA |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 24. hafta | %14 | %37* | %4 | %16* | **%29** | **%40** |
| 52. hafta | NA | NA | NA | NA | %36 | %42 |
| **ACR 70** | | | | | | |
| 14. hafta | %4 | %14<br>p=0,008 | %2 | %10<br>p=0,005 | NA | NA |
| 24. hafta | %5 | %20* | %2 | %9<br>p=0,009 | %16 | %24 |
| 52. hafta | NA | NA | NA | NA | %22 | %28 |

[a] n randomize edilen hastaları yansıtır; her bir sonlanım noktasında değerlendirilebilir nitelikteki hastaların gerçek sayısı zaman noktasına göre değişebilir.

* $p \leq 0,001$

NA: Uygulanabilir değil

GO-BEFORE klinik çalışmasında orta derecede veya şiddetli romatoid artritli hastalarda (ACR 50 için kombine SIMPONI 50 ve 100 mg + MTX gruplarına karşı tek başına MTX) primer analiz 24. haftada istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,053). 52. haftada tüm popülasyonda, SIMPONI 50 mg + MTX grubunda bir ACR yanıtına ulaşan hastaların yüzdesi tek başına MTX'e göre genel olarak daha yüksekti fakat anlamlı olarak farklı değildi (bkz. Tablo 1). Şiddetli, aktif ve progresif RA'lı hastaları içeren endike popülasyonu temsil eden alt gruplarda ilave analizler yapılmıştır. Tek başına MTX'e göre SIMPONI 50 mg + MTX'in genel olarak daha büyük etkisi tüm popülasyona kıyasla endike popülasyonda gösterilmiştir.

GO-FORWARD klinik çalışmasında ve GO-AFTER klinik çalışmasında, Hastalık Aktivite Ölçeği (DAS)28'de klinik yönden kayda değer ve istatistiksel yönden anlamlı yanıtlar önceden belirlenen her bir zaman noktasında (14. hafta ve 24. hafta) gözlenmiştir ($p \leq 0,001$). Çalışmanın başlangıcında randomize edildikleri SIMPONI tedavisinde kalan hastalarda DAS28 yanıtları 104. haftanın sonuna kadar korunmuştur. Çalışmada kalan ve SIMPONI ile tedavi edilen hastalarda DAS28 yanıtları 104. haftadan 256. haftanın sonuna kadar benzer olmuştur.

GO-BEFORE klinik çalışmasında, kesintisiz 6 ay boyunca ACR 70 yanıtının korunması olarak tanımlanan majör klinik yanıt ölçülmüştür. 52. haftada, SIMPONI 50 mg + MTX

grubundaki hastaların %15'ine karşılık plasebo + MTX grubundaki hastaların %7'si majör klinik yanıta ulaşmıştır (p = 0,018). SIMPONI 50 mg + MTX'e randomize edilen 159 hastadan 96'sı 104. haftada bu tedaviye devam etmektedir. Bu hastalardan 85, 66 ve 53'ü sırasıyla ACR 20/50/70 yanıtına 104. haftada ulaşmıştır. Çalışmada kalan ve SIMPONI ile tedavi edilen hastalarda 104. haftadan 256. haftanın sonuna kadar benzer ACR 20/50/70 yanıtları gözlenmiştir.

*Radyografik yanıt:*

GO-BEFORE klinik çalışmasında ellerde/el bileklerinde ve ayaklarda eklem aşınmalarının sayısını, miktarını ve eklem aralığındaki daralmanın derecesini radyografik olarak ölçen ve yapısal hasarın birleşik bir skoru olan vdH-S skorunda başlangıca göre değişim yapısal hasarın derecesini değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. 52. haftada SIMPONI 50 mg dozuna ait anahtar sonuçlar Tablo 2'de sunulmaktadır.

Yeni aşınmalar olmayan veya toplam vdH-S skorunda başlangıca göre ≤ 0 değişiklik olan hastaların sayısı SIMPONI tedavi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p = 0,003). 52. haftada gözlenen radyografik etkiler 104. haftanın sonuna kadar korunmuştur. Çalışmada kalan ve SIMPONI ile tedavi edilen hastalarda radyografik etkiler 104. haftadan 256. haftanın sonuna kadar benzer bulunmuştur.

**Tablo 2**

**GO-BEFORE klinik çalışmasının tüm popülasyonunda total vdH-S skorunda 52. haftada başlangıca göre radyografik ortalama (SD) değişiklikler**

| | **Plasebo + MTX** | **SIMPONI 50 mg + MTX** |
|---|---|---|
| n[a] | **160** | **159** |
| **Toplam Skor** | | |
| Başlangıç | 19,7 (35,4) | 18,7 (32,4) |
| Başlangıca göre değişiklik | 1,4 (4,6) | 0,7 (5,2)[*] |
| **Aşınma Skoru** | | |
| Başlangıç | 11,3 (18,6) | 10,8 (17,4) |

| | | |
|---|---|---|
| Başlangıca göre değişiklik | 0,7 (2,8) | 0,5 (2,1) |
| **JSN Skoru** | | |
| Başlangıç | 8,4 (17,8) | 7,9 (16,1) |
| Başlangıca göre değişiklik | 0,6 (2,3) | 0,2 (2,0)** |

[a] n randomize edilen hastaları yansıtır.

*p = 0,015

**p = 0,044

*Fiziksel fonksiyon ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi*

GO-FORWARD klinik çalışmasında ve GO-AFTER klinik çalışmasında fiziksel fonksiyon ve işlev kaybı, HAQ DI'nin işlev kaybı indeksi kullanılarak ayrı bir sonlanım noktası şeklinde değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda, SIMPONI 24. haftada kontrole kıyasla HAQ DI'de başlangıca göre klinik yönden kayda değer ve istatistiksel yönden anlamlı iyileşme göstermiştir. Çalışmanın başlangıcında randomize edildikleri SIMPONI tedavisinde kalan hastalarda HAQ DI'deki iyileşme 104. haftanın sonuna kadar korunmuştur. Çalışmada kalan ve SIMPONI ile tedavi edilen hastalarda HAQ DI'de iyileşme 104. haftadan 256. haftanın sonuna kadar benzer olmuştur.

GO-FORWARD klinik çalışmasında SIMPONI ile tedavi edilen hastalarda sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde plaseboya kıyasla klinik yönden kayda değer ve istatistiksel yönden anlamlı iyileşmeler 24. haftada SF-36'nın fiziksel bileşen skoru ölçümüyle gösterilmiştir. Çalışmanın başlangıcında randomize edildikleri SIMPONI tedavisinde kalan hastalarda SF-36'nın fiziksel bileşeninde iyileşme 104. haftanın sonuna kadar korunmuştur. Çalışmada kalan ve SIMPONI ile tedavi edilen hastalarda SF-36'nın fiziksel bileşen skorundaki iyileşme 104. haftadan 256. haftanın sonuna kadar benzer olmuştur. GO-FORWARD klinik çalışmasında ve GO-AFTER klinik çalışmasında kronik hastalık tedavisinin fonksiyonel değerlendirmesi-yorgunluk ölçeğiyle (FACIT-F) ölçülen yorgunlukta istatistiksel yönden anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir.

Psoriatik artrit

SIMPONI'nin güvenliliği ve etkililiği non-steroid anti-enflamatuvar (NSAİİ) 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 klinik çalışmasında) değerlendirilmiştir. Bu çalışmadaki hastalara en az 6 ay önce PsA tanısı konmuştur ve en azından hafif derecede psoriatik hastalık mevcuttur. Psoriatik artritin her bir alt tipine sahip hastalar dahil edilmiştir: Romatoid nodüllerin bulunmadığı poliartiküler artrit (%43), asimetrik periferik artrit (%30), distal interfalangeal (DIP) eklem artriti (%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 ACR 20 yanıtına ulaşan hastaların yüzdesi ve 24. haftada PsA'ya göre modifiye edilen toplam vdH-S skorunda başlangıca göre değişimleridir.

Genel olarak, 104. haftanın sonuna kadar SIMPONI 50 mg ve 100 mg doz rejimleri arasında etkililik ölçütleri bakımından klinik yönden anlamlı hiçbir fark gözlenmemiştir. Çalışma tasarımına göre, uzun süreli uzatma fazında hastaların çalışma hekiminin takdiriyle 50 mg ve 100 mg SIMPONI dozları arasında geçiş yapmalarına izin verilmiş olabilir.

*Semptomlar ve bulgular*

50 mg dozu için 14. ve 24. haftalarda elde edilen anahtar sonuçlar Tablo 3'te gösterilmekte ve aşağıda açıklanmaktadır.

**Tablo 3**

**GO-REVEAL klinik çalışmasının anahtar etkililik 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 sonlanım noktasında değerlendirilebilir nitelikteki hastaların gerçek sayısı zaman noktasına göre değişebilir.

[b] *Psoriyazis Alan ve Şiddet İndeksi*

[c] Başlangıçta ≥ %3 VYA tutulumu olan hasta alt grubuna dayalıdır, plasebo grubunda 79 hasta (%69,9) ve SIMPONI 50 mg grubunda 109 hasta (%74,3).

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 azdır. SIMPONI ile tedavi edilen gruplarda gözlenen yanıtlar eş zamanlı MTX alan ve almayan hastalarda benzer olmuştur. SIMPONI 50 mg'ye randomize edilen 146 hastadan 70'i 104. haftada hala bu tedaviyi alıyordur. Bu 70 hastadan 64, 46 ve 31'i sırasıyla ACR 20/50/70 yanıtına ulaşmıştır. Çalışmada kalan ve SIMPONI ile tedavi edilen hastalarda 104. haftadan 256. haftanın sonuna kadar benzer ACR 20/50/70 yanıt oranları gözlenmiştir.

14. hafta ve 24. haftada DAS28'de istatistiksel yönden anlamlı yanıtlar da gözlenmiştir ($p < 0,05$).

SIMPONI ile tedavi edilen hastalarda, psoriatik artritin karakteristik periferik aktivite parametrelerinde (örn. şiş eklemlerin sayısı, ağrılı/hassas eklemlerin sayısı, daktilit ve entezit) 24. haftada iyileşmeler görülmüştür. SIMPONI tedavisi HAQ DI ile değerlendirilen fiziksel fonksiyonda anlamlı iyileşmenin yanı sıra 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 DAS28 ve HAQ DI yanıtları 104. haftanın sonuna kadar korunmuştur. Çalışmada kalan ve SIMPONI ile tedavi edilen hastalarda 104. haftadan 256. haftanın sonuna kadar benzer DAS28 ve HAQ DI yanıtları gözlenmiştir.

*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 ile ölçüldüğünde, 24. haftada plasebo tedavisi ile karşılaştırıldığında periferik eklem hasarının progresyon hızını azaltmıştır (ortalama ± SD skoru, SIMPONI grubunda -0,16 ± 1,3 ile karşılaştırıldığında plasebo grubunda 0,27 ± 1,3'tür; p = 0,011). SIMPONI 50 mg'ye randomize edilen 146 hastadan 126'sında 52 haftalık radyografi verileri mevcuttur ve %77'sinde başlangıca göre progresyon görülmemiştir. 104. haftada 114 hastada radyografi verileri mevcuttur ve %77'sinde başlangıca göre progresyon görülmemiştir. Çalışmada kalan ve SIMPONI ile tedavi edilen hastalarda 104. haftadan 256. haftanın sonuna kadar başlangıca göre progresyon göstermeyen hastaların oranları benzerdir.

*Aksiyal spondilartrit*

*Ankilozan spondilit*

SIMPONI'nin güvenliliği ve etkililiği 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 klinik çalışmasında) değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya alınan hastalarda güncel veya önceki NSAİİ 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, sülfasalazin ve/veya hidroksiklorokin) devam etmelerine izin verilmiştir. Birincil sonlanım noktası 14. haftada Ankilozan Spondilit Değerlendirmesi

Çalışma Grubu (ASAS) 20 yanıtına ulaşan hastaların yüzdesidir. Plasebo-kontrollü etkililik verileri 24. haftanın sonuna kadar toplanıp analiz edilmiştir.

50 mg dozuyla elde edilen anahtar sonuçlar Tablo 4'te gösterilmekte ve aşağıda açıklanmaktadır. Genel olarak, SIMPONI 50 mg ve 100 mg doz rejimleri arasında etkililik ölçütleri bakımından 24. haftanın sonuna kadar klinik yönden anlamlı hiçbir fark gözlenmemiştir. Çalışma tasarımına göre, uzun süreli uzatma fazında hastaların çalışma hekiminin takdiriyle 50 mg ve 100 mg SIMPONI dozları arasında geçiş yapmalarına izin verilmiş olabilir.

**Tablo 4**

**GO-RAISE klinik çalışmasının anahtar etkililik 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 sonlanım noktasında değerlendirilebilir nitelikteki hastaların gerçek sayısı zaman noktasına göre değişebilir.

Çalışmada kalan ve SIMPONI ile tedavi edilen hastalarda 24. haftadan 256. haftanın sonuna kadar ASAS 20 ve ASAS 40 yanıtına sahip hastaların oranı benzerdir.

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. Çalışmada kalan ve SIMPONI ile tedavi edilen hastalarda 24. haftadan 256. haftanın sonuna kadar BASDAI'de başlangıca göre benzer değişiklik oranları gözlenmiştir. 14. haftada ASAS 20 yanıtlarıyla değerlendirilen etkililiğin, DMARD'ların kullanımı (MTX, sülfasalazin ve/veya hidroksiklorokin), 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. Çalışmada kalan ve SIMPONI ile tedavi edilen hastalarda 24. haftadan 256. haftanın sonuna kadar fiziksel fonksiyonda ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde benzer iyileşmeler gözlenmiştir.

*Radyografik olarak AS kanıtı olmayan aksiyal spondilartrit*

GO-AHEAD

SIMPONI'nin güvenliliği ve etkililiği şiddetli aktif radyografik olarak AS kanıtı olmayan aksiyal spondilartriti (ASAS'ın aksiyal spondilartrit sınıflama kriterlerini karşılayan fakat modifiye edilmiş New York Ankilozan Spondilit kriterlerini karşılamayan hastalar olarak tanımlanmıştır) olan 197 yetişkin hastada yürütülen çok-merkezli, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada (GO-AHEAD klinik çalışmasında) değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya dahil edilen hastalarda mevcut veya önceki NSAİİ tedavisine rağmen aktif hastalık mevcuttur (her biri 0-10 cm'lik bir ölçek üzerinde olmak üzere BASDAI $\geq 4$ ve Görsel Analog Skala (VAS) toplam sırt ağrısı $\geq 4$ şeklinde tanımlanmıştır) ve hastalar anti-TNF tedavisi dahil herhangi bir biyolojik ajan ile önceden tedavi edilmemişlerdir. Hastalar 4 haftada bir subkutan yolla uygulanmak üzere plasebo veya SIMPONI 50 mg'ye randomize edilmiştir. 16. haftada hastalar, tüm hastaların 48. haftanın sonuna kadar etkililik değerlendirmesi ile, 52. haftanın sonuna kadar ve güvenlilik takibi ile 60. haftanın sonuna kadar 4 haftada bir subkutan yolla uygulanan SIMPONI 50 mg aldıkları açık etiketli bir döneme girmiştir. Açık etiket uzatmasının başlangıcında (16. hafta) SIMPONI alan

hastaların yaklaşık %93'ü çalışmanın sonuna kadar tedavide kalmıştır (52. hafta). Analizler hem Tüm Tedavi Edilen popülasyonda (AT, N = 197) hem de Objektif Enflamasyon Bulguları popülasyonunda gerçekleştirilmiştir (OSI, N = 158, CRP'de yükselme ve/veya başlangıçtaki MRI'da güncel sakroiliit kanıtları şeklinde tanımlanmıştır). Plasebo-kontrollü etkililik verileri 16. haftaya kadar toplanmış ve analiz edilmiştir. Birincil sonlanım noktası 16. haftada ASAS 20 yanıtına ulaşan hastaların oranıdır. Anahtar sonuçlar Tablo 5'de gösterilmekte ve aşağıda açıklanmaktadır.

**Tablo 5**

**GO-AHEAD klinik çalışmasının 16. haftadaki anahtar etkililik sonuçları**

| **Semptomlarda ve bulgularda iyileşmeler** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Tedavi edilen tüm popülasyon (AT) | | Objektif enflamasyon bulguları popülasyonu (OSI) | |
| | Plasebo | SIMPONI 50 mg | Plasebo | SIMPONI 50 mg |
| n[a] | 100 | 97 | 80 | 78 |
| **Yanıt verenler, hastaların %'si** | | | | |
| ASAS 20 | %40 | %71** | %38 | %77** |
| ASAS 40 | %23 | %57** | %23 | %60** |
| ASAS 5/6 | %23 | %54** | %23 | %63** |
| ASAS Kısmi Remisyon | %18 | %33* | %19 | %35* |
| ASDAS-C [b] < 1,3 | %13 | %33* | %16 | %35* |
| BASDAI 50 | %30 | %58** | %29 | %59** |
| **Sakroiliak (SI) eklemlerde enflamasyonun inhibisyonu (MRI ile ölçülen)** | | | | |
| | Plasebo | SIMPONI 50 mg | Plasebo | SIMPONI 50 mg |
| n[c] | 87 | 74 | 69 | 61 |
| SPARCC[d] MRI | -0,9 | -5,3** | -1,2 | -6,4** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| sakroiliak eklem skorunda ortalama değişiklik | | | | |

[a] n randomize edilip tedavi edilen hastaları yansıtır.

[b] ASDAS-C Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru C-Reaktif Protein (AT-Plasebo, N=90; AT-SIMPONI 50 mg, N=88; OSI-Plasebo, N=71; OSI- SIMPONI 50 mg, N=71)

[c] n başlangıçta ve 16. haftada MRI verileri bulunan hastaların sayısını yansıtır.

[d] SPARCC (Kanada Spondilartrit Araştırma Konsorsiyumu)

** SIMPONI ile plasebo karşılaştırmaları için $p < 0,0001$

* SIMPONI ile plasebo karşılaştırmaları için $p < 0,05$

*Semptomlar ve bulgular*

SIMPONI 50 mg ile tedavi edilen hastalarda 16. haftada şiddetli aktif radyografik olarak AS kanıtı olmayan aksiyal spondilartritin semptom ve bulgularında plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gösterilmiştir (Tablo 5). İlk SIMPONI uygulamasından sonraki ilk değerlendirmede (4. hafta) iyileşmeler gözlenmiştir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile ölçülen SPARCC (Kanada Spondiloartrit Araştırma Konsorsiyumu) skoru, SIMPONI 50 mg ile tedavi edilen hastalarda 16. haftada sakroiliak eklem enflamasyonunda plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı azalmaları göstermiştir (Tablo 5). Toplam Sırt Ağrısı ve Geceleri Yaşanan Sırt Ağrısı VAS'ıyla değerlendirilen ağrı ve ASDAS-C (Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru) ile ölçülen hastalık aktivitesi de SIMPONI 50 mg ile tedavi edilen hastalarda 16. haftada plaseboya göre ve başlangıca kıyasla istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeyi göstermiştir ($p < 0,0001$).

SIMPONI 50 mg ile tedavi edilen hastalarda BASMI (Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi) ile değerlendirilen spinal mobilitede ve BASFI ile değerlendirilen fiziksel fonksiyonda plaseboyla tedavi edilen hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gösterilmiştir ($p < 0,0001$). SIMPONI ile tedavi edilen hastalar ASQoL (Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi anketi) ve EQ-5D (EuroQol 5D Genel Sağlık Durumu Skoru ve İndeks Skor) ile değerlendirilen sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde ve SF-36'nın (Kısa Form 36 Sağlık Anketi) fiziksel ve zihinsel bileşenlerinde plasebo alan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla iyileşmeler yaşamış ve WPAI (İş Üretkenliğinde ve Aktivitelerde Bozulma) anketiyle sorgulanan genel iş üretkenliğinde bozulma ve aktivitelerde bozulmada

daha büyük azalmalar ile değerlendirilen üretkenlikte plasebo alan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha fazla iyileşmeler göstermiştir.

Yukarıda belirtilen tüm son noktalarda, OSI (Objektif Enflamasyon Bulguları) popülasyonunda da 16. haftada istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar gösterilmiştir.
Hem AT hem de OSI popülasyonlarında SIMPONI 50 mg ile tedavi edilen hastalar arasında 16. haftada gözlenen işaret ve semptomlar, omurga hareketliliği, fiziksel fonksiyon, yaşam kalitesi ve üretkenlikteki iyileşmeler 52. haftada çalışmada kalanlarda devam etmiştir.

GO-BACK

Devam eden golimumab tedavisinin (tam veya azaltılmış dozlama sıklığı) etkililiği ve güvenliliği, açık etiketli SIMPONI (GO-BACK) ile 10 ay süren aylık tedavi sırasında sürekli remisyon sergileyen aktif nr-axSpA olan yetişkin hastalarda (18-45 yaş) tedavinin kesilmesine kıyasla değerlendirilmiştir. Çift kör geri çekilme fazına giren uygun hastalar (4. ayda klinik yanıt elde eden ve hem 7. hem de 10. aylarda inaktif hastalık durumu (ASDAS <1,3) olan), aylık SIMPONI tedavisine (tam tedavi rejimi, N = 63), her 2 ayda bir SIMPONI tedavisine (azaltılmış tedavi rejimi, N = 63) veya yaklaşık 12 aya kadar aylık plasebo tedavisine (tedavinin kesilmesi, N = 62) devam etmek üzere randomize edilmiştir.

Birincil etkililik sonlanım noktası, hastalık aktivitesinde alevlenme olmayan hastaların oranı olmuştur. 2 ardışık değerlendirmede alevleme yaşayan hastalardan ASDAS toplanmış ve her ikisi de ≥ 2,1 mutlak skor veya 10. aya göre (açık etiketli dönemin sonu) geri çekilme sonrası ≥ 1,1 artış göstermiş, klinik yanıtı karakterize etmek için açık etiketli bir yeniden tedavi aşamasında ayda 1 SIMPONI tedavisine yeniden başlamıştır.

*Çift kör tedavinin kesilmesinden sonra klinik yanıt*
En az bir doz çift kör tedavi alan ve aktif olmayan hastalığı olan 188 hasta arasında, hastaların önemli ölçüde (p<0,001) daha büyük bir oranı tedavinin kesilmesine (%33,9) kıyasla SIMPONI ile tam tedavi (%84,1) ya da azaltılmış tedavi (%68,3) rejimleri ile devam ederken bir hastalık alevlenmesi yaşamamıştır (Tablo 6).

**Tablo 6**

**Alevlenme olmayan katılımcı oranının analizi[a]**

**Tam analiz seti popülasyonu (2. Periyod – Çift kör)**

| Tedavi | n/N | % | % ile plasebo arasındaki fark | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Tahmin (%95 CI)[b] | p-Değeri[b] |
| GLM SC QMT | 53/63 | 84,1 | 50,2 (34,1, 63,6) | <0,001 |
| GLM SC Q2MT | 43/63 | 68,3 | 34,4 (17,0, 49,7) | <0,001 |
| Plasebo | 21/62 | 33,9 | | |

Tam Analiz Seti, 1. periyotta inaktif hastalığa yakalanan ve en az bir doz kör çalışma tedavisi alan tüm randomize katılımcıları içerir.

a 10. aya göre mutlak skor ≥ 2,1 veya geri çekilme sonrası ≥ 1,1 artış gösteren 2 ardışık ziyarette ASDAS olarak tanımlanır (23. vizit).

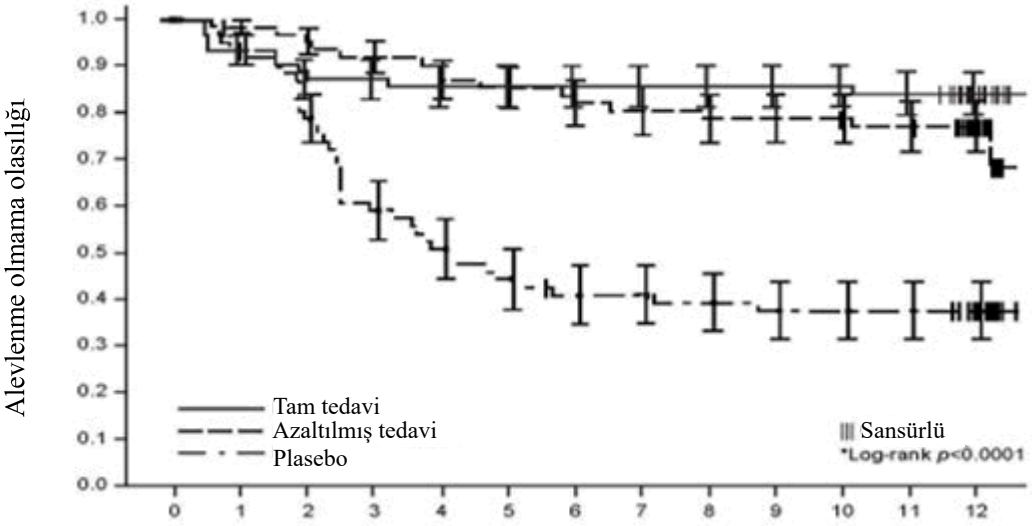
b Çoklu tedavi karşılaştırmaları (GLM SC QMT - Plasebo karşıtlığı ve GLM SC Q2MT – Placebo karşıtlığı) üzerindeki Tip I hata oranı, sıralı (azaltan) bir test prosedürü kullanılarak kontrol edilmiştir. Tabakalandırma faktörü olarak CRP seviyesi (> 6 mg/L veya ≤ 6 mg/L) ile tabakalı Miettinen ve Nurminen yöntemine göre türetilmiştir.

2. periyodu zamanından önce ve bir "alevlenme"den önce bırakan katılımcılar "alevlenme" olmuş sayılacaktır.

N = Toplam katılımcı sayısı; n = alevlenme olmayan katılımcı sayısı; GLM = golimumab; SC = deri altı, QMT = aylık dozlama; Q2MT = iki ayda bir dozlama.

Tedaviyi bırakan grup ile SIMPONI tedavi gruplarından biri arasındaki ilk alevlenme süresi farkı Şekil 1'de gösterilmektedir (her karşılaştırma için log-rank p<0,0001). Plasebo grubunda, alevlenmeler SIMPONI kesildikten yaklaşık 2 ay sonra başlamıştır ve alevlenmelerin çoğu tedavinin kesilmesinden sonraki 4 ay içinde meydana gelmiştir (Şekil 1).

**Şekil 1: İlk Alevlenme Zamanına İlişkin Kaplan-Meier Analizi**




Vaka veya sansürlü zaman (ay)

**Risk altındaki katılımcılar**

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| GLM QMT | 63 | 59 | 55 | 55 | 54 | 54 | 54 | 54 | 54 | 54 | 54 | 53 | 24 |
| GLM Q2MT | 63 | 61 | 58 | 56 | 53 | 52 | 50 | 49 | 48 | 48 | 46 | 45 | 19 |
| PBO | 62 | 57 | 48 | 36 | 31 | 27 | 24 | 24 | 23 | 22 | 22 | 22 | 10 |

*Çokluk için bitiş noktası belirlenmemiştir. CRP seviyesi ile tabakalandırılmıştır (> 6 mg/L veya ≤ 6 mg/L). 10. aya göre mutlak skor ≥ 2,1 veya geri çekilme sonrası ≥1,1 artış gösteren 2 ardışık ziyarette alevlenme ASDAS olarak tanımlanmıştır (23. vizit). Alevlenme yaşamayan katılımcılar, 2. periyod çift-kör tedavinin 13. ayında veya devam etmeme zamanında sansürlenmiştir. 2. periyodun başlangıcı, tam analiz seti için Kaplan-Meier analizinin 1. gününü temsil etmektedir.

*Bir hastalık alevlenmesi için yeniden tedaviye klinik yanıt*

Klinik yanıt, hastalık alevlenmesine atfedilen ardışık 2 BASDAI skorunun ortalamasına göre ≥ 2 veya ≥ %50'lik bir BASDAI iyileşmesi olarak tanımlanmıştır. Doğrulanmış bir hastalık alevlenmesi olan, azaltılmış dozlama veya tedaviyi bırakma rejimlerindeki 53 katılımcıdan 51'i (%96,2) tekrar tedaviden sonraki ilk 3 ay içinde SIMPONI'ye klinik bir yanıt elde etmiştir ancak az sayıda hasta (%71,7) 3 ay boyunca bunu sürdürebilmiştir.

*Ülseratif kolit*

SIMPONI'nin etkililiği 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 mgSIMPONI SC, 0. haftada 200 mg ve 2. haftada 100 mg SIMPONI SC ve 0. ve 2. haftalarda plasebo SC almak üzere randomize edilmiştir. Oral aminosalisilatlar, kortikosteroidler ve/veya immünomodülatör ajanların eş zamanlı stabil dozlarına izin verilmiştir. Bu çalışmada SIMPONI'nin etkililiği 6. haftaya kadar değerlendirilmiştir.

İdame çalışmasının (PURSUIT-İdame) sonuçları SIMPONI ile önceki indüksiyonda klinik yanıta 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 etkililiği 54. haftaya kadar değerlendirilmiştir. Tedavi çalışmasını 54. haftanın sonuna kadar tamamlayan hastalar, etkililiğin değerlendirildiği 216 haftalık uzatma çalışmasına devam ettiler. Çalışma uzatılmasındaki etkililik değerlendirmesi, kortikosteroid kullanımındaki değişiklikler, hastalık aktivitesinin Hekimlerin Uluslararası Değerlendirmesi (HUD) ve Enflamatuar Bağırsak Hastalığı Anketi (EBHA) ile ölçülen yaşam kalitesinin gelişimine dayanmaktadır.

**Tablo 7**

**PURSUIT – İndüksiyon ve PURSUIT – İdame çalışmalarının ana etkililik 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 mukozal 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

** $p \leq 0,001$

* $p \leq 0,01$

[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 kısmi 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 mukozal iyileşme (hem 30. haftada hem de 54. haftada mukozal 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 yüksekti. 54. haftada kortikosteroidlerden kurtulan hastaların oranı 50 mg grubunda (%41, 32/78) ve 100 mg grubunda (%33, 27/82) plasebo grubuna göre daha yüksektir (%22, 19/87). Uzatılmış

çalışmaya katılan hastalar arasında, kortikosteroid almayan hastaların oranı 216. haftanın sonuna kadar aynı kalmıştır.

PURSUIT-İndüksiyon çalışmalarında 6. haftada klinik yanıt elde edemeyen hastalara, PURSUIT-İdame çalışmasında her 4 haftada bir SIMPONI 100 mg uygulanmıştır. 14. haftada, bu hastaların %28'inde, indüksiyon başlangıcına kıyasla kısmi Mayo skorunda ≥3 puanlık bir azalma ile tanımlanan klinik yanıt elde edilmiştir. 54. haftada ise bu hastalarda gözlemlenen klinik sonuçlar, 6. haftada klinik yanıt elde eden hastalar için bildirilen klinik sonuçlarla benzer bulunmuştur.

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.

Uzatılmış çalışma sürecinin başlangıcında (56. hafta) SIMPONI alan hastaların yaklaşık %63'ü çalışmanın sonuna kadar tedavide kalmıştır (212. haftada son golimumab uygulaması).

<u>İmmünojenisite:</u>

Faz 3 RA, PsA ve AS çalışmalarında, golimumab ile tedavi edilen hastaların %5'inde (105/2062) 52. haftanın sonuna kadar golimumaba karşı antikorlar enzim immünolojik test (EIA) metoduyla saptanmış ve test yapıldığında antikorların neredeyse tümünün *in vitro* koşullarda nötrleştirici olduğu görülmüştür. Tüm romatoloji endikasyonlarında benzer oranlar gösterilmiştir. Eş zamanlı MTX tedavisiyle golimumaba karşı antikorları olan hastaların oranı MTX olmaksızın golimumab alan hastalardakine kıyasla daha düşük bulunmuştur (sırasıyla yaklaşık %3'e [41/1235] karşı %8 [64/827]).

Radyografik olarak AS kanıtı olmayan aksiyal spondilartritte, golimumaba karşı antikorlar golimumab ile tedavi edilen hastaların %7'sinde (14/193) 52. haftanın sonuna kadar EIA metoduyla saptanmıştır.

54. haftaya kadar, Faz II ve III ülseratif kolit çalışmalarında, golimumabla tedavi uygulanan hastaların %3'ünde (26/946) golimumaba antikorlar EIA metoduyla saptanmıştır. Antikor-pozitif hastaların %68'inde (21/31) *in vitro* ortamda nötralize edici antikorlar bulunmuştur. Eş zamanlı immünomodülatörlerle (azatioprin, 6-merkaptopürin ve MTX) tedavi, immünomodülatörler olmadan golimumab alan hastalara kıyasla, golimumaba antikor geliştiren hastaların oranının daha düşük olmasıyla sonuçlanmıştır (sırasıyla %1 (4/308) – %3 (22/638). Uzatılmış çalışmaya devam eden ve 228. haftaya kadar değerlendirilebilen örneklere sahip hastalardan, golimumab ile tedavi edilen hastaların %4'ünde (23/604) golimumab antikorları tespit edildi. Antikor-pozitif hastaların %82'si (18/22) *in vitro* olarak nötrleştirici antikorlara sahipti.

Golimumaba karşı antikorların tespit edilmesi için pJİA çalışmasında ilaca toleranslı bir EİA yöntemi kullanılmıştır. İlaca toleranslı EİA yönteminin duyarlılığının daha yüksek olması ve ilaca toleransının daha iyi olması nedeniyle, bu yöntemle EİA yöntemine kıyasla golimumab antikorlarının daha yüksek insidansla tespit edileceği öngörülmüştür. Faz III pJİA çalışmasında golimumab antikorları golimumab ile tedavi edilen çocukların %40'ında (69/172) 48. haftaya kadar ilaca toleranslı EİA yöntemiyle saptanmıştır; bu çocukların büyük kısmında titre 1:1000'den düşüktür. Serum golimumab konsantrasyonları üzerine etkisi > 1:100 titrelerinde gözlenirken, > 1:1000 titrelerine kadar etkililik üzerinde hiçbir etki görülmemiştir ancak titreleri > 1:1000 olan çocukların sayısı düşüktür (N = 8). Golimumab antikorları için yapılan testin pozitif sonuç verdiği çocukların %39'unda (25/65) nötrleştirici antikorlar mevcuttur. İlaca toleranslı EİA yöntemiyle daha yüksek olan antikor insidansı (esas olarak bunların düşük titreli antikorlar olması nedeniyle) ilacın düzeyleri, etkililiği ve güvenliliği üzerinde hiçbir belirgin etkiye yol açmamıştır dolayısıyla herhangi bir yeni güvenlilik sinyali teşkil etmez.

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 etkililik veya güvenlilik ölçütleri arasındaki ilişkiye dair kesin sonuçlara ulaşma imkanını sınırlamaktadır.

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

Pediyatrik popülasyon

*Poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit*

SIMPONI'nin güvenliliği ve etkililiği en az 5 aktif eklemde aktif pJİA olan ve MTX'e yeterli yanıt vermemiş 2-17 yaş arası 173 çocukta yürütülen bir randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü ilaç kesme çalışmasında (GO-KIDS klinik çalışmasında) değerlendirilmiştir. Poliartiküler seyirli JİA'sı olan çocuklar (romatoid faktör pozitif veya negatif poliartrit, uzamış oligoartrit, jüvenil psoriatik artrit veya sistemik JİA ile birlikte mevcut hiçbir semptomun olmaması) çalışmaya dahil edilmiştir. Aktif eklemlerin başlangıçtaki medyan sayısı 12 ve medyan CRP 0,17 mg/dL'dir.

Çalışmanın 1. bölümü 173 çocuğun 4 haftada bir subkutan yolla SIMPONI 30 mg/$m^2$ (maksimum 50 mg) ve MTX aldıkları 16 haftalık açık etiketli fazı içermiştir. 16. haftada ACR Ped 30 yanıtına ulaşan 154 çocuk çalışmanın 2. bölümüne girmiş (randomize bırakma fazı) ve 4 haftada bir SIMPONI 30 mg/$m^2$ (maksimum 50 mg) + MTX veya plasebo + MTX almıştır. Hastalığın alevlenmesinden sonra, çocuklar SIMPONI 30 mg/$m^2$ (maksimum 50 mg) + MTX almıştır. 48. haftada çocuklar uzun süreli uzatma dönemine girmiştir.

Bu çalışmadaki çocuklar 4 hafta gibi kısa bir sürede ACR Ped 30, 50, 70 ve 90 yanıtları sergilemiştir.

16. haftada, çocukların %87'si ACR Ped 30 yanıtı vermiş ve çocukların %79, %66 ve %36'sı sırasıyla ACR Ped 50, ACR Ped 70 ve ACR Ped 90 yanıtları vermiştir. 16. haftada, çocukların %34'ünde aşağıdakilerin tümünün varlığı şeklinde tanımlanan inaktif hastalık mevcuttur: aktif artritli hiçbir eklem yok; JİA ile ilişkilendirilebilen ateş, döküntü, serozit splenomegali, hepatomegali veya jeneralize lenfadenopati yok; aktif üveit yok; normal ESR (< 20 mm/saat) veya CRP (< 1,0 mg/dL); hekimin genel hastalık aktivitesi değerlendirmesi (VAS'da ≤ 5 mm); sabah tutukluğu süresi < 15 dakika.

16. haftada tüm ACR Ped bileşenleri başlangıca göre klinik olarak önemli iyileşme göstermiştir (bkz. Tablo 8).

**Tablo 8**

**ACR Ped bileşenlerinde 16. haftada başlangıca göre iyileşmeler[a]**

| | **Medyan iyileşme yüzdesi** |
|---|---|
| | SIMPONI 30 mg/m$^2$<br>n[b] = 173 |
| Hekimin genel hastalık değerlendirmesi (VAS[c] 0-10 cm) | %88 |
| Hastanın/ebeveynin genel iyilik hali değerlendirmesi (VAS 0-10 cm) | %67 |
| Aktif eklemlerin sayısı | %92 |
| Hareket menzili sınırlanmış eklemlerin sayısı | %80 |
| CHAQ[d]'da fiziksel fonksiyon | %50 |
| ESR (mm/saat)[e] | %33 |

[a] başlangıç = 0.hafta
[b] "n" dahil edilen hastaların sayısını gösterir.
[c] VAS: Görsel Analog Skala
[d] CHAQ: Çocuk Sağlığı Değerlendirme Anketi
[e] ESR (mm/saat): eritrosit sedimantasyon hızı (milimetre/saat)

Birincil sonlanım noktasına (16. haftada ACR Ped 30 yanıtı veren ve 16. hafta ile 48. hafta arasında alevlenme yaşamayan çocukların oranı) ulaşılmamıştır. Çocukların büyük kısmı 16. hafta ile 48. hafta arasında alevlenme yaşamamıştır (SIMPONI + MTX grubunda %59 ve plasebo + MTX grubunda %53; p = 0,41).

Birincil sonlanım noktasının başlangıçtaki CRP'ye göre (≥ 1 mg/dL'ye karşı < 1 mg/dL) önceden tanımlanan alt grup analizleri başlangıçtaki CRP ≥ 1 mg/dL olan hastalarda, plasebo + MTX ile tedavi edilenlerde Simponi + MTX ile tedavi edilenlere göre daha yüksek alevlenme oranlarını göstermiştir (%87'ye karşı %40, p = 0,0068).

48. haftada, SIMPONI + MTX grubundaki ve plasebo + MTX grubundaki çocukların sırasıyla %53 ve %55'i ACR Ped 30 yanıtları göstermiş ve SIMPONI + MTX grubundaki ve plasebo + MTX grubundaki çocukların sırasıyla %40 ve %28'i inaktif hastalığa ulaşmıştır.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel 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 enjeksiyonla uygulanması 3,1 ± 1,4 µg/mL'lik ortalama ± standart sapma maksimum serum konsantrasyonu ($C_{maks}$) sağlamıştır.

100 miligramlık tek bir subkutan enjeksiyonla verildikten sonra golimumabın üst kol, karın ve kalça bölgelerinden emilimlerinin birbirine yakın ve ortalama mutlak biyoyararlanımının %51 olduğu hesaplanmıştır. Golimumab, subkutan uygulama sonrası dozla yaklaşık orantılı farmakokinetik sergilediğinden, 50 miligramlık veya 200 miligramlık golimumab dozunun mutlak biyoyararlanımının da benzer olması beklenmektedir.

*Dağılım*:
Tekli IV uygulamadan sonra ortalama dağılım hacmi 115 ± 19 mL/kg olarak saptanmıştır.

*Biyotransformasyon:*
Çalışma yoktur.

*Eliminasyon*:
Golimumabın sistemik klerensinin günde 6,9 ± 2,0 mL/kg olduğu hesaplanmıştır. Sağlıklı gönüllülerde terminal yarılanma ömrü değeri yaklaşık 12 ± 3 gün olarak hesaplanmış ve romatoid artrit, psoriatik artrit, ankilozan spondilit ve ülseratif kolit hastalarında benzer değerler gözlenmiştir.

Romatoid artrit, psoriatik 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 (± 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 psoriatik artritli hastalarda yaklaşık 0,5 ± 0,4 µg/mL ve ankilozan spondilitli hastalarda yaklaşık 0,8 ± 0,4 µg/mL bulunmuştur. Radyografik olarak AS kanıtı olmayan aksiyal spondilartrit hastalarında serum ortalama kararlı durum vadi golimumab konsantrasyonları, 4 haftada bir 50 mg golimumabın subkutan uygulanmasından sonra ankilozan spondilit hastalarında gözlenen konsantrasyonlar ile benzer bulunmuştur.

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

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 başlandıktan 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.

Golimumaba karşı antikorları gelişen hastalarda golimumabın vadi kararlı durum serum konsantrasyonları genel olarak düşük bulunmuştur (bkz. Bölüm 5.1).

*Doğrusallık / Doğrusal Olmayan Durum*:
Romatoid artritli hastalarda tekli intravenöz golimumab dozunun ardından golimumab 0,1-10 mg/kg doz aralığında yaklaşık olarak dozla orantılı farmakokinetik sergilemiştir. Sağlıklı gönüllülere tek bir subkutan doz uygulandıktan sonra, 50 mg - 400 mg aralığında yaklaşık olarak dozla orantılı farmakokinetik de gözlenmiştir.

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

Pediyatrik popülasyon

*Poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit*

Golimumabın farmakokinetiği yaşları 2-17 arasında değişen 173 pJİA'lı çocukta belirlenmiştir. pJİA çalışmasında, 4 haftada bir subkutan yolla golimumab 30 mg/$m^2$ (maksimum 50 mg) alan çocuklar farklı yaş grupları arasında benzer olan ve 4 haftada bir 50 mg golimumab alan yetişkin RA hastalarında gözlenenle benzer veya biraz daha yüksek medyan kararlı durum vadi golimumab konsantrasyonlarına ulaşmıştır.

pJİA'lı çocuklarda yapılan popülasyon farmakokinetik/farmakodinamik modellemesi ve simülasyonu serum golimumab maruz kalımları ile klinik etkililik arasındaki ilişkiyi doğrulamıştır ve vücut ağırlığı en az 40 kg olan pJİA'lı çocuklarda 4 haftada bir golimumab 50 mg doz rejiminin yetişkinlerde etkili olduğu gösterilenlerle benzer maruz kalımlara ulaştığını desteklemektedir.

## 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler klasik güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, üreme ve gelişim toksisitesi bakımından insanlar için özel bir tehlikeye işaret etmemektedir.

Golimumab ile mutajenite, hayvanlarda fertilite veya uzun süreli karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır.

Farelerde, bu türdeki TNF-α'nın fonksiyonel aktivitesini selektif olarak inhibe eden analog bir antikor kullanılarak yapılan bir çalışmada, gebe farelerin sayısında azalma görülmüştür. Bu bulgunun erkekler ve/veya dişiler üzerindeki etkilerden kaynaklanıp kaynaklanmadığı bilinmemektedir. Farelerde yapılan bir gelişim toksisitesi çalışmasında aynı analog antikorun uygulanmasından sonra ve cynomolgus maymununda golimumab kullanılarak yapılan 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 (E433)
Enjeksiyonluk su.

## 6.2 Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmalarının yapılmamış olması nedeniyle bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

## 6.3 Raf ömrü

36 ay

## 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2°C – 8°C) saklayınız.
Dondurmayınız.
Kullanıma hazır kalemi ışıktan korumak amacıyla, dış kutusunun içinde saklayınız.
SIMPONI, dış kutusu üzerinde yazılı orijinal son kullanma tarihini geçmeyecek şekilde, tek bir sefere mahsus olmak üzere maksimum 25°C'ye kadar olan sıcaklıklarda 30 gün saklanabilir. Yeni son kullanma tarihi dış kutunun üzerine yazılmalıdır (buzdolabından çıkarılma tarihinden itibaren 30 güne kadar).

SIMPONI oda sıcaklıklarında saklandıktan sonra, tekrar buzdolabında saklanmamalıdır. Eğer oda sıcaklığı saklama koşullarında 30 gün içerisinde kullanılmazsa SIMPONI atılmalıdır.

## 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kullanıma hazır kalem, paslanmaz çelikten sabitlenmiş bir iğne ve lateks içeren kauçuk bir kapak ile Tip I cam enjektör içerisinde 0,5 mL çözelti olarak kullanıma sunulmaktadır. SIMPONI, 1 adet kullanıma hazır kalem içeren ambalajlar ve 3 adet kullanıma hazır kalem içeren çoklu ambalajlarda mevcuttur.

Tüm ambalaj boyutları pazarda bulunmayabilir.

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

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

Berrak ila hafif opak, renksiz ila 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. Çözeltide renk değişikliği varsa, bulanıksa veya gözle görülen partiküller içeriyorsa SIMPONI kullanılmamalıdır.

Kullanıma hazır kalem içerisindeki SIMPONI, kullanıma hazırlanmasını ve uygulanmasını ayrıntılı olarak tanımlayan bir 'Kullanma Talimatı' ile birlikte verilir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.
Kavacık/Beykoz/İstanbul

## 8. RUHSAT NUMARASI

2024/369

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.10.2024
Ruhsat yenileme tarihi:

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

GG.AA.YYYY