

1. IME ZDRAVILA

Simponi 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En 0,5 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 50 mg golimumaba*.

*Humano monoklonsko protitelo IgG1 κ , ki ga izdelujejo v celični liniji mišjega hibridoma s pomočjo tehnologije rekombinantne DNA.

Pomožna snov z znanim učinkom:

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 20,5 mg sorbitola na 50 mg odmerok.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (injekcija), SmartJect

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do rahlo rumenkasta.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis (RA)

Zdravilo Simponi v kombinaciji z metotreksatom (MTX) je indicirano za:

- zdravljenje zmernega do hudega, aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, če je bil odziv na zdravljenje z antirevmatiki, ki vplivajo na potek bolezni (DMARD), vključno z metotreksatom, nezadosten;
- zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki predhodno niso bili zdravljeni z metotreksatom.

Pokazalo se je, da Uporaba zdraviloa Simponi v kombinaciji z metotreksatom je pokazala zmanjšanje hitrosti napredovanja okvare sklepov, merjenekar so merili z rentgenskim slikanjem, in izboljšanje delovanja sklepov.

Psoriatični artritis (PsA)

Zdravilo Simponi, samo ali v kombinaciji z metotreksatom, je indicirano za zdravljenje aktivnega in napredujočega psoriatičnega artritisa pri odraslih, pri katerih je bil odziv na prejšnje zdravljenje z zdravili, ki vplivajo na potek bolezni (terapija DMARD), nezadosten. Pokazalo se je, da zdravilo Simponi zmanjša hitrost napredovanja okvare perifernih sklepov, kar so merili z rentgenskim slikanjem pri bolnikih s poliartrikalarnimi simetričnimi podtipi bolezni (glejte poglavje 5.1), in izboljša telesno funkcijo.

Ankilozirajoči spondilitis (AS)

Zdravilo Simponi je indicirano za zdravljenje hudega, aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, ki so se nezadovoljivo odzvali na običajno terapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Simponi mora uvesti in nadzorovati usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje s področja diagnostike in zdravljenja revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa ali ankilozirajočega spondilitisa. Bolniki, zdravljeni z zdravilom Simponi, morajo dobiti opozorilno kartico za bolnike.

Odmerjanje

Revmatoidni artritis

Zdravilo Simponi 50 mg dajemo enkrat na mesec, na isti datum vsak mesec.

Zdravilo Simponi uporabljamo skupaj z metotreksatom.

Psoriatični artritis

Zdravilo Simponi 50 mg dajemo enkrat na mesec, na isti datum vsak mesec.

Ankilozirajoči spondilitis

Zdravilo Simponi 50 mg dajemo enkrat na mesec, na isti datum vsak mesec.

Podatki, ki so na voljo, kažejo, da je klinični odziv običajno dosežen v 12 do 14 tednih zdravljenja (po 3 do 4 odmerkih). Pri bolnikih, pri katerih ni nobenih znakov koristnega učinka zdravljenja v tem času, pa je treba premisliti, ali je nadaljevanje terapije smiselno.

Pri bolnikih, ki tehtajo več kot 100 kg in niso dosegli zadovoljivega kliničnega odziva na zdravljenje po 3 do 4 odmerkih, je potrebno premisliti, ali bi bilo umestno povečanje odmerka golimumaba na 100 mg enkrat na mesec. Upoštevati je potrebno povečano tveganje za pojav določenih resnih neželenih učinkov pri odmerku 100 mg v primerjavi z odmerkom 50 mg (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, pri katerih ni nobenih znakov koristnega učinka zdravljenja niti po prejemu 3 do 4 dodatnih 100 mg odmerkov, pa je treba premisliti, ali je nadaljevanje zdravljenja sploh smiselno.

Izpuščeni odmerek

Če si bolnik pozabi injicirati zdravilo Simponi na načrtovani datum, si mora pozabljeni odmerek injicirati takoj, ko se spomni. Bolnikom morate naročiti, naj si ne injicirajo dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Naslednji odmerek naj si bolnik injicira v skladu z naslednjimi navodili:

- če je z odmerkom zamudil manj kot 2 tedna, si mora bolnik injicirati pozabljeni odmerek in se še naprej držati svojega prvotnega mesečnega režima zdravljenja;
- če je z odmerkom zamudil več kot 2 tedna, si mora bolnik injicirati pozabljeni odmerek in od datuma te injekcije naprej uvesti nov režim zdravljenja enkrat na mesec.

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Pri starostnikih ni potrebna prilagoditev odmerka.

Ledvična in jetrna okvara

Zdravila Simponi niso proučevali pri teh skupinah bolnikov, zato ni mogoče podati priporočil za njegovo odmerjanje.

Pediatrični bolniki

Varnost in učinkovitost zdravila Simponi pri bolnikih, starih manj kot 18 let, še nista bili ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za subkutano uporabo. Po ustreznem usposabljanju iz tehnike subkutanega injiciranja, si lahko bolniki sami injicirajo zdravilo Simponi, če njihov zdravnik odloči, da je to primerno, po potrebi tudi pod zdravniškim nadzorom. Bolnikom je treba naročiti, naj si injicirajo celotno količino zdravila Simponi v skladu z obsežnimi navodili za injiciranje, ki so na voljo v navodilu za uporabo. Za navodilo za injiciranje glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna tuberkuloza (TB) ali druge hude okužbe, kot so sepsa in oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno ali hudo srčno popuščanje (razredov III ali IV po klasifikaciji NYHA) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Okužbe

Bolnike je treba natančno spremljati, da ugotovite morebitne okužbe, vključno s tuberkulozo, pred, med in po zdravljenju z zdravilom Simponi. Ker lahko izločanje golimumaba iz telesa traja do 5 mesecev, morate v tem času nadaljevati s spremljanjem bolnika. Če se pri bolniku pojavi resna okužba ali sepsa, ga ne smete več zdraviti z zdravilom Simponi (glejte poglavje 4.3).

Zdravila Simponi ne smete dajati bolnikom s klinično pomembno, aktivno okužbo. Pri odločanju, ali bi zdravilo Simponi uporabili pri bolnikih s kronično okužbo ali ponavljajočimi se okužbami v anamnezi, pa je potrebna previdnost. Bolnike poučite o potencialnih dejavnikih tveganja za okužbe glede na primer in jim svetujte, naj se jim izogibajo.

Bolniki, ki jemljejo zaviralce TNF, so bolj občutljivi za resne okužbe.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Simponi, so poročali o bakterijskih okužbah (vključno s sepsa in pljučnico), mikobakterijskih okužbah (vključno s tuberkulozo), invazivnih glivičnih okužbah in oportunističnih okužbah, vključno s smrtnimi primeri. Nekatere od teh resnih okužb so se pojavile pri bolnikih na sočasni imunosupresivni terapiji, ki poleg osnovne bolezni lahko tudi prispeva k povečani občutljivosti za okužbe. Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Simponi pojavi nova okužba, je treba natančno spremljati in pri njih opraviti vse diagnostične preiskave. Če se pri bolniku pojavi nova resna okužba ali če dobi sepsa, je treba uporabo zdravila Simponi prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protiglivično terapijo, dokler ne bo okužba obvladana. Pri bolnikih, ki so potovali v kraje, kjer so endemske glivične okužbe, kot so histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza, oziroma so živeli v takšnih krajih, je treba pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Simponi skrbno pretehtati koristi in tveganja zdravljenja s tem zdravilom.

Tuberkuloza

Obstajajo poročila o pojavu tuberkuloze pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Simponi. Poudariti je treba, da je bila pri večini teh poročil tuberkuloza zunaj pljuč in je nastopila bodisi v obliki lokalne ali diseminirane bolezni.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Simponi je treba pri vseh bolnikih oceniti, ali imajo morda aktivno oziroma neaktivno ('latentno') tuberkulozo. Ta ocena naj vključuje podrobno zdravstveno anamnezo, z osebno anamnezo glede tuberkuloze ali morebitnih predhodnih stikov s tuberkuloznimi bolniki in morebitno predhodno in/ali sedanjo imunosupresivno terapijo. Pri vseh bolnikih je treba opraviti ustrezne presejalne preiskave, npr. tuberkulinski kožni test ali krvno preiskavo ter slikanje prsnega koša (preverite, ali so v veljavi kakšne lokalne smernice). Priporočljivo je, da izvedbo teh preiskav vpišete na bolnikovo opozorilno kartico. Zdravnike tudi opozarjamo na tveganje za lažno negativen izvid tuberkulinskega kožnega testa, še posebej pri bolnikih, ki so zelo bolni ali imajo oslabilen imunski sistem.

Če ste pri bolniku postavili diagnozo aktivne tuberkuloze, mu zdravljenja z zdravilom Simponi ne smete uvesti (glejte poglavje 4.3).

Če sumite na latentno tuberkulozo, se posvetujte z zdravnikom, ki ima ustrezno strokovno znanje o zdravljenju tuberkuloze. V vseh spodaj opisanih primerih je treba zelo skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja z zdravilom Simponi.

Če ste postavili diagnozo neaktivne ('latentne') tuberkuloze, bolniku najprej uvedite zdravljenje za latentno tuberkulozo s protituberkulozno terapijo, preden boste lahko začeli zdravljenje z zdravilom Simponi, v skladu z lokalnimi priporočili.

Bolnikom, ki imajo več dejavnikov tveganja oziroma pomembne dejavnike tveganja za tuberkulozo in negativen izvid preiskave na latentno tuberkulozo, pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Simponi po potrebi uvedite protituberkulozno terapijo. Tudi pri tistih bolnikih, ki so imeli v preteklosti latentno ali aktivno tuberkulozo in pri katerih ni mogoče potrditi, da so prejeli zadosten cikel zdravljenja, premislite o uporabi protituberkulozne terapije pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Simponi.

Vsem bolnikom naročite, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se med ali po zdravljenju z zdravilom Simponi pojavijo znaki/simptomi, ki kažejo na tuberkulozo (npr. trdovraten kašelj, hiranje/hujšanje, malo zvišana telesna temperatura).

Reaktivacija virusa hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, vključno z zdravilom Simponi, in so kronični prenašalci tega virusa (t.j. imajo pozitiven izvid na njegov površinski antigen), je nastopila reaktivacija hepatitisa B. V nekaterih primerih je prišlo tudi do smrtnega izida.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Simponi, se morajo bolniki testirati na okužbo z virusom hepatitisa B (HBV). Pri tistih bolnikih, ki imajo pozitiven izvid na okužbo z virusom HBV, je priporočljiv posvet z zdravnikom, ki je strokovnjak za zdravljenje hepatitisa B.

Prenašalce virusa HBV, ki potrebujejo zdravljenje z zdravilom Simponi, natančno spremljajte, da boste pri njih ugotovili morebitne znake in simptome aktivne okužbe s HBV skozi ves čas zdravljenja in še nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja. Na voljo ni dovolj podatkov o zdravljenju bolnikov, ki so prenašalci HBV, s protivirusno terapijo ob zdravljenju z antagonisti TNF za preprečevanje reaktivacije HBV. Pri bolnikih, pri katerih pride do reaktivacije HBV, je

treba zdravilo Simponi ukiniti in jim uvesti učinkovito protivirusno terapijo ob ustreznem podpornem zdravljenju.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

Morebitna vloga zdravljenja z zaviralci TNF pri nastanku malignih bolezni ni znana. Na osnovi sedanjega znanja ni mogoče izključiti morebitnega tveganja za nastanek limfomov, levkemije ali drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, zato je potrebna previdnost pri premisleku o uvedbi zdravljenja z zaviralci TNF pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti malignom, oziroma pri tehtanju, ali naj nadaljujete z zdravljenjem pri tistih bolnikih, ki se jim pojavi malignom.

Malignomi pri pediatričnih bolnikih

Pri otrocih, mladostnikih in mlajših odraslih (do 22 let starosti), ki so se zdravili z zaviralci TNF (začetek zdravljenja je bil pri starosti ≤ 18 let), so po postavitvi zdravila na trg poročali o pojavu malignomov, od katerih so bili nekateri smrtni. Približno v polovici primerov je šlo za limfome, drugi primeri pa so zadevali več različnih malignomov, med drugim tudi redke malignome, ki se običajno pojavljajo ob imunosupresiji. Pri otrocih in mladostnikih, ki se zdravijo z zaviralci TNF, torej ni mogoče izključiti tveganja za nastanek malignomov.

Limfom in levkemija

V nadzorovanem delu kliničnih preskušanj z vsemi zaviralci TNF, vključno z zdravilom Simponi, so opazili več primerov limfoma pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, kot pri tistih iz kontrolne skupine. V kliničnih preskušanjih faze IIb in faze III z zdravilom Simponi je bila incidenca limfoma pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simponi, večja od njegove pričakovane incidence za splošno populacijo. V postmarketinškem spremljanju so poročali o primerih levkemije pri bolnikih zdravljenih z antagonistom TNF. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki imajo dolgotrajno, močno aktivno vnetno bolezen, je osnovno tveganje za limfom in levkemijo povečano, kar dodatno zaplete oceno tveganja.

Drugi malignomi razen limfoma

V nadzorovanem delu kliničnih preskušanj faze IIb in faze III z zdravilom Simponi pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom ali ankilozirajočim spondilitisom je bila incidenca nelimfomskih malignomov (z izjemo nemelanomskega kožnega raka) pri skupini, ki je prejela zdravilo Simponi, podobna kot pri kontrolnih skupinah.

V eksploratornem kliničnem preskušanju za oceno uporabe zdravila Simponi pri bolnikih s hudo trdovratno astmo so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simponi, poročali o večjem številu malignomov kot pri tistih iz kontrolne skupine (glejte poglavje 4.8). Pomen tega izsledka ni znan.

V eksploratornem kliničnem preskušanju za oceno uporabe drugega zaviralca TNF, infliksimaba, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) so poročali o večjem številu malignomov, večinoma v predelu pljuč ter glave in vratu pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z infliksimabom, v primerjavi s tistimi iz kontrolne skupine. Vsi ti bolniki so imeli v pretekli anamnezi močno kajenje. To pomeni, da je potrebna previdnost pri uporabi kateregakoli antagonista TNF pri bolnikih s KOPB in pri tistih, ki imajo povečano tveganje za nastanek malignoma, ker veliko kadijo.

Kongestivno srčno popuščanje (CHF)

Pri uporabi zaviralcev TNF, vključno z zdravilom Simponi, so poročali o primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja (CHF) in novonastalega kongestivnega srčnega popuščanja.

V kliničnem preskušanju z drugim antagonistom TNF so opazili poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja in povečano umrljivost zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. Zdravila Simponi niso proučevali pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem. Zdravilo Simponi je treba uporabljati previdno pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razreda I ali II po klasifikaciji NYHA). Bolnike skrbno spremljajte in pri tistih, ki se jim na novo pojavijo znaki srčnega popuščanja oziroma se ti poslabšajo, ukinite zdravilo Simponi (glejte poglavje 4.3).

Nevrološki dogodki

Uporaba zaviralcev TNF, vključno z zdravilom Simponi, je bila povezana s primeri novonastalih kliničnih simptomov in/ali rentgenskih znakov demielinizirajočih bolezni osrednjega živčevja, vključno z multiplo sklerozo ali s poslabšanjem teh znakov in simptomov in perifernimi motnjami demielinizacije. Pri bolnikih, ki so imeli že pred zdravljenjem demielinizirajočo bolezen oziroma se jim je ta pojavila pred kratkim, je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja zdravljenja z zaviralci TNF, preden jim uvedete zdravljenje z zdravilom Simponi. Premisliti je treba o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Simponi, če se te motnje razvijejo (glejte poglavje 4.8).

Kirurški posegi

Izkušnje glede varnosti zdravljenja z zdravilom Simponi pri bolnikih, ki so imeli kirurški poseg, vključno z arteroplastiko, so omejene. Če je pri bolniku načrtovan kirurški poseg, je torej treba upoštevati dolgo razpolovno dobo zdravila. Bolnike, ki potrebujejo kirurški poseg med zdravljenjem z zdravilom Simponi, je treba natančno spremljati, da ugotovite morebitne okužbe, in jim uvedi potrebne ukrepe.

Imunosupresija

Obstaja možnost, da bodo zaviralci TNF, vključno z zdravilom Simponi, vplivali na obrambo osebe proti okužbam in malignim boleznim, ker je TNF mediator vnetja in spremeni celični imunski odziv.

Avtoimunski procesi

Relativno pomanjkanje TNF_{α} , ki ga povzroči zdravljenje z zaviralci TNF, lahko vodi do sprožitve avtoimunskega procesa. Če se po zdravljenju z zdravilom Simponi pri bolniku pojavijo simptomi, ki kažejo na lupusu podoben sindrom, in ima le-ta tudi pozitiven izvid za protitelesa proti dvojni vijačnici DNA, je treba zdravljenje z zdravilom Simponi ukiniti (glejte poglavje 4.8).

Hematološki neželeni učinki

Obstajajo poročila iz obdobja trženja o pojavu pancitopenije, levkopenije, nevtropenije, aplastične anemije in trombocitopenije pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce TNF. O posameznih vrstah citopenije in pancitopeniji pa so v kliničnih preskušanjih z zdravilom Simponi poročali le redko. Kljub temu vsem bolnikom svetujte, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na pojav krvne diskrazije (npr. trdovratno zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve in bledica). Pri bolnikih s potrjenimi znatnimi hematološkimi motnjami je treba premisliti o ukinitvi zdravljenja z zdravilom Simponi.

Sočasna uporaba antagonistov TNF in anakinre

V kliničnih študijah so pri sočasni uporabi anakinre in nekega drugega zaviralca TNF, t.j. etanercepta, opazili resne okužbe in nevtropenijo, ni pa bilo nobene dodatne klinične koristi njegove sočasne uporabe. Zaradi več neželenih učinkov, ki so jih opazili pri tej kombinirani terapiji, lahko pride do podobne toksičnosti tudi pri uporabi kombinacije anakinre in drugih zaviralcev TNF, zato kombiniranje zdravila Simponi in anakinre ni priporočljivo.

Sočasna uporaba antagonistov TNF in abatacepta

V kliničnih študijah je bila sočasna uporaba antagonistov TNF in abatacepta povezana s povečanim tveganjem za okužbe, vključno z resnimi okužbami, v primerjavi z uporabo samih antagonistov TNF, ni pa bilo nobene dodatne klinične koristi njegove sočasne uporabe. Kombiniranje zdravila Simponi in abatacepta torej ni priporočljivo.

Prehod med posameznimi biološkimi antirevmatiki, ki vplivajo na potek bolezni (DMARD)

Pri prehodu z enega biološkega zdravila na drugega je treba bolnike spremljati, da boste pravočasno ugotovili morebitne znake okužbe.

Cepljenja

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Simponi, so lahko sočasno cepljeni, razen z živimi cepivi (glejte poglavji 4.5 in 4.6). Ni pa podatkov o odzivu na cepljenje, tveganju za okužbe ali morebitnem prenosu okužb z dajanjem živih cepiv bolnikom, ki prejemajo zdravilo Simponi.

Alergijske reakcije

V okviru izkušenj v obdobju trženja so poročali o resnih sistemskih preobčutljivostnih reakcijah (vključno z anafilaktično reakcijo) po uporabi zdravila Simponi. Nekatere od teh reakcij so nastopile že po prvi uporabi zdravila Simponi. Če bolnik dobi anafilaktično reakcijo ali kakšno drugo resno alergijsko reakcijo, mu je treba zdravilo Simponi nemudoma ukiniti in mu uvesti ustrezno drugo terapijo.

Občutljivost za lateks

Ščitnik igle na napolnjenem injekcijskem peresniku je izdelan iz suhe naravne gume, ki vsebuje lateks in lahko povzroča alergijske reakcije pri posameznikih, ki so občutljivi za lateks.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki (≥ 65 let)

V študijah faze III pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom ali ankilozirajočim spondilitisom na splošno niso opazili nobenih razlik v neželenih učinkih (NU), resnih neželenih učinkih (RNU) in resnih okužbah pri bolnikih, starih 65 let ali več (n=155), ki so prejeli zdravilo Simponi, v primerjavi z mlajšimi bolniki. Pri populaciji starejših bolnikov pa je potrebna previdnost pri njihovem zdravljenju, še posebej zaradi večje možnosti za okužbe.

Ledvična in jetrna okvara

Specifičnih študij zdravila Simponi pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro niso izvedli. Zdravilo Simponi uporabljajte previdno pri bolnikih, ki imajo oslABLJENO delovanje jeter (glejte poglavje 4.2).

Pomožne snovi

Zdravilo Simponi vsebuje sorbitol (E420). Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejemati zdravila Simponi.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasna uporaba z anakinro in abataceptom

Kombiniranje zdravila Simponi z anakinro ali abataceptom ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4).

Živa cepiva

Živih cepiv ne smete dajati sočasno z zdravilom Simponi (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Metotreksat

Čeprav sočasna uporaba metotreksata vodi do večjih najnižjih koncentracij zdravila Simponi v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom ali ankilozirajočim spondilitisom, pa podatki, ki so na voljo, ne kažejo potrebe po prilagoditvi odmerka, bodisi pri zdravilu Simponi ali pri metotreksatu (glejte poglavje 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati ustrezno kontracepcijo za preprečevanje nosečnosti, in sicer še vsaj 6 mesecev po zadnjem zdravljenju z golimumabom.

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi golimumaba pri nosečnicah. Ker je golimumab zaviralec TNF, bi lahko njegova uporaba v času nosečnosti vplivala na normalen imunski odziv pri novorojenčku. Študije pri živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih neželenih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka ali ploda, porod ali poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3). Uporaba golimumaba pri nosečih ženskah torej ni priporočljiva in jim ga smete predpisati le, če je nujno.

Golimumab prehaja skozi placento. V serumu dojenčka matere, ki je bila v času nosečnosti zdravljena z monoklonskimi protitelesi, ki nevtralizirajo TNF, so še 6 mesecev zaznavali navzočnost teh protiteles. Posledično lahko pri teh dojenčkih obstaja večje tveganje za okužbe. Dajanje živih cepiv dojenčkom, ki so bili izpostavljeni golimumabu *in utero*, ni priporočljivo še 6 mesecev po materini zadnji injekciji golimumaba v času nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Dojenje

Ni znano, ali se golimumab izloča v materino mleko pri človeku in ali se absorbira v sistemski krvni obtok po zaužitju. Pokazalo se je, da golimumab prehaja v materino mleko pri opicah in ker se tudi humani imunoglobulini izločajo v materino mleko, ženske ne smejo dojiti med zdravljenjem z golimumabom in še najmanj 6 mesecev po njem.

Plodnost

Študije vpliva golimumaba na plodnost pri živalih niso bile opravljene. Študija vpliva na plodnost pri miših z uporabo analognega protitelesa, ki selektivno zavira funkcionalno delovanje mišjega TNF α , ni pokazala nobenih pomembnih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Simponi ima lahko manjši vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, saj lahko po uporabi zdravila Simponi nastopi omotica (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Najpogostejši neželeni učinek zdravila, o katerem so v času do 16. tedna poročali v kontroliranih študijah faze III pri bolnikih z RA, PsA in AS, so bile okužbe zgornjih dihal, ki so se pojavile pri 7,2 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, v primerjavi s 5,8 % bolnikov iz kontrolne skupine. Med najresnejše neželene učinke zdravila, o katerih so poročali pri zdravilu Simponi, pa sodijo resne okužbe (vključno s sepsa, pljučnico, TBC, invazivnimi glivičnimi in oportunističnimi

okužbami), motnje demielinizacije, limfom, reaktivacija okužbe s HBV, kongestivno srčno popuščanje, avtoimunski procesi (lupusu podoben sindrom) in hematološke reakcije (glejte poglavje 4.4).

Tabelarični pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah in pri uporabi golimumaba v obdobju trženja po vsem svetu, so navedeni v Preglednici 1. Neželeni učinki za navedene organske sisteme so podani po posameznih kategorijah pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1
Tabelarični zapis neželenih učinkov

Infekcijske in parazitske bolezni	<p>Zelo pogosti: okužbe zgornjih dihal (nazofaringitis, faringitis, laringitis in rinitis)</p> <p>Pogosti: bakterijske okužbe (npr. celulitis), virusne okužbe (npr. gripa in herpes), bronhitis, sinusitis, površinske glivične okužbe</p> <p>Občasni: septični šok, sepsa, tuberkuloza, okužbe spodnjih dihal (npr. pljučnica), oportunistične okužbe (npr. invazivne glivične okužbe [histoplasmoza, kokcidiodomikoza in pnevmocitoza], bakterijske in atipične mikobakterijske okužbe ter okužbe s protozoi), pielonefritis, abscesi, bakterijski artritis, infekcijski bursitis</p> <p>Redki: reaktivacija hepatitisa B</p>
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe	<p>Občasni: novotvorbe (npr. kožni rak, ploščatocelični karcinom in melanocitni nevus)</p> <p>Redki: limfom, levkemija</p>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<p>Pogosti: anemija</p> <p>Občasni: levkopenija, trombocitopenija</p> <p>Redki: pancitopenija</p> <p>Neznana: aplastična anemija*</p>
Bolezni imunskega sistema	<p>Pogosti: alergijske reakcije (bronhospazem, preobčutljivost, urtikarija), pozitiven izvid na avtoprotitelesa</p> <p>Redki: hude sistemske preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaktično reakcijo), vaskulitis (sistemski), sarkoidoza</p>
Bolezni endokrinega sistema	<p>Občasni: bolezni ščitnice (npr. hipotireoza, hipertireoza in golša)</p>
Presnovne in prehranske motnje	<p>Občasni: zvečana vrednost glukoze v krvi, zvečana vrednost lipidov</p>
Psihiatrične motnje	<p>Pogosti: depresija, nespečnost</p>
Bolezni živčevja	<p>Pogosti: omotica, parestezije, glavobol</p> <p>Občasni: motnje demielinizacije (centralne in periferne), motnje ravnotežja, disgevizija</p>

Očesne bolezni	Občasni: motnje vida (npr. zamegljen vid in zmanjšana ostrina vida), konjunktivitis, očesne alergije (na primer pruritus in draženje)
Srčne bolezni	Občasni: kongestivno srčno popuščanje (novonastalo ali poslabšanje obstoječega), aritmija, ishemična bolezen koronarnih arterij
Žilne bolezni	Pogosti: hipertenzija Občasni: tromboza (npr. globoka venska tromboza in aortna tromboza), Raynaudov fenomen, vročinski oblivi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Občasni: astma in sorodni simptomi (npr. piskanje v pljučih in hiperaktivnost bronhijev) Redki: intersticijska pljučna bolezen
Bolezni prebavil	Pogosti: zaprtje, dispepsija, bolečine v prebavilih in trebuhu, navzea Občasni: vnetne bolezni prebavil (npr. gastritis in kolitis), gastro-ezofagealna refluksna bolezen, stomatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti: zvišana vrednost alanin-aminotransferaze, zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze Občasni: holelitiaza, jetrne bolezni
Bolezni kože in podkožja	Pogosti: alopecija, dermatitis, pruritus, izpuščaj Občasni: psoriza (novonastala ali poslabšanje že obstoječe psorize palmarno/plantarna in pustulozna), urtikarija, vaskulitis (kožni)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Redki: lupusu podoben sindrom
Bolezni sečil	Občasni: bolezni sečnega mehurja Redki: ledvične bolezni
Motnje reprodukcije in dojk	Občasni: bolezni dojk, menstrualne motnje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti: zvišana telesna temperatura, astenija, reakcija na mestu injiciranja (npr. eritem na mestu injiciranja, urtikarija, zatrdlina, bolečine, podplutbe, pruritus, draženje in parestezije), slabše celjenje, tiščanje v prsih
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	Občasni: zlomi kosti
* Le-to so opazili pri drugih zaviralcih TNF, v kliničnih študijah z golimumabom pa je ni bilo.	

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so v času do 16. tedna poročali v kombiniranih študijah faze III pri bolnikih z RA, PsA in AS, so bile okužbe zgornjih dihal, ki so se pojavile pri 7,2 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom (incidenca na 100 preiskovanec-let: 26,3; 95 % IZ: 22,1, 31,2) v primerjavi s 5,8 % bolnikov iz kontrolne skupine (incidenca na 100 preiskovanec-let: 22,9; 95 % IZ: 16,6, 30,7). V kontroliranih in nekontroliranih delih študij z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 3 leta je bila incidenca okužb zgornjih dihal na 100 preiskovanec-let 17,4 dogodka; 95 % IZ: 16,4, 18,6 za bolnike, zdravljenje z golimumabom.

V kontroliranih preskušanjih faze III pri bolnikih z RA, PsA in AS so v času do 16. tedna opazili okužbe pri 28,3 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom (incidenca na 100 preiskovanec-let: 128,0; 95 % IZ: 118,3, 138,2), v primerjavi s 24,7 % bolnikov iz kontrolne skupine (incidenca na 100 preiskovanec-let: 116,6; 95 % IZ: 101,8, 132,9). V kontroliranih in nekontroliranih delih študij z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 3 leta je bila incidenca okužb na 100 preiskovanec-let 96,0 dogodka; 95 % IZ: 93,5, 98,6 za bolnike, zdravljenje z golimumabom.

V kontroliranih preskušanjih faze III pri bolnikih z RA, PsA in AS so v času do 16. tedna opazili resne okužbe pri 1,4 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in pri 1,3 % bolnikov, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Do 16. tedna je bila incidenca resnih okužb na 100 preiskovanec-let spremljanja 7,4; 95 % IZ: 4,6, 11,1 za skupino, ki je prejela golimumab v odmerku 100 mg, 3,3; 95 % IZ: 1,3, 6,9 za skupino, ki je prejela golimumab v odmerku 50 mg, in 4,2; 95 % IZ: 1,8, 8,2 za skupino, ki je prejela placebo. Med resne okužbe, ki so jih opazili pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, so sodile tuberkuloza, bakterijske okužbe, vključno s sepsa in pljučnico, invazivne glivične in ostale oportunistične okužbe. Nekatere od njih so bile smrtne. V kontroliranih in nekontroliranih delih preskušanj faze II in faze III pri bolnikih z RA, PsA in AS, z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 3 leta je bila incidenca resnih okužb, vključno s oportunističnimi okužbami in tuberkulozo, večja med bolniki, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, kot med tistimi, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg. Incidenca vseh resnih okužb na 100 preiskovanec-let je bila 5,1; 95 % IZ: 4,4, 5,9, pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, in 3,0; 95 % IZ: 2,4, 3,8, pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg.

Malignomi

Limfom

Incidenca limfoma pri bolnikih z RA, PsA in AS, zdravljenih z zdravilom Simponi, v kontroliranih delih kliničnih preskušanj faze IIb in III in v času približno 3-letnega spremljanja bolnikov, je bila večja od pričakovane za splošno populacijo. V kontroliranih in nekontroliranih delih teh preskušanj z medianim trajanjem spremljanja približno 3 leta, so opazili večjo incidenco limfoma med bolniki, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, kot med bolniki, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg. Diagnozo limfoma so postavili pri 7 preiskovancih (pri 1 iz skupine, ki je prejela golimumab v odmerku 50 mg, in pri 6 iz skupine, ki je prejela golimumab v odmerku 100 mg). Incidenca (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja je bila 0,04 dogodka (0,00, 0,24) za zdravljenje s 50 mg golimumaba, 0,18 dogodka (0,06, 0,38) za zdravljenje s 100 mg golimumaba in 0,00 dogodka (0,00, 0,84) za placebo. Večina limfomov se je pojavila v študiji GO-AFTER, v katero so bili vključeni bolniki, ki so bili že prej izpostavljeni zdravilom proti TNF in pri katerih je bilo trajanje bolezni daljše in je bila le-ta bolj odporna na zdravljenje. Glejte poglavje 4.4.

Drugi malignomi razen limfoma

V kontroliranih delih kliničnih preskušanj faze IIb in faze III z zdravilom Simponi pri bolnikih z RA, PsA in AS in v času približno 3-letnega spremljanja bolnikov je bila incidenca nelimfomskih malignomov (z izjemo nemelanomskega kožnega raka) pri skupini, ki je prejela zdravilo Simponi, podobna kot pri kontrolnih skupinah.

V času približno 3-letnega spremljanja bolnikov v okviru študij faze IIb in faze III pri bolnikih z revmatološkimi indikacijami so diagnozo nemelanomskega kožnega raka postavili pri 33 preiskovancih (5 iz skupine, ki je prejela placebo, 10 iz skupine, ki je prejela golimumab v odmerku 50 mg in 18 iz skupine, ki je prejela golimumab v odmerku 100 mg), z naslednjima incidencama (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja: 0,49 (0,33, 0,71) kombinirano za golimumab in 1,40 (0,46, 3,28) za placebo.

V času približno 3-letnega spremljanja bolnikov v okviru študij faze IIb in faze III pri bolnikih z revmatološkimi indikacijami so diagnozo drugih malignomov razen nemelanomskega kožnega raka in limfoma postavili pri 34 preiskovancih (2 iz skupine, ki je prejela placebo, 18 iz skupine, ki je prejela golimumab v odmerku 50 mg in 14 iz skupine, ki je prejela golimumab v odmerku 100 mg), z naslednjima incidencama (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja: 0,56 (0,38, 0,79) kombinirano za golimumab in 0,56 (0,07, 2,02) za placebo. Glejte poglavje 4.4.

Prijavljeni primeri v kliničnih študijah pri bolnikih z astmo

V eksploratorni klinični študiji so bolniki s hudo persistentno astmo subkutano prejeli uvajalni odmerek golimumaba (150 % določenega terapevtskega odmerka) v tednu 0, potem pa so subkutano prejeli 200 mg golimumaba, 100 mg golimumaba ali 50 mg golimumaba na vsake 4 tedne, do 52. tedna. Ugotovili so osem malignomov v kombinirani skupini, zdravljeni z golimumabom (n=230), in nobenega v skupini, ki je prejela placebo (n=79). O limfomu so poročali pri 1 bolniku, o nemelanomskem kožnem raku pri 2 bolnikih in o drugih malignomih pri 5 bolnikih. Pri tem niso opazili, da bi se določena vrsta malignoma pojavljala bolj pogosto.

Med s placebom kontroliranim delom te študije je bila incidenca (95 % IZ) vseh malignomov na 100 preiskovanec-let spremljanja v skupini, ki je prejela golimumab, 3,19 (1,38, 6,28). V tej študiji je bila incidenca (95 % IZ) limfoma na 100 preiskovanec-let spremljanja v skupini, ki je prejela golimumab, 0,40 (0,01, 2,20), medtem ko je za nemelanomske vrste kožnega raka znašala 0,79 (0,10, 2,86) in 1,99 (0,64, 4,63) za druge malignome. Pri preiskovancih, ki so prejeli placebo, pa je bila incidenca (95 % IZ) na 100 preiskovanec-let spremljanja teh malignomov 0,00 (0,00, 2,94). Pomen tega izsledka ni znan.

Nevrološki dogodki

V kontroliranih in nekontroliranih delih kliničnih preskušanj faze II pri bolnikih z RA in faze III pri bolnikih z RA, PsA in AS z medianim trajanjem spremljanja bolnikov približno 3 leta, so opazili večjo incidenco demielinizirajočih boleznih pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 100 mg, kot pri bolnikih, ki so prejeli golimumab v odmerku 50 mg. Glejte poglavje 4.4.

Zvišanje jetrnih encimov

V kontroliranih preskušanjih faze III v okviru študij RA in PsA se je v času do 16. tedna pojavljalo blago zvišanje vrednosti ALT (> 1 in < 3 x zgornje meje normalnih vrednosti (ULN)), in sicer v podobnih odstotkih pri bolnikih iz skupine, ki je prejela golimumab, kot pri tistih iz kontrolne skupine (22,1 % do 27,4 % bolnikov). V študiji AS je imelo blago zvišanje vrednosti ALT večje število bolnikov, zdravljenih z golimumabom (25,6 %), kot bolnikov iz kontrolne skupine (3,9 %). V času približno 3-letnega spremljanja bolnikov je bila incidenca blagega

zvišanja vrednosti ALT pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, podobna kot pri tistih iz kontrolne skupine v študijah RA in PsA. V skupini bolnikov z AS pa je bila incidenca blagega zvišanja vrednosti ALT večja v skupini bolnikov, zdravljenih z golimumabom, kot pa pri bolnikih iz kontrolne skupine.

V študijah pri bolnikih z RA in AS so bila v času do 16. tedna zvišanja vrednosti ALT $\geq 5 \times$ ULN občasna in so jih več opazili pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom (0,4 % do 0,9 %), kot pri tistih iz kontrolne skupine (0,0 %). Takšne tendence niso opazili v skupini bolnikov s PsA. V času približno 3-letnega spremljanja bolnikov je bila incidenca zvišanja vrednosti ALT $\geq 5 \times$ ULN pri bolnikih, zdravljenih z golimumabom, podobna kot pri tistih iz kontrolne skupine v študijah faze III pri bolnikih z RA, PsA in AS. Na splošno so bila ta zvišanja asimptomatična in nenormalne vrednosti so se zmanjšale ali vrnila na normalo bodisi ob nadaljnjem zdravljenju, po ukinitvi golimumaba ali po spremembi sočasno predpisanih zdravil.

V programu faze II in faze III pri bolnikih z RA, PsA in AS se je pri enem bolniku z obstoječimi motnjami jeter, ki je med zdravljenjem z golimumabom prejemal tudi druga zdravila, ki so zameglila stanje, pojavil smrtni neinfekcijski hepatitis z zlatenico. Vloge golimumaba pri tem dogodku ni mogoče izključiti.

Reakcije na mestu injiciranja

V kontroliranih preskušanjih faze III pri bolnikih z RA, PsA in AS je imelo v času do 16. tedna 5,8 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, reakcije na mestu injiciranja, v primerjavi z 2,2 % bolnikov iz kontrolne skupine. Prisotnost protiteles proti golimumabu lahko poveča tveganje za reakcije na mestu injiciranja. Večinoma so bile reakcije na mestu injiciranja blage do zmerne, najpogostejši znak te reakcije pa je bil eritem na mestu injiciranja. Pojav reakcije na mestu injiciranja običajno ne narekuje ukinitve zdravljenja.

V kontroliranih preskušanjih faze IIb in faze III pri bolnikih z RA, PsA in AS in s hudo persistentno astmo se niso pri nobenem bolniku, zdravljenem z golimumabom, pojavile anafilaktične reakcije.

Avtoimunska protitelesa

V preskušanjih faze III pri bolnikih z RA, PsA in AS je bil v času enoletnega spremljanja bolnikov izvid na protitelesa ANA na novo pozitiven pri 4,0 % bolnikov, zdravljenih z golimumabom, in pri 2,6 % bolnikov iz kontrolne skupine (s titri 1:160 ali več). Po 1 letu spremljanja bolnikov, ki so imeli na začetku študije negativen izvid na dsDNA, so se občasno pojavljala protitelesa proti dsDNA.

4.9 Preveliko odmerjanje

V klinični študiji so bolniki prejeli enkratne intravenske odmerke do 10 mg/kg in ni prišlo do toksičnosti, ki bi omejevala odmerke. V primeru prevelikega odmerjanja priporočamo, da bolnika spremljate, da boste lahko ugotovili morebitne znake ali simptome neželenih učinkov in mu nemudoma uvedli ustrezno simptomatično zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- α), oznaka ATC: L04AB06

Mehanizem delovanja

Golimumab je humano monoklonsko protitelo, ki z veliko afiniteto tvori stabilne komplekse tako s topnimi kot s transmembranskimi bioaktivnimi oblikami človeškega TNF- α , kar preprečuje vezavo TNF- α na njegove receptorje.

Farmakodinamični učinki

Raziskave so pokazale, da vezava humanega TNF na golimumab nevtralizira ekspresijo adhezijskih molekul E-selektina, žilne celične adhezijske molekule (VCAM)-1 in medcelične adhezijske molekule (ICAM)-1 na celični površini človeških endotelijskih celic, ki jo sproži TNF- α . *In vitro* pa golimumab tudi zavira s TNF sproženo sekrecijo interleukina (IL)-6, IL-8 in spodbujevalnega faktorja za granulocitno-makrofagne kolonije (GM-CSF) iz človeških endotelijskih celic.

Opazili so tudi izboljšanje vrednosti C-reaktivnega proteina (CRP) v primerjavi s skupinami, ki so prejemale placebo. Zdravljenje z zdravilom Simponi je tudi povzročilo bistveno zmanjšanje serumske koncentracije IL-6, ICAM-1, matriksne metaloproteinaze (MMP)-3 in žilnega endotelijskega rastnega faktorja (VEGF) glede na začetek študije, v primerjavi s kontrolno skupino. Poleg tega so bile koncentracije TNF- α zmanjšane pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in ankilozirajočim spondilitisom, koncentracije IL-8 pa so bile zmanjšane pri bolnikih s psoriatičnim artritisom. Te spremembe so opazili ob prvi oceni stanja (v 4. tednu) po prvem prejemu zdravila Simponi in so se običajno ohranjale do 24. tedna.

Klinična učinkovitost

Revmatoidni artritis

Učinkovitost zdravila Simponi so dokazali v treh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih in s placebo nadzorovanim študijah pri 1.500 bolnikih, starih ≥ 18 let, ki so jim postavili diagnozo zmerno do močno aktivnega revmatoidnega artritisa po kriterijih Ameriškega koledža za revmatologijo (American College of Rheumatology - ACR) najmanj 3 mesece pred presejalnim pregledom. Ti bolniki so imeli najmanj 4 otekle in 4 boleče sklepe. Zdravilo Simponi ali placebo so jim subkutano dajali na vsake 4 tedne.

V študiji GO-FORWARD so ovrednotili 444 bolnikov, ki so imeli aktivni revmatoidni artritis kljub prejemanju stalnega odmerka metotreksata najmanj 15 mg/teden in pred tem niso bili zdravljeni z zaviralcem TNF. Te bolnike so naključno razvrstili bodisi v skupino, ki bo prejela placebo in metotreksat, zdravilo Simponi 50 mg in metotreksat, zdravilo Simponi 100 mg in metotreksat, ali pa zdravilo Simponi 100 mg in placebo. Bolniki, ki so prejemali placebo in metotreksat, so po 24. tednu prešli na zdravljenje z zdravilom Simponi 50 mg in metotreksatom. V 52. tednu pa so bolnike vključili v podaljšek odprte dolgoročne študije.

V študiji GO-AFTER pa so ovrednotili 445 bolnikov, ki so se pred tem zdravili z enim ali več zaviralcev TNF, t.j. adalimumabom, etanerceptom ali infliksimabom. Te bolnike so naključno razvrstili bodisi v skupino, ki bo prejela placebo, zdravilo Simponi 50 mg ali zdravilo Simponi 100 mg. Bolnikom so dovolili, da v času študije nadaljujejo s sočasnimi zdravljenjem s terapijo DMARD z metotreksatom, sulfasalazinom (SSZ) in/ali hidrosiklorokvinom (HCQ). Navedeni razlogi za ukinitvev predhodne terapije z zaviralci TNF so bili nezadostna učinkovitost (58%), neprenašanje zdravila (13%) in drugi razlogi poleg varnosti ali učinkovitosti (29%, večinoma iz finančnih razlogov).

V študiji GO-BEFORE so ovrednotili 637 bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom, ki še niso prejeli metotreksata in pred tem niso bili zdravljeni z zdravilom proti TNF. Bolnike so naključno razvrstili v več skupin: za prejemanje placeba in metotreksata, za prejemanje zdravila Simponi 50 mg in metotreksata, za prejemanje zdravila Simponi 100 mg in metotreksata ali pa za prejemanje zdravila Simponi 100 mg in placeba. V 52. tednu so bolnike vključili v odprto, dolgoročno podaljšanje študije, v katerem so pri bolnikih, ki so prejeli placebo in metotreksat in so imeli najmanj en boleč ali otekel sklep, prešli na prejemanje zdravila Simponi 50 mg in metotreksata.

V študiji GO-FORWARD je bil primarni opazovani dogodek sestavljen iz odstotka bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20 v 14. tednu in izboljšanja rezultatov vprašalnika za oceno zdravstvenega stanja (Health Assessment Questionnaire - HAQ) v 24. tednu glede na začetek študije. V študiji GO-AFTER je bil primarni opazovani dogodek odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20 v 14. tednu. V študiji GO-BEFORE je bil primarni opazovani dogodek sestavljen iz odstotka bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 50 v 24. tednu, in spremembe rezultata na po Sharpu modificirani lestvici van der Heijde (vdH-S) v 52. tednu glede na izhodiščne vrednosti. Poleg določitve primarnega končnega rezultata(ov) so opravili tudi dodatne ocene vpliva zdravljenja z zdravilom Simponi na znake in simptome artritisa, telesno funkcijo in zdravstveno kakovost življenja.

Na splošno niso opazili nikakršnih klinično pomembnih razlik v merilih učinkovitosti med shemama odmerjanja zdravila Simponi s 50 mg ali 100 mg ob sočasnem jemanju metotreksata.

Znaki in simptomi

Bistveni rezultati za ACR za zdravilo Simponi 50 mg odmerek v 14., 24. in 52. tednu za GO-FORWARD, GO-AFTER in GO-BEFORE so prikazani v Preglednici 2 in opisani v nadaljevanju. Odzive so opazili že ob prvi oceni (v 4. tednu) po prvi uporabi zdravila Simponi.

V študiji GO-FORWARD med 89 preiskovanci, ki so bili naključno razvrščeni v skupino, ki je prejela 50 mg zdravila Simponi in metotreksat, jih je v 104. tednu 48 še vedno prejelo to zdravljenje. Od tega je imelo 40 bolnikov odziv ACR 20, 33 jih je imelo odziv ACR 50, 24 pa odziv ACR 70 v 104. tednu.

V študiji GO-AFTER je bil odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20, večji pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Simponi kot pri tistih, ki so prejeli placebo, ne glede na prijavljeni razlog za ukinitve enega ali več prej uporabljenih zaviralcev TNF.

Preglednica 2

Bistveni rezultati glede učinkovitosti iz nadzorovanih delov študij GO-FORWARD, GO-AFTER in GO-BEFORE

	GO-FORWARD aktiven RA kljub prejemanju metotreksata		GO-AFTER aktiven RA, ki je bil pred tem zdravljen z enim ali več zaviralci TNF		GO-BEFORE aktiven RA, predhodno še nezdravljenih z MTX	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX

n ^a	133	89	150	147	160	159
Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov						
ACR 20						
14. teden	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
24. teden	28 %	60 %*	16 %	31 % p=0,002	49 %	62 %
52. teden	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ACR 50						
14. teden	10 %	35 %*	7 %	15 % p=0,021	NA	NA
24. teden	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
52. teden	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ACR 70						
14. teden	4 %	14 % p=0,008	2 %	10 % p=0,005	NA	NA
24. teden	5 %	20 %*	2 %	9 % p=0,009	16 %	24 %
52. teden	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %
^a n pomeni število randomiziranih bolnikov; dejansko število bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti za vsak končni rezultat, pa se lahko razlikuje med časovnimi točkami. * p ≤ 0,001 NA: Not applicable						

V študiji GO-BEFORE primarne analize pri bolnikih z zmernim do hudim revmatoidnim artritisom (skupno za skupini, ki sta prejemale zdravilo Simponi 50 mg in 100 mg z metotreksatom, v primerjavi s skupino, ki je prejemale samo metotreksat za ACR50) v 24. tednu niso bile statistično značilne (p=0,053). V 52. tednu je bil pri celotni populaciji odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR, v skupini, ki je prejemale zdravilo Simponi 50 mg in metotreksat, na splošno višji, vendar ne značilno drugačen kot v skupini, ki je prejemale samo metotreksat (glejte Preglednico 2). Izvedene so bile tudi dodatne analize pri podskupinah, ki so reprezentativne za navedeno populacijo bolnikov s hudim, aktivnim in napredujočim revmatoidnim artritisom. Na splošno se je pokazal večji učinek zdravila Simponi 50 mg z metotreksatom v primerjavi s samim metotreksatom pri navedeni populaciji v primerjavi s celotno populacijo.

V študijah GO-FORWARD in GO-AFTER so opazili klinično pomembne in statistično značilne odzive na lestvici aktivnosti bolezni (Disease Activity Scale – DAS 28) ob vsaki predhodno določeni časovni točki, v 14. tednu in v 24. tednu (p ≤ 0,001). Med bolniki, na začetku študije naključno razporejenimi v skupino, ki je prejemale zdravilo Simponi, so se pri tistih, ki so se še naprej zdravili z zdravilom Simponi, odzivi DAS 28 ohranili vse do 104. tedna.

V študiji GO-BEFORE so merili velik klinični odziv, ki je bil opredeljen kot ohranjanje odziva ACR 70 skozi neprekinjeno obdobje 6 mesecev. V 52. tednu je v skupini, ki je prejemale zdravilo Simponi 50 mg z metotreksatom, 15% bolnikov doseglo velik klinični odziv, v primerjavi s samo 7% bolnikov iz skupine, ki je prejemale placebo z metotreksatom (p = 0,018). Med 159 preiskovanci, ki so bili naključno razvrščeni v skupino, ki je prejemale zdravilo Simponi 50 mg z metotreksatom, jih je bilo v 104. tednu 96 še vedno na tem zdravljenju. Med njimi je

imelo v 104. tednu 85 bolnikov odziv ACR 20, 66 bolnikov odziv ACR 50 in 53 bolnikov odziv ACR 70.

Radiografski odziv:

V študiji GO-BEFORE so uporabili spremembo od začetne vrednosti rezultata vdH-S, ki je sestavljeni rezultat za strukturne okvare in na podlagi katerega radiografsko merimo število in velikost erozij v sklepih ter stopnjo zoženja sklepne špranje v rokah/zapestjih in stopalih za oceno stopnje strukturnih okvar. Ključni rezultati za uporabo zdravila Simponi v odmerku 50 mg v 52. tednu so predstavljeni v Preglednici 3.

Število bolnikov brez novih erozij ali s spremembo glede na začetne vrednosti skupnega rezultata $vdH-S \leq 0$ je bilo statistično značilno večje pri skupini bolnikov, zdravljenih z zdravilom Simponi, kot pa v kontrolni skupini ($p = 0,003$). Tudi radiografski učinki, ki so jih ugotovili v 52. tednu, so se ohranili do 104. tedna.

Preglednica 3

Radiografska srednja vrednost (SD) sprememb glede na začetne vrednosti skupnega rezultata vdH-S v 52. tednu pri celotni skupini bolnikov, vključenih v študijo GO-BEFORE

	Placebo + metotreksat	Simponi 50 mg + metotreksat
n ^a	160	159
Skupni rezultat		
Začetna vrednost	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Sprememba glede na začetno vrednost	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Rezultat za erozije		
Začetna vrednost	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Sprememba glede na začetno vrednost	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Rezultat JSN		
Začetna vrednost	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Sprememba glede na začetno vrednost	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**
^a n pomeni randomizirane bolnike * p = 0,015 ** p = 0,044		

Telesna funkcija in zdravstvena kakovost življenja

Telesno funkcijo in stopnjo invalidnosti so v študijah GO-FORWARD in GO-AFTER ocenjevali kot ločena končna rezultata s pomočjo indeksa invalidnosti HAQ. V teh študijah so z zdravilom Simponi dosegli klinično pomembno in statistično značilno izboljšanje rezultata HAQ glede na začetek študije v primerjavi s kontrolno skupino v 24. tednu. Med bolniki, na začetku študije naključno razporejenimi v skupino, ki je prejela zdravilo Simponi, se je pri tistih, ki so se še naprej zdravili z zdravilom Simponi, izboljšanje rezultata na lestvici HAQ ohranilo vse do 104. tedna.

V študiji GO-FORWARD so pokazali klinično pomembno in statistično značilno izboljšanje zdravstvene kakovosti življenja, merjene z oceno vprašalnika SF-36 (dela, povezanega s telesnim zdravjem) pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simponi, v primerjavi s placebom v 24. tednu. Med bolniki, na začetku študije naključno razporejenimi v skupino, ki je prejela zdravilo

Simponi, se je pri tistih, ki so se še naprej zdravili z zdravilom Simponi, izboljšanje rezultata vprašalnika SF-36 glede telesnega zdravja ohranilo vse do 104. tedna. V študijah GO-FORWARD in GO-AFTER so opazili statistično značilno izboljšanje utrujenosti, kar so merili s funkcionalno oceno na lestvici utrujenosti pri zdravljenju kronične bolezni (FACIT-F).

Psoriatični artritis

Varnost in učinkovitost zdravila Simponi so ovrednotili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji (GO-REVEAL) pri 405 odraslih bolnikih z aktivnim PsA (≥ 3 oteklimi sklepi in ≥ 3 bolečimi sklepi) kljub prejetju nesteroidnih antirevmatikov (NSAID) ali terapije DMARD. Bolniki v tej študiji so imeli diagnozo psoriatičnega artritisa najmanj 6 mesecev in so imeli najmanj blago psoriatično bolezen. V študijo so bili vključeni bolniki z vsemi podvrstami psoriatičnega artritisa, vključno s poliartrikularnim artritisom brez revmatoidnih vozličev (43%), asimetričnim perifernim artritisom (30%), distalnim artritisom interfalangealnih sklepov (DIP) (15%), spondilitisom s perifernim artritisom (11%) in artritisom mutilans (1%). Prejšnje zdravljenje z zaviralci TNF pa več ni bilo dovoljeno. Bolniki so prejeli zdravilo Simponi ali placebo subkutano na vsake 4 tedne. Vse bolnike so naključno razvrstili bodisi v skupino za placebo, zdravilo Simponi v odmerku 50 mg, ali zdravilo Simponi v odmerku 100 mg. Bolniki, ki so prejeli placebo, so po 24. tednu prešli na zdravilo Simponi v odmerku 50 mg. V 52. tednu pa so ti bolniki vstopili v odprto, dolgoročno podaljšanje študije. Približno 48% bolnikov je še naprej jemalo stalne odmerke metotreksata (≤ 25 mg/teden). Sočasna primarna končna opazovana dogodka sta bila odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20 v 14. tednu, in sprememba v skupni oceni vdH-S, prilagojeni za PsA, v 24. tednu glede na začetne vrednosti.

Na splošno niso opazili nikakršnih klinično pomembnih razlik v merilih učinkovitosti med shemama odmerjanja zdravila Simponi s 50 mg ali 100 mg.

Znaki in simptomi

Ključni rezultati za 50 mg odmerek v 14. tednu in 24. tednu so prikazani v Preglednici 4 in opisani v nadaljevanju.

Preglednica 4
Bistveni rezultati glede učinkovitosti iz študije GO-REVEAL

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov		
ACR 20		
14. teden	9%	51%
24. teden	12%	52%
ACR 50		
14. teden	2%	30%
24. teden	4%	32%
ACR 70		
14. teden	1%	12%
24. teden	1%	19%
PASI^b 75^c		
14. teden	3%	40%
24. teden	1%	56%

	Placebo	Simponi 50 mg*
* $p < 0,05$ za vse primerjave		
a n pomeni število randomiziranih bolnikov; dejansko število bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti za vsak končni rezultat, pa se lahko razlikuje med časovnimi točkami		
b <i>Indeks površine psoriaze in jakosti bolezni (PASI)</i>		
c Na podlagi podskupine bolnikov z $\geq 3\%$ prizadete telesne površine (BSA) na začetku študije, 79 bolnikov (69,9%) v skupini za prejetje placeba in 109 (74,3%) v skupini za prejetje zdravila Simponi v odmerku 50 mg.		

Odziv so opazili že pri prvi oceni (v 4. tednu) po prvi uporabi zdravila Simponi. Podobne odzive ACR 20 v 14. tednu so opazili pri bolnikih s podvrstami psoriatičnega artritisa, t.j. pri poliartikularnem artritisu brez revmatoidnih vozličev in pri asimetričnem perifernem artritisu. Število bolnikov z drugimi podvrstami psoriatičnega artritisa pa je bilo premajhno, da bi omogočilo smiselno oceno. Odzivi, ki so jih opazili v skupini bolnikov, zdravljenih z zdravilom Simponi, so bili podobni kot pri bolnikih, ki so sočasno prejemali metotreksat oziroma ga niso prejemali. Od 146 bolnikov, ki so bili naključno razvrščeni v skupino za prejetje zdravila Simponi v odmerku 50 mg, jih je bilo v 104. tednu 70 še vedno na tem zdravljenju. Od teh 70 bolnikov jih je imelo 64 odziv ACR 20, 46 odziv ACR 50 in 31 odziv ACR 70.

Statistično značilen odziv na zdravljenje, merjen z DAS28, so opazili tudi v 14. in 24. tednu ($p < 0,05$).

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Simponi, so v 24. tednu opazili izboljšanje parametrov periferne aktivnosti psoriatičnega artritisa (npr. števila oteklih sklepov, števila bolečih oziroma občutljivih sklepov, daktilitisa in entezitisa). Zdravljenje z zdravilom Simponi je vodilo do bistvenega izboljšanja telesne funkcije, ki so jo ocenili z vprašalnikom HAQ, pa tudi do bistvenega izboljšanja zdravstvene kakovosti življenja, ki so jo merili z zbirnimi rezultati za telesno in duševno komponento vprašalnika SF-36. Pri bolnikih, ki so se ves čas zdravili z zdravilom Simponi, odkar so bili v to skupino naključno razvrščeni na začetku študije, so se vrednosti odzivov DAS28 in HAQ ohranjale vse do 104. tedna.

Radiografski odziv:

Strukturne okvare v obojem - v dlaneh in stopalih - so ocenjevali z rentgenskim slikanjem na podlagi sprememb v oceni vdH-S, prilagojeni za PsA z dodatkom distalnih interfalangealnih sklepov roke, v primerjavi z začetnimi vrednostmi.

Zdravljenje z zdravilom Simponi v odmerku 50 mg je zmanjšalo hitrost napredovanja okvare perifernih sklepov v primerjavi s placebom v 24. tednu. To so merili na podlagi sprememb v skupni modificirani oceni vdH-S glede na začetne vrednosti (v skupini za prejetje placeba je srednja vrednost ocene + SD znašala $0,27 + 1,3$, v primerjavi z $-0,16 + 1,3$ v skupini za prejetje zdravila Simponi; $p = 0,011$). Od 146 bolnikov, ki so bili naključno razvrščeni v skupino za prejetje zdravila Simponi v odmerku 50 mg, so bili rentgenski podatki za 52. teden na voljo pri 126 bolnikih, od katerih jih 77 % ni kazalo nikakršnega napredovanja bolezni v primerjavi z začetnimi vrednostmi. V 104. tednu pa so bili rentgenski podatki na voljo za 114 bolnikov in 77 % jih ni kazalo nikakršnega napredovanja bolezni v primerjavi z začetnimi vrednostmi.

Ankilozirajoči spondilitis

Varnost in učinkovitost zdravila Simponi so ovrednotili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji (GO-RAISE) pri 356 odraslih bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom (opredeljenim z Bathovim indeksom aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (BASDAI) ≥ 4 in VAS za skupno jakost bolečin v hrbtu ≥ 4 na lestvici od 0 do

10 cm). Bolniki, ki so bili vključeni v to študijo, so imeli aktivno bolezen kljub obstoječemu ali prejšnjemu zdravljenju z nesteroidnimi antirevmatiki ali terapijo DMARD in se pred tem niso zdravili z zaviralci TNF. Zdravilo Simponi ali placebo so jim dajali subkutano na vsake 4 tedne. Te bolnike so naključno razporedili v skupine za prejemanje placeba, zdravila Simponi 50 mg ali zdravila Simponi 100 mg in so jim dovolili nadaljevati s sočasno terapijo DMARD (metotreksat, sulfasalazin in/ali hidroksiklorokvin). Primarni končni rezultat je bil odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv ASAS 20 na lestvici študijske skupine za oceno ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group - ASAS) v 14. tednu. S placebom nadzorovani podatki o učinkovitosti zdravila so bili zbrani in analizirani za čas do 24. tedna.

Bistveni rezultati za 50 mg odmerek so prikazani v Preglednici 5 in opisani v nadaljevanju. Na splošno niso opazili nikakršnih klinično pomembnih razlik v merilih učinkovitosti med shemama odmerjanja zdravila Simponi s 50 mg ali 100 mg.

Preglednica 5

Bistveni rezultati glede učinkovitosti iz študije GO-RAISE

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, % bolnikov		
ASAS 20		
14. teden	22%	59%
24. teden	23%	56%
ASAS 40		
14. teden	15%	45%
24. teden	15%	44%
ASAS 5/6		
14. teden	8%	50%
24. teden	13%	49%
* p ≤ 0,001 za vse primerjave		
^a n pomeni število randomiziranih bolnikov; dejansko število bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti za vsak končni rezultat, pa se lahko razlikuje med časovnimi točkami		

V 14. in 24. tednu so opazili tudi statistično značilne odzive glede BASDAI 50, 70 in 90 ($p \leq 0,017$). Izboljšanje bistvenih meril aktivnosti boleznici so opazili že ob prvi oceni (v 4. tednu) po prvi uporabi zdravila Simponi in se je ohranjalo v času do 24. tedna. Pri bolnikih so ugotovili stalno učinkovitost ne glede na uporabo terapije DMARD (metotreksat, sulfasalazin in/ali hidroksiklorokvin), izvid antigena HLA-B27 ali vrednosti CRP na začetku študije, ki so jih določili na podlagi odziva ASAS 20 v 14. tednu.

Pri bolniki zdravljenih z zdravilom Simponi se signifikantno izboljšanje telesne funkcije glede na BASFI kažejo v času 14. in 24. tedna. Tudi zdravstvena kakovost življenja, merjena s telesno komponento rezultata SF-36, se je bistveno izboljšala v 14. in 24. tednu.

Imunogenost

V času faze III so v študijah pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom ali ankilozirajočim spondilitisom v času do 52. tedna ugotovili protitelesa proti golimumabu pri 5% (105/2115) bolnikov, zdravljenih z golimumabom. Protitelesa, ki so jih testirali, so bila skoraj vsa nevtralizirajoča *in vitro*. Podobne pogostnosti so dobili za vse revmatološke indikacije. Sočasno zdravljenje z metotreksatom je vodilo do zmanjšanja odstotka bolnikov s protitelesi proti

golimumabu v primerjavi z bolniki, ki so prejeli golimumab brez metotreksata (približno 3% [41/1262] v primerjavi z 8% [64/853]).

Prisotnost protiteles proti golimumabu lahko poveča možnost za reakcijo na mestu vboda (glejte poglavje 4.4), vendar, zaradi premajhnega števila bolnikov, ki so imeli pozitiven izvid na protitelesa proti golimumabu, je možnost oblikovanja dokončnih sklepov glede povezave med nastankom protiteles proti golimumabu in klinično učinkovitostjo zdravila ter varnostnimi ukrepi omejena.

Ker so analize imunogenosti specifične za zdravilo in izbrano preiskavo, primerjava pogostnosti nastanka protiteles s pogostnostmi pri drugih zdravilih ni smiselna.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom z zdravilom Simponi za vse skupine pediatrične populacije z ankilozirajočim spondilitisom in revmatoidnim artritisom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Simponi za vse skupine pediatrične populacije z juvenilnim idiopatskim artritisom in psoriatičnim artritisom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratnem subkutanem injiciranju golimumaba zdravim preiskovancem ali bolnikom z revmatoidnim artritisom je bila mediana vrednost časa do dosega največje serumske koncentracije zdravila (T_{max}) od 2 do 6 dni. S subkutanem injiciranjem 50 mg golimumaba zdravim preiskovancem so dosegli naslednjo srednjo vrednost \pm standardno deviacijo največje serumske koncentracije zdravila (C_{max}): $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$.

Po enkratni subkutani injekciji 100 mg zdravila je bila absorpcija golimumaba podobna ne glede na to, ali je bilo zdravilo injicirano v nadlaht, trebuh ali stegno, srednja vrednost absolutne biološke uporabnosti pa je bila 51 %. Ker je imel golimumab po subkutani uporabi približno odmerku sorazmerno farmakokinetiko, je pričakovati podobno absolutno biološko uporabnost tudi po 50 mg odmerku.

Porazdelitev

Po enkratnem intravenskem odmerku zdravila je bila vrednost njegovega srednjega porazdelitvenega volumna $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Izločanje

Sistemske očistke golimumaba so ocenili na $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/dan/kg}$. Vrednost končne razpolovne dobe zdravila so ocenili na približno 12 ± 3 dni pri zdravih preiskovancih, podobne vrednosti pa so dobili tudi pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom ali ankilozirajočim spondilitisom.

Ko so bolnikom z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom ali ankilozirajočim spondilitisom subkutano injicirali 50 mg golimumaba na vsake 4 tedne, so njegove serumske koncentracije dosegle stanje dinamičnega ravnovesja do 12. tedna. Pri sočasni uporabi metotreksata je zdravljenje s 50 mg golimumaba subkutano na vsake 4 tedne vodilo do srednje

vrednosti (\pm standardna deviacija) najnižje serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno $0,6 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ pri bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom kljub zdravljenju z metotreksatom, približno $0,5 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ pri bolnikih z aktivnim psoriatičnim artritisom in približno $0,8 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom.

Bolniki z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom ali ankilozirajočim spondilitisom, ki sočasno niso prejemali metotreksata, so imeli približno 30 % manjše najnižje koncentracije golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja od tistih, ki so prejemali golimumab skupaj z metotreksatom. Pri omejenem številu bolnikov z revmatoidnim artritisom, ki so bili zdravljeni z golimumabom subkutano več kot 6 mesecev, je sočasna uporaba metotreksata zmanjšala navidezni očistek golimumaba za približno 36 %. Vendar je analiza populacijske farmakokinetike pokazala, da sočasna uporaba nesteroidnih antirevmatikov, peroralnih kortikosteroidov ali sulfasalazina ni vplivala na navidezni očistek golimumaba.

Bolniki, pri katerih so se pojavila protitelesa proti golimumabu, so imeli običajno nizke najnižje vrednosti serumskih koncentracij golimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja (glejte poglavje 5.1).

Linearnost

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom je golimumab pokazal približno odmerku sorazmerno farmakokinetiko v razponu od 0,1 do 10,0 mg/kg po enkratnem intravenskem odmerku zdravila.

Učinek telesne mase na farmakokinetiko

Pokazala se je tendenca k naraščanju navideznega očistka golimumaba pri naraščajoči telesni masi bolnika (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije mutagenosti, študije plodnosti pri živalih in dolgoročne študije kancerogenosti z golimumabom niso bile opravljene.

V študiji plodnosti in splošne sposobnosti razmnoževanja pri miših je bilo ob uporabi analognega protitelesa, ki selektivno zavira funkcionalno aktivnost mišjega TNF α , število brejih miši zmanjšano. Ni znano, ali je bil ta izsledek posledica učinkov zdravila na samce in/ali na samice. V študiji razvojne toksičnosti na miših z uporabo istega analognega protitelesa oziroma v študiji na opicah *Cynomolgus* z uporabo golimumaba ni bilo nobenih znakov toksičnosti zdravila za samice, embriotoksičnosti ali teratogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

sorbitol (E420)

L-histidin

L-histidinijev klorid monohidrat

Polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

1 leto

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi med 2°C in 8°C).

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

0,5 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi (1,0 ml brizga iz stekla tipa 1) s pritrjeno iglo (iz nerjavečega jekla) in ščitnikom igle (iz gume, ki vsebuje lateks) v napolnjenem injekcijskem peresniku. Zdravilo Simponi je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 napolnjen injekcijski peresnik in 3 (3 pakiranja po 1) napolnjene peresnike.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Zdravila Simponi ne smete uporabljati, če je raztopina obarvana, motna ali vsebuje vidne tuje delce.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Simponi je na voljo v obliki napolnjenih injekcijskih peresnikov za enkratno uporabo, imenovanih SmartJect. V vsakem pakiranju zdravila Simponi so navodila za uporabo, v katerih je podrobno opisana uporaba peresnika. Ko ga bolnik vzame iz hladilnika, naj počaka 30 minut, preden si bo injiciral zdravilo Simponi, da bo peresnik dosegel sobno temperaturo. Peresnika ne sme stresati.

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna ter brezbarvna do svetlo rumena in lahko vsebuje nekaj majhnih prosojnih ali belih delcev beljakovin. Pri raztopinah, ki vsebujejo beljakovine, tak videz ni neobičajen.

Obsežna navodila za pripravo in dajanje zdravila Simponi v napolnjenem injekcijskem peresniku so podana v navodilu za uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden

Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/09/546/001 1 napolnjen injekcijski peresnik

EU/1/09/546/002 3 napolnjeni peresniki

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 1. oktober 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

06.02.2012

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.