

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Simponi 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
Simponi 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY i ILOŚCIOWY

Simponi 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz 1 ml zawiera 100 mg golimumabu*.

Simponi 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka 1 ml zawiera 100 mg golimumabu*.

* Ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1 κ , wytwarzane przez mysią linię komórkową hybridoma z użyciem technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy wstrzykiwacz zawiera 41 mg sorbitolu na dawkę 100 mg.
Każda ampułko-strzykawka zawiera 41 mg sorbitolu na dawkę 100 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, SmartJect

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Roztwór jest klarowny do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów (ang. RA, *Rheumatoid arthritis*)

Produkt Simponi w skojarzeniu z metotreksatem (ang. MTX, methotrexate) jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARD, *disease-modifying anti-rheumatic drug*), w tym MTX.
- dorosłych pacjentów z czynnym ciężkim i progresywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX.

Wykazano, że produkt Simponi w skojarzeniu z MTX zmniejsza tempo progresji uszkodzenia stawów mierzone w badaniu RTG oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej.

W celu uzyskania informacji dotyczących wskazania wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Simponi 50 mg.

Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. PsA, *Psoriatic arthritis*)

Produkt Simponi, stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie DMARD było niewystarczające. Wykazano, że leczenie produktem Simponi powoduje spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu

RTG u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby (patrz punkt 5.1) oraz poprawia sprawność fizyczną.

Spondyloartropatia osiowa (ang. Axial spondyloarthritis)

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. AS - Ankylosing spondylitis)

Produkt Simponi jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych (ang. nr-Axial SpA, Non-radiographic axial spondyloarthritis)

Produkt Simponi jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z ciężką, czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, na co wskazuje podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (ang. CRP, C-reactive protein) i (lub) wyniki badań obrazowych rezonansu magnetycznego (ang. MRI, magnetic resonance imaging), u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź, albo które nie tolerują niesteroidowych leków przeciwzapalnych (ang. NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. UC, Ulcerative colitis)

Produkt Simponi jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub którzy źle tolerowali leczenie, lub u których były przeciwwskazania do takiego leczenia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszcycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Simponi powinni otrzymać Kartę Przypominającą dla Pacjenta.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt Simponi należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.

Produkt Simponi należy podawać równocześnie z metotreksatem.

Łuszcycowe zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa lub osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych

Produkt Simponi należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.

Dla wszystkich wymienionych powyżej wskazań dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 do 14 tygodni leczenia (po 3-4 dawkach). U pacjentów, u których w tym okresie nie wystąpiła korzyść z leczenia, należy rozważyć kontynuację leczenia.

Pacjenci, których masa ciała jest większa niż 100 kg

Dla wszystkich wymienionych powyżej wskazań można rozważyć zwiększenie dawki golimumabu do 100 mg raz w miesiącu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszcycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych o masie ciała większej niż 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach. Należy jednak pamiętać o zwiększonym ryzyku wystąpienia niektórych ciężkich działań niepożądanych obserwowanych podczas przyjmowania dawki 100 mg, w porównaniu do dawki 50 mg (patrz punkt 4.8). Należy ponownie rozważyć dalsze kontynuowanie

leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej po otrzymaniu 3 do 4 dodatkowych dawek 100 mg.

Wrzodzące zapalenie jelita grubego

Pacjenci o masie ciała mniejszej niż 80 kg

Produkt leczniczy Simponi podaje się w dawce początkowej wynoszącej 200 mg, w dawce 100 mg w 2. tygodniu. Pacjenci z zadowalającą odpowiedzią na leczenie powinni otrzymywać produkt leczniczy w dawce 50 mg w 6. tygodniu, a następnie co 4 tygodnie. Pacjenci z niezadowalającą odpowiedzią na leczenie mogą odnieść korzyści z dalszego przyjmowania produktu leczniczego w dawce 100 mg w 6. tygodniu, a następnie co 4 tygodnie (patrz punkt 5.1).

Pacjenci o masie ciała większej lub równej 80 kg

Produkt leczniczy Simponi podaje się w dawce początkowej wynoszącej 200 mg, w dawce 100 mg w 2. tygodniu, a następnie w dawce wynoszącej 100 mg raz na 4 tygodnie (patrz punkt 5.1).

Podczas leczenia podtrzymującego dawki kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać zgodnie z zaleceniami przyjętymi w praktyce klinicznej.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną zwykle uzyskuje się w ciągu 12 do 14 tygodni leczenia (po podaniu 4 dawek). U pacjentów, u których w tym okresie nie stwierdza się żadnych korzyści terapeutycznych, należy ponownie rozważyć zasadność dalszego leczenia.

Pominięta dawka

Jeśli pacjent zapomni wstrzyknąć produkt Simponi w zaplanowanym dniu, pominięta dawka powinna zostać przyjęta, gdy tylko sobie o tym przypomni. Należy poinformować pacjenta, że nie należy wstrzykiwać podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Kolejną dawkę należy podać zgodnie z następującymi wytycznymi:

- jeśli dawka jest opóźniona o mniej niż 2 tygodnie, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę, a następnie kontynuować leczenie zgodnie z pierwotnym schematem dawkowania.
- jeśli dawka jest opóźniona o więcej niż 2 tygodnie, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę, a następnie ustalić nowy schemat dawkowania, zaczynając od daty tego wstrzyknięcia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Niewydolność nerek i wątroby

Nie badano stosowania produktu leczniczego Simponi w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Produkt Simponi 100 mg nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Produkt Simponi należy podawać podskórnym. Jeżeli lekarz zdecyduje, że jest to właściwe i będzie to powiązane z obserwacją medyczną pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt po odpowiednim przeszkoleniu dotyczącym techniki podskórnego wstrzykiwania. Pacjenci powinni zostać pouczeni, że należy wstrzykiwać całą ilość produktu Simponi zgodnie z obszerną instrukcją dotyczącą stosowania przedstawioną w ulotce dla pacjenta. Jeśli konieczne jest podanie kilku wstrzyknięć, należy je wykonać w różnych miejscach ciała.

Instrukcje podawania leku, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica, i zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę oraz numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Pacjenci muszą być uważnie kontrolowani ze względu na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia golimumabem. Eliminacja golimumabu może trwać do 5 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Dalsze leczenie golimumabem należy przerwać jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy (patrz punkt 4.3).

Golimumabu nie należy stosować u pacjentów z istotnym klinicznie, czynnym zakażeniem. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie golimumabu. Pacjentom należy doradzić, aby jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia.

Pacjenci przyjmujący antagonistę TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia. U pacjentów leczonych golimumabem obserwowano występowanie zakażeń bakteryjnych (w tym posocznicy i zapalenia płuc), mykobakteryjnych (w tym gruźlicy), inwazyjnych zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, łącznie ze zgonami. Niektóre z tych ciężkich zakażeń wystąpiły u pacjentów otrzymujących równocześnie leczenie immunosupresyjne, co dodatkowo do choroby podstawowej mogło predysponować ich do zakażeń. Pacjentów leczonych golimumabem, u których wystąpiło nowe zakażenie należy poddać ścisłej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie golimumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze do czasu opanowania zakażenia.

Przed rozpoczęciem leczenia golimumabem u pacjentów, którzy zamieszkiwali lub podróżowali na terenach endemicznego występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych, takich jak histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania golimumabu. Jeśli u pacjentów z grupy ryzyka leczonych golimumabem wystąpi ciężka choroba ogólnoustrojowa, należy podejrzewać u nich inwazyjne zakażenie grzybicze. O ile to możliwe, w przypadku tych pacjentów diagnostykę i empiryczne leczenie przeciwgrzybicze należy prowadzić w porozumieniu z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu pacjentów z inwazyjnym zakażeniem grzybiczym.

Gruźlica

U pacjentów przyjmujących golimumab obserwowano przypadki czynnej gruźlicy. Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną lub gruźlica prosówkowa.

Przed rozpoczęciem leczenia golimumabem, każdy pacjent musi być zbadany w kierunku występowania czynnej lub utajonej gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący przebycia gruźlicy lub ewentualnych kontaktów z osobami chorymi na gruźlicę i wcześniejszego i (lub) aktualnego leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe, np. próbę tuberkulinową lub badania krwi oraz

badanie radiologiczne (zdjęcie) klatki piersiowej (można zastosować lokalne zalecenia). Zaleca się, aby przeprowadzenie tych badań odnotować w Karcie Przypominającej dla Pacjenta. Należy pamiętać, że może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z zaburzoną odpornością.

Nie wolno rozpoczynać leczenia golimumabem w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy (patrz punkt 4.3).

Jeśli istnieje podejrzenie utajonej gruźlicy, należy to skonsultować z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu gruźlicy. We wszystkich sytuacjach opisanych poniżej, należy bardzo dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko płynące z leczenia golimumabem.

W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia golimumabem musi być podjęte profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze utajonej gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Przed rozpoczęciem leczenia golimumabem u pacjentów z kilkoma czynnikami ryzyka gruźlicy lub poważnym czynnikiem ryzyka gruźlicy i ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze. Zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia golimumabem należy także rozważyć u pacjentów z wywiadem utajonej lub czynnej gruźlicy w przeszłości, gdy nie można uzyskać potwierdzenia, czy otrzymali oni odpowiednie leczenie.

U pacjentów leczonych golimumabem obserwowano przypadki czynnej gruźlicy podczas leczenia i po leczeniu gruźlicy utajonej. Pacjentów leczonych golimumabem należy uważnie kontrolować czy występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe czynnej gruźlicy. Dotyczy to pacjentów z ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, pacjentów leczonych z powodu gruźlicy utajonej i pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni z powodu gruźlicy.

Wszystkich pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów sugerujących wystąpienie gruźlicy (uporczywy kaszel, wyniszczenie/zmniejszenie masy ciała, stany podgorączkowe) podczas leczenia lub po leczeniu golimumabem.

Wznova wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)

Wznova wirusowego zapalenia wątroby typu B występowała u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF, włączając golimumab, którzy są przewlekłymi nosicielami tego wirusa (tj. nosicielami antygenu powierzchniowego). W niektórych przypadkach doszło do zgonów.

Przed rozpoczęciem leczenia golimumabem pacjentów należy zbadać czy występuje u nich zakażenie wirusem HBV. W przypadku pacjentów, u których wynik testu jest pozytywny, zalecana jest konsultacja z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Nosiciele wirusa zapalenia wątroby typu B, którzy wymagają leczenia golimumabem, należy ściśle monitorować w celu wykrycia objawów aktywnego zakażenia HBV w czasie leczenia produktem Simponi oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w skojarzeniu z leczeniem antagonistami TNF w celu zahamowania wznovy HBV, nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do wznovy wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie golimumabem i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne

Potencjalny wpływ antagonistów TNF na rozwój nowotworów złośliwych jest nieznany. Biorąc pod uwagę obecną wiedzę nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka, białaczki lub innego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych antagonistami TNF. U pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub rozważając kontynuację leczenia u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność rozważając leczenie antagonistami TNF.

Nowotwory złośliwe w populacji pediatrycznej

W okresie porejestacyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 22. roku życia) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat) opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Chłoniaki i białaczki

W badaniach klinicznych wszystkich czynników hamujących aktywność TNF, włączając golimumab, które były kontrolowane, stwierdzono większą ilość przypadków chłoniaków u pacjentów otrzymujących leczenie hamujące aktywność TNF niż u pacjentów grup kontrolnych. W czasie badań klinicznych fazy IIb i III dotyczących stosowania produktu Simponi w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) (ang. RA, *rheumatoid arthritis*), łuszcycowym zapaleniu stawów (ŁZS) (ang. PsA, *psoriatic arthritis*) i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK) (ang. AS, *ankylosing spondyloarthritis*), częstość występowania chłoniaków u pacjentów leczonych golimumabem była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej. U pacjentów leczonych golimumabem zgłaszano przypadki białaczki. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z wieloletnią wysoką aktywnością zapalną choroby stwierdza się podwyższone wyjściowe ryzyko zachorowania na chłoniaka lub białaczkę, co dodatkowo utrudnia ocenę ryzyka.

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu rzadko obserwowano przypadki wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego (ang. HSTCL, *hepatosplenic T-cell lymphoma*) u pacjentów leczonych innymi antagonistami TNF (patrz punkt 4.8). Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Większość przypadków stwierdzono u młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn, przy czym niemal wszyscy z nich przyjmowali jednocześnie azatioprynę (AZA) lub 6-merkaptopurynę (6-MP) z powodu nieswoistego zapalenia jelit. Należy starannie rozważyć możliwe ryzyko związane ze stosowaniem AZA lub 6-MP w skojarzeniu z golimumabem. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego u pacjentów leczonych antagonistami TNF.

Nowotwory złośliwe inne niż chłoniak

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy IIb i III dotyczących stosowania produktu leczniczego Simponi w RZS, ŁZS, ZZSK oraz wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (WZJG) (ang. UC, *ulcerative colitis*), częstość występowania nowotworów złośliwych, które nie były chłoniakami (wyłączając raka skóry niebędącego czerniakiem) była podobna w grupie otrzymującej golimumab i grupie kontrolnej.

Dysplazja/rak jelita grubego

Nie wiadomo, czy leczenie golimumabem ma wpływ na ryzyko rozwoju dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy mają zwiększone ryzyko wystąpienia dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład pacjenci z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) oraz pacjentów, u których w przeszłości rozpoznano dysplazję lub raka jelita grubego, należy przed rozpoczęciem leczenia i w czasie trwania choroby badać w regularnych odstępach czasu w kierunku dysplazji. Badanie powinno obejmować kolonoskopię i biopsję zgodnie z lokalnymi zaleceniami. U pacjentów ze świeżo rozpoznaną dysplazją leczonych golimumabem, należy starannie przeanalizować indywidualne ryzyko i korzyści i zastanowić się, czy należy kontynuować leczenie.

W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym zastosowanie golimumabu u pacjentów z ciężką utrzymującą się astmą, stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych golimumabem niż u pacjentów grupy kontrolnej (patrz punkt 4.8). Znaczenie tych danych nie jest znane.

W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu - innego antagonisty TNF, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy

i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem niż u pacjentów grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Nowotwory skóry

U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym golimumabu, zgłaszano przypadki występowania czerniaka oraz raka z komórek Merkla (patrz punkt 4.8). Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry, zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdza się czynniki ryzyka rozwoju raka skóry.

Zastoinowa niewydolność serca

Podczas stosowania czynników hamujących TNF, w tym golimumabu, zgłaszano przypadki wystąpienia lub nasilenia zastoinowej niewydolności serca. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. Nie badano golimumabu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. Należy zachować ostrożność stosując golimumab u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Pacjentów tych należy ściśle kontrolować. Należy przerwać leczenie golimumabem u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło nasilenie istniejących objawów (patrz punkt 4.3).

Przypadki neurologiczne

Stosowanie czynników hamujących TNF, w tym golimumabu, wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego. Należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko podawania antagonistów TNF pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia golimumabem. W przypadku wystąpienia tych zaburzeń należy rozważyć przerwanie leczenia golimumabem (patrz punkt 4.8).

Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania golimumabu u pacjentów po zabiegach chirurgicznych, włączając plastykę stawu jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu chirurgicznego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania. Pacjent wymagający przeprowadzenia operacji podczas leczenia golimumabem, musi być bardzo uważnie kontrolowany czy występują u niego zakażenia, oraz należy zastosować u niego odpowiednie działania.

Immunosupresja

Ponieważ TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, istnieje możliwość, że leczenie antagonistami TNF, w tym golimumabem może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Względny niedobór TNF α wywołany leczeniem antagonistą TNF może spowodować uruchomienie zjawisk autoimmunizacyjnych. Jeśli u chorego leczonego golimumabem wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie golimumabem (patrz punkt 4.8).

Reakcje hematologiczne

Zgłaszano przypadki pancytopenii, leukopenii, neutropenii, agranulocytozy, niedokrwistości aplastycznej i trombocytopenii u pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym golimumab. Wszystkich pacjentów należy poinformować o konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy lekarskiej w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zmianę składu krwi obwodowej (dyskrazję) (np. utrzymująca się gorączka, zasinienie, krwawienia, błądź). U pacjentów z potwierdzonymi znacznymi nieprawidłowościami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia golimumabem.

Jednoczesne podawanie antagonistów TNF z anakinrą

W przypadku jednoczesnego stosowania anakinry i innego antagonisty TNF, etanerceptu, stwierdzano w badaniach klinicznych ciężkie zakażenia i neutropenię, przy czym nie obserwowano dodatkowych korzyści klinicznych. Z uwagi na charakter zdarzeń niepożądanych stwierdzanych w przypadku takiego leczenia skojarzonego, podobna toksyczność może wystąpić także przy skojarzeniu anakinry i innych antagonistów TNF. Skojarzone podawanie golimumabu i anakinry jest niezalecane.

Jednoczesne podawanie antagonistów TNF z abataceptem

W badaniach klinicznych jednoczesne podawanie antagonistów TNF z abataceptem łączono ze zwiększonym ryzykiem zakażeń, w tym ciężkich zakażeń w porównaniu ze stosowaniem antagonistów TNF w monoterapii, przy czym nie obserwowano dodatkowych korzyści klinicznych. Skojarzone podawanie golimumabu i abataceptu jest niezalecane.

Jednoczesne podawanie innych leków biologicznych

Ilość informacji dotyczących podawania golimumabu jednocześnie z innymi biologicznymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu takich samych schorzeń, jakie leczy się golimumabem, jest niewystarczająca. Nie zaleca się jednoczesnego podawania golimumabu z takimi lekami biologicznymi ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

Zamiana jednego biologicznego produktu leczniczego z grupy DMARDs na inny produkt leczniczy biologiczny z grupy DMARDs

Podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny, biologiczny produkt leczniczy należy zachować ostrożność, a pacjentów należy nadal monitorować, gdyż nakładanie się na siebie działań biologicznych może spowodować dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zakażenie.

Szczepienia/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym

Pacjenci leczeni golimumabem mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (patrz punkty 4.5 i 4.6). Ilość danych dotyczących odpowiedzi na szczepienie i rozwoju wtórnego zakażenia po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących leczenie anty-TNF jest ograniczona. Po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może dojść do rozwoju zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych.

Podanie innych czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym, takich jak żywe atenuowane bakterie (np. szczepionka BCG podawana dopęcherzowo w ramach immunoterapii przeciwnowotworowej), może spowodować rozwój zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z golimumabem.

Reakcje alergiczne

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich ogólnoustrojowych reakcji nadwrażliwości (w tym reakcji anafilaktycznych) po podaniu golimumabu. Niektóre z tych reakcji wystąpiły po pierwszym podaniu golimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie golimumabu i rozpocząć właściwe leczenie.

Nadwrażliwość na lateks

Oślonka igły wstrzykiwacza lub ampułko-strzykawki jest wyprodukowana z suchej gumy naturalnej zawierającej lateks, i może wywołać reakcje nadwrażliwości, u osób z nadwrażliwością na lateks.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

W badaniach III fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie obserwowano ogólnych różnic dotyczących zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz poważnych zakażeń u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, którzy otrzymywali golimumab w porównaniu do młodszych pacjentów. W leczeniu pacjentów w podeszłym wieku należy jednak zachować ostrożność, szczególnie w odniesieniu do występowania zakażeń. W badaniu u pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych (ang. nr-Axial SpA, *non-radiographic axial spondyloarthritis*) nie wzięli udziału pacjenci w wieku 45 lat i starsi.

Niewydolność nerek i wątroby

Nie prowadzono specjalnych badań golimumabu u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub wątroby. Golimumab należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Simponi zawiera sorbitol (E420). U pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, należy wziąć pod uwagę addytywne działanie jednocześnie podawanych produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz pokarmu zawierającego sorbitol (lub fruktozę) (patrz punkt 2).

Możliwość błędnego podania produktu leczniczego

Zarejestrowano dwie moce produktu leczniczego Simponi przeznaczonego do podawania drogą podskórną – 50 mg i 100 mg. Istotne jest, aby w celu podania właściwej dawki zgodnie ze wskazaniami dotyczącymi dawkowania leku zastosować produkt o odpowiedniej mocy (patrz punkt 4.2). Należy dopilnować podania produktu o właściwej mocy, aby upewnić się, że pacjentowi nie grozi przedawkowanie ani podanie za małej dawki.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami biologicznymi

Nie zaleca się kojarzenia golimumabu z innymi biologicznymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu tych samych schorzeń, w których podaje się golimumab, w tym z anakinrą i abataceptem (patrz punkt 4.4).

Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym

Nie należy stosować szczepionek zawierających żywe drobnoustroje jednocześnie z golimumabem (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Nie należy podawać czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z golimumabem (patrz punkt 4.4).

Metotreksat

Chociaż jednoczesne stosowanie metotreksatu powoduje większe stężenie golimumabu w stanie stacjonarnym u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów oraz zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, dane nie wskazują na konieczność dostosowania dawki ani golimumabu ani metotreksatu (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne, aby zapobiec zajściu w ciążę. Stosowanie środków antykoncepcyjnych powinno obejmować również okres co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu ostatniego leczenia golimumabem.

Ciąża

Istnieje umiarkowana liczba (około 400) prospektywnie zebranych danych dotyczących ciąż ze znanymi wynikami, narażonych na działanie golimumabu skutkujących żywymi urodzeniami, w tym 220 ciąż narażonych na działanie golimumabu w pierwszym trymestrze ciąży. W badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Europie Północnej obejmującym 131 ciąż (oraz 134 niemowląt), wystąpiło 6/134 (4,5%) przypadków poważnych wad wrodzonych po narażeniu *in utero* na produkt leczniczy Simponi w porównaniu z 599/10823 (5,5%) przypadków niebiologicznego leczenia układowego w porównaniu z 4,6% w ogólnej populacji badania. Ilorazy szans skorygowane o czynnik zakłócający wyniosły odpowiednio OR 0,79 (95% CI 0,35-1,81) dla produktu leczniczego Simponi w porównaniu z niebiologicznym leczeniem układowym oraz OR 0,95 (95% CI 0,42-2,16) dla produktu leczniczego Simponi w porównaniu z ogólną populacją badania.

Ze względu na hamujące działanie na TNF, golimumab podawany w okresie ciąży może zaburzać prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój embrionalny, płodowy, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Dostępne doświadczenie kliniczne jest ograniczone. Golimumab należy stosować w okresie ciąży tylko wówczas jeżeli jest to bezwzględnie konieczne.

Golimumab przenika przez łożysko. Po zakończeniu leczenia przeciwciałem monoklonalnym antagonistą TNF podczas ciąży, przeciwciało w surowicy niemowlęcia urodzonego przez kobietę przyjmującą produkt leczniczy było wykrywalne przez okres do 6 miesięcy. W konsekwencji u tych niemowląt może być większe ryzyko infekcji. Nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlętom narażonym w okresie życia płodowego na golimumab, jeśli od ostatniego wstrzyknięcia golimumabu matce będącej w ciąży upłynęło mniej niż 6 miesięcy (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy golimumab przenika do mleka ludzkiego lub czy jest wchłaniany po podaniu doustnym. Wykazano, że golimumab przenika do mleka małp, biorąc pod uwagę, że ludzkie immunoglobuliny przenikają do mleka, kobietom nie wolno karmić piersią w trakcie leczenia golimumabem i co najmniej przez 6 miesięcy po leczeniu golimumabem.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu golimumabu na płodność u zwierząt. Badanie płodności u myszy, w którym użyto analogicznego przeciwciała selektywnie hamującego aktywność funkcjonalną mysiego TNF α nie wykazało wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Simponi wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże po podaniu produktu leczniczego Simponi mogą wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W kontrolowanej fazie głównych badań dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczykowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego najczęściej

zgłaszanym działaniem niepożądanym było zakażenie górnych dróg oddechowych. Wystąpiło ono u 12,6% pacjentów leczonych golimumabem i u 11,0% pacjentów z grupy kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania golimumabu należą ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zapalenie płuc, gruźlica, inwazyjne zakażenia grzybicze i zakażenia oportunistyczne), choroby demielinizacyjne, wznowa HBV, zastoinowa niewydolność serca, choroby autoimmunologiczne (zespół toczeniopodobny), reakcje hematologiczne, ciężka ogólnoustrojowa nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna), zapalenie naczyń, chłoniak i białaczka (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i zgłaszane w okresie po wprowadzeniu golimumabu do obrotu na całym świecie zebrano w Tabeli 1. Działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów uporządkowano według następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1
Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<p>Bardzo często: Zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosowej części gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani oraz zapalenie błony śluzowej nosa)</p> <p>Często: Zakażenia bakteryjne (takie jak zapalenie tkanki łącznej), zakażenia dolnych dróg oddechowych (takie jak zapalenie płuc), zakażenia wirusowe (takie jak grypa i opryszczka), zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, powierzchniowe zakażenia grzybicze, ropień</p> <p>Niezbyt często: Posocznica, w tym wstrząs septyczny, odmiedniczkowe zapalenie nerek</p> <p>Rzadko: Gruźlica, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze [histoplazmoza, kokcydiodomikoza, pneumocystoza], bakteryjne, atypowa mykobakterioza i pierwotniakowe), wznowa zapalenia wątroby typu B, bakteryjne zapalenie stawów, infekcyjne zapalenie kaletki maziowej</p>
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	<p>Niezbyt często: Nowotwory (takie jak rak skóry, rak kolczystokomórkowy skóry oraz znamię melanocytowe)</p> <p>Rzadko: Chłoniak, białaczka, czerniak, rak z komórek Merkla</p> <p>Nieznana: Wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy*, mięsak Kaposiego</p>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<p>Często: Leukopenia (w tym neutropenia), niedokrwistość</p> <p>Niezbyt często: Trombocytopenia, pancytopenia</p> <p>Rzadko: Niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza</p>
Zaburzenia układu immunologicznego	<p>Często: Reakcje alergiczne (skurcz oskrzeli, nadwrażliwość, pokrzywka), obecność autooprzeciwciał</p> <p>Rzadko: Ciężkie ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna), zapalenie naczyń (uogólnione), sarkoidoza</p>

Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często: Zaburzenia tarczycy (takie jak niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i powiększenie tarczycy)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często: Podwyższone stężenie glukozy we krwi, podwyższone stężenie tłuszczów
Zaburzenia psychiczne	Często: Depresja, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Często: Zawroty głowy, bóle głowy, parestezja Niezbyt często: Zaburzenia równowagi Rzadko: Choroby demielinizacyjne (ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego), zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	Niezbyt często: Zaburzenia widzenia (takie jak niewyraźne widzenie i obniżona ostrość wzroku), zapalenie spojówek, alergia oka (taka jak świąd i podrażnienie)
Zaburzenia serca	Niezbyt często: Arytmia, objawy choroby niedokrwiennej serca Rzadko: Zastoinowa niewydolność serca (pojawienie się lub nasilenie)
Zaburzenia naczyńiowe	Często: Nadciśnienie Niezbyt często: Zakrzepica (na przykład żył głębokich i aorty), uderzenia gorąca Rzadko: Objaw Raynauda
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: Astma i powiązane objawy (takie jak świszczący oddech oraz nadmierna aktywność oskrzeli) Niezbyt często: Śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: Niestrawność, bóle żołądkowo-jelitowe i brzucha, nudności, choroby zapalne przewodu pokarmowego (takie jak zapalenie błony śluzowej żołądka i zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Niezbyt często: Zaparcia, refluks żołądkowo-przełykowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często: Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Niezbyt często: Kamica żółciowa, zaburzenia wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: Świąd, wysypka, łysienie, zapalenie skóry Niezbyt często: Skórne zmiany pęcherzowe, łuszczyca (pierwsze wystąpienie lub zaostrzenie uprzednio rozpoznanej łuszczycy, łuszczyca dłoniowo-podeszwowa i łuszczyca krostkowa), pokrzywka Rzadko: Reakcje lizajowate, złuszczenie skóry, zapalenie naczyń (skórne) Nieznana: Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko: Zespół toczniopodobny

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko: Zaburzenia pęcherza moczowego, zaburzenia nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często: Zaburzenia piersi, zaburzenia menstruacji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często: Gorączka, astenia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia (taka jak rumień w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka, stwardnienie, ból, siniaczenie, świąd, podrażnienie i parestezja), uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej Rzadko: Utrudnione gojenie
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często: Złamania kości

* Stwierdzone w przypadku innych antagonistów TNF.

W niniejszym punkcie, mediana okresu obserwacji (około 4 lata) jest zasadniczo przedstawiona dla wszystkich zastosowań golimumabu. W przypadkach, w których stosowanie golimumabu jest opisywane na podstawie dawki, mediana okresu obserwacji jest różna (około 2 lata dla dawki 50 mg, około 3 lata dla dawki 100 mg), ze względu na przechodzenie pacjentów pomiędzy grupami przyjmującymi różne dawki.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W kontrolowanej fazie głównych badań najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych występujące u 12,6% pacjentów leczonych golimumabem (częstość występowania 60,8 na 100 osobo-lat; 95% przedział ufności: 55,0; 67,1) w porównaniu z 11,0% u pacjentów grupy kontrolnej (częstość występowania 54,5 na 100 osobo-lat; 95% przedział ufności: 46,1; 64,0). W kontrolowanych i niekontrolowanych fazach badań z medianą okresu obserwacji po leczeniu wynoszącą około 4 lata, częstość występowania zakażeń górnych dróg oddechowych na 100 osobo-lat wyniosła 34,9 zdarzeń; 95% przedział ufności: 33,8; 36,0 w grupie pacjentów leczonych golimumabem.

W kontrolowanej fazie głównych badań zakażenia obserwowano u 23,0% pacjentów leczonych golimumabem (częstość występowania 132,0 na 100 osobo-lat; 95% przedział ufności: 123,3; 141,1) w porównaniu z 20,2% u pacjentów grupy kontrolnej (częstość występowania 122,3 na 100 osobo-lat; 95% przedział ufności: 109,5; 136,2). W kontrolowanych i niekontrolowanych częściach badań z medianą okresu obserwacji po leczeniu wynoszącą około 4 lata, częstość występowania zakażeń na 100 osobo-lat wyniosła 81,1 zdarzeń; 95% przedział ufności: 79,5, 82,8 w grupie pacjentów leczonych golimumabem.

W kontrolowanej fazie badań dotyczących leczenia RZS, ŁZS, ZZSK i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych poważne zakażenia obserwowano u 1,2% pacjentów leczonych golimumabem i u 1,2% pacjentów z grupy kontrolnej. Częstość występowania poważnych zakażeń przypadających na 100 osobo-lat obserwacji po leczeniu w kontrolowanej fazie badań dotyczących leczenia RZS, ŁZS, ZZSK i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych wyniosła 7,3; 95% przedział ufności: 4,6; 11,1 w grupie leczonej golimumabem w dawce 100 mg, 2,9; 95% przedział ufności: 1,2; 6,0 w grupie leczonej golimumabem w dawce 50 mg oraz 3,6; 95% przedział ufności: 1,5; 7,0 w grupie placebo. W kontrolowanej fazie badań dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z zastosowaniem golimumabu w leczeniu indukującym, poważne zakażenia obserwowano u 0,8% pacjentów leczonych golimumabem w porównaniu z 1,5% pacjentów z grupy kontrolnej. Poważne zakażenia obserwowane u pacjentów leczonych golimumabem obejmowały gruźlicę, zakażenia bakteryjne, w tym posocznicę i zapalenie płuc, inwazyjne zakażenia grzybicze i inne zakażenia oportunistyczne. Niektóre zakażenia doprowadziły do zgonu. W kontrolowanych i niekontrolowanych

fazach głównych badań z medianą okresu obserwacji wynoszącą do 3 lat, obserwowano większą częstość występowania poważnych zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych i gruźlicy, u pacjentów przyjmujących 100 mg golimumabu niż u pacjentów leczonych golimumabem w dawce 50 mg. Częstość występowania wszystkich poważnych zakażeń na 100 osobo-lat wyniosła 4,1; 95% przedział ufności: 3,6; 4,5 u pacjentów otrzymujących golimumab w dawce 100 mg i 2,5; 95% przedział ufności: 2,0; 3,1 w grupie pacjentów leczonych golimumabem w dawce 50 mg.

Nowotwory złośliwe

Chłoniaki

Częstość występowania chłoniaka u pacjentów leczonych golimumabem w czasie badań głównych była wyższa niż oczekiwana dla ogólnej populacji. W kontrolowanych i niekontrolowanych fazach tych badań, z medianą okresu obserwacji wynoszącą do 3 lat, w grupie pacjentów przyjmujących 100 mg golimumabu obserwowano większą częstość występowania chłoniaka w porównaniu z pacjentami otrzymującymi 50 mg golimumabu. Chłoniaka rozpoznano u 11 osób (1 z grup leczenia golimumabem w dawce 50 mg i 10 z grup leczenia golimumabem w dawce 100 mg) z częstością występowania (95% przedział ufności) na 100 osobo-lat obserwacji po leczeniu wynoszącą 0,03 (0,00; 0,15) i 0,13 (0,06; 0,24) zdarzeń, odpowiednio w grupie golimumabu 50 mg i 100 mg oraz 0,00 (0,00; 0,57) zdarzeń w grupie placebo. Większość przypadków chłoniaka wystąpiła w badaniu GO-AFTER, w którym wzięli udział pacjenci wcześniej leczeni czynnikami hamującymi TNF, u których choroba trwała dłużej i była bardziej oporna na leczenie (patrz punkt 4.4).

Nowotwory złośliwe inne niż chłoniak

W kontrolowanej fazie badań głównych oraz w około 4-letnim okresie obserwacji po leczeniu, częstość występowania nowotworów złośliwych niebędących chłoniakiem (wyłączając raka skóry niebędącego czerniakiem) była podobna w grupie pacjentów leczonych golimumabem oraz w grupach kontrolnych. W trwającym około 4 lata okresie obserwacji kontrolnej po leczeniu częstość występowania nowotworów złośliwych innych niż chłoniaki (wyłączając raka skóry niebędącego czerniakiem) była podobna, jak w populacji ogólnej.

W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań z medianą okresu obserwacji po leczeniu wynoszącą do 3 lat rak skóry niebędący czerniakiem został wykryty u 5 pacjentów przyjmujących placebo, 10 leczonych golimumabem w dawce 50 mg oraz 31 leczonych golimumabem w dawce 100 mg z częstością występowania (95% przedział ufności) wynoszącą 0,36 (0,26; 0,49) zdarzeń na 100 osobo-lat obserwacji po leczeniu dla grup golimumabu łącznie oraz 0,87 (0,28; 2,04) zdarzeń w grupie placebo.

W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań z medianą okresu obserwacji kontrolnej po leczeniu wynoszącą do 3 lat nowotwory złośliwe, oprócz czerniaka, raka skóry niebędącego czerniakiem oraz chłoniaka, wykryto u 5 pacjentów przyjmujących placebo, 21 leczonych golimumabem w dawce 50 mg, oraz 34 leczonych golimumabem w dawce 100 mg z częstością występowania (95% przedział ufności) wynoszącą 0,48 (0,36; 0,62) zdarzeń na 100 osobo-lat obserwacji po leczeniu dla grup golimumabu łącznie oraz 0,87 (0,28; 2,04) zdarzeń w grupie placebo (patrz punkt 4.4).

Przypadki zgłoszone w badaniach klinicznych w astmie

W eksploracyjnym badaniu klinicznym, pacjenci z ciężką, utrzymującą się astmą otrzymali dawkę nasycającą golimumabu (150% zaleczonej dawki leczniczej) podskórnie w tygodniu 0, a następnie golimumab w dawce 200 mg, golimumab w dawce 100 mg, lub golimumab w dawce 50 mg co cztery tygodnie podskórnie do 52. tygodnia. W łącznej grupie leczonej golimumabem (n = 230) zgłoszono osiem nowotworów złośliwych, a w grupie placebo (n = 79) nie zgłoszono żadnego. U jednego pacjenta wykryto chłoniaka, u dwóch wykryto raka skóry niebędącego czerniakiem, a u pięciu wykryto inne nowotwory złośliwe. Nie stwierdzono specyficznego grupowania się żadnego typu nowotworów złośliwych.

W badaniach kontrolowanych placebo, częstość występowania (95% przedział ufności) wszystkich nowotworów złośliwych na 100 pacjento-lat obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła 3,19 (1,38; 6,28) w grupie pacjentów leczonych golimumabem. W badaniu tym częstość

występowania (95% przedział ufności) na 100 pacjento-lat obserwacji po leczeniu u pacjentów leczonych wcześniej golimumabem wynosiła 0,40 (0,01; 2,20) w przypadku chłoniaka, 0,79 (0,10; 2,86) w przypadku raka skóry niebędącego czerniakiem, oraz 1,99 (0,64; 4,63) w przypadku innych nowotworów złośliwych. W grupie placebo częstość występowania (95% przedział ufności) tych nowotworów złośliwych na 100 pacjento-lat obserwacji po leczeniu wynosiła 0,00 (0,00; 2,94). Znaczenie tych danych nie jest znane.

Przypadki neurologiczne

W kontrolowanych i niekontrolowanych fazach badań głównych z medianą okresu obserwacji wynoszącą do 3 lat, choroby demielinizacyjne obserwowano częściej u pacjentów przyjmujących golimumab w dawce 100 mg w porównaniu z pacjentami przyjmującymi golimumab w dawce 50 mg (patrz punkt 4.4).

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

W kontrolowanych fazach głównych badań dotyczących leczenia RZS i ŁZS występowało łagodne zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (> 1 i < 3 x górna granica normy) w podobnych proporcjach w grupie pacjentów leczonych golimumabem oraz w grupie placebo (22,1% do 27,4% pacjentów) w badaniach dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczykowego zapalenia stawów. W badaniach zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, łagodne zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) występowało częściej u pacjentów leczonych golimumabem (26,9%) niż w grupie kontrolnej (10,6%). W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań dotyczących leczenia RZS i ŁZS z medianą okresu obserwacji kontrolnej po leczeniu wynoszącą około 5 lat częstość występowania łagodnego zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) była podobna w grupie pacjentów leczonych golimumabem i w grupie kontrolnej. W kontrolowanej fazie głównych badań dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z zastosowaniem golimumabu w leczeniu indukującym, łagodne zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (> 1 i < 3 x górna granica normy) wystąpiło u podobnego odsetka pacjentów leczonych golimumabem i pacjentów z grupy kontrolnej (odpowiednio 8,0% do 6,9%). W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z medianą okresu obserwacji po leczeniu wynoszącą około 2 lata, odsetek pacjentów z łagodnym zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) wyniósł 24,7% u pacjentów przyjmujących golimumab w fazie leczenia podtrzymującego badania dotyczącego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

W kontrolowanej fazie głównych badań dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) ≥ 5 x górnej granicy normy występowało niezbyt często, częściej u pacjentów leczonych golimumabem (0,4% do 0,9%) niż w grupie kontrolnej (0,0%). Tendencja ta nie występowała w populacji z łuszczykowym zapaleniem stawów. W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań dotyczących RZS, ŁZS i ZZSK z medianą okresu obserwacji kontrolnej po leczeniu wynoszącą 5 lat częstość występowania zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) ≥ 5 x górnej granicy normy była porównywalna w grupie pacjentów leczonych golimumabem oraz w grupie kontrolnej. Z reguły zwiększenie aktywności było bezobjawowe i nieprawidłowości zmniejszały się lub ustępowały wraz z kontynuacją lub przerwaniem leczenia golimumabem lub zmianą równocześnie stosowanych produktów leczniczych. Nie odnotowano przypadków zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) w kontrolowanej i niekontrolowanej fazie badania dotyczącego osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (do 1 roku). W kontrolowanej fazie głównych badań dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z zastosowaniem golimumabu w leczeniu indukującym, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) ≥ 5 x górnej granicy normy wystąpiło u podobnego odsetka pacjentów leczonych golimumabem i pacjentów przyjmujących placebo (odpowiednio 0,3% do 1,0%). W kontrolowanej i niekontrolowanej fazie głównych badań dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z medianą okresu obserwacji kontrolnej po leczeniu wynoszącą około 2 lata, odsetek pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) ≥ 5 x górnej granicy normy wyniósł 0,8% u pacjentów przyjmujących golimumab w fazie leczenia podtrzymującego badania dotyczącego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

W głównych badaniach dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, u jednego z pacjentów w badaniu dotyczącym reumatoidalnego zapalenia stawów z wcześniejszymi zaburzeniami wątroby oraz stosującego produkty lecznicze zaburzające czynność wątroby, w trakcie leczenia golimumabem wystąpiło niezakaźne zapalenie wątroby z żółtaczką prowadzące do zgonu. Udziału golimumabu jako czynnika sprawczego lub nasilającego nie można wykluczyć.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W kontrolowanych fazach badań głównych u 5,4% pacjentów leczonych golimumabem występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu z 2,0% u pacjentów z grupy kontrolnej. Obecność przeciwciał przeciwko golimumabowi może zwiększać ryzyko reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Większość tych reakcji przebiegała łagodnie lub umiarkowanie i najczęstszym objawem był rumień w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zasadniczo nie wymagały przerwania leczenia produktem leczniczym.

W kontrolowanych badaniach fazy IIb i (lub) III w reumatoidalnym zapaleniu stawów, łuszczycowym zapaleniu stawów, zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, ciężkiej, utrzymującej się astmie oraz w badaniach fazy II/III dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u pacjentów leczonych golimumabem nie występowały reakcje anafilaktyczne.

Autoprzeciwciała

W kontrolowanych i niekontrolowanych fazach badań głównych, w pierwszym roku obserwacji po zakończeniu leczenia, u 3,5% pacjentów leczonych golimumabem i u 2,3% pacjentów z grupy kontrolnej pojawiły się przeciwciała ANA (o mianach 1:160 lub większych). Częstość występowania przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA (dsDNA) w ciągu pierwszego roku obserwacji po zakończeniu leczenia u pacjentów anty-dsDNA negatywnych na początku leczenia wynosiła 1,1%.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W czasie badania klinicznego podano pojedyncze dożylnie dawki do 10 mg/kg. Nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. W przypadku przedawkowania zaleca się kontrolowanie pacjenta, czy występują u niego przedmiotowe i podmiotowe objawy działań niepożądanych oraz natychmiastowe wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alpha (TNF- α), kod ATC: L04AB06

Mechanizm działania

Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przez błonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α), zapobiegając wiązaniu się TNF- α z jego receptorami.

Działanie farmakodynamiczne

Wykazano, że wiązanie ludzkiego TNF przez golimumab neutralizuje indukowaną przez TNF- α ekspresję na powierzchni komórek cząsteczki adhezyjnej E-selektyny, cząsteczki adhezji międzykomórkowej naczyń (VCAM-1) i międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej (ICAM)-1 komórek śródbłonka. W badaniach *in vitro*, wydzielanie interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 8 (IL-8) oraz czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (GM-CSF) indukowane przez TNF było hamowane przez golimumab.

Obserwowano poprawę w stężeniu białka C reaktywnego (ang. CRP, C-reactive protein) relatywnie do grupy placebo i grupy leczonej produktem Simponi, powodującą znaczące zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowych stężeń interleukiny 6 (IL-6), cząsteczek ICAM-1, metaloproteinazy (MMP)-3 oraz czynnika wzrostu komórek śródbłonka naczyniowego (VEGF) w porównaniu z leczeniem kontrolnym. Dodatkowo u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa zmniejszyło się stężenie TNF- α , oraz u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów zmniejszyło się stężenie interleukiny 8 (IL-8). Zmiany te obserwowano przy pierwszej ocenie (4. tydzień) po podaniu początkowej dawki produktu Simponi i utrzymywały się do 24. tygodnia włącznie.

Skuteczność kliniczna

Reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność produktu Simponi potwierdzono w trzech wieloośrodkowych, randomizowanych, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo badaniach u ponad 1500 pacjentów w wieku ≥ 18 lat z umiarkowanym i ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów rozpoznany na podstawie kryteriów American College of Rheumatology (ACR) przynajmniej na 3 miesiące przed rozpoczęciem badań przesiewowych. U pacjentów stwierdzano obrzęk przynajmniej w czterech stawach oraz bolesność w przynajmniej czterech stawach. Produkt Simponi lub placebo były podawane podskórnym co cztery tygodnie.

W badaniu GO-FORWARD przebadano 444 pacjentów, u których stwierdzono czynne reumatoidalne zapalenie stawów pomimo stosowania stałej dawki przynajmniej 15 mg/tydzień metotreksatu (MTX) i którzy wcześniej nie byli leczeni antagonistami TNF. Pacjenci zostali zrandomizowani do grup otrzymujących odpowiednio: placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX, oraz Simponi 100 mg + placebo. Pacjenci otrzymujący placebo + MTX po 24. tygodniu przeszli na leczenie produktem Simponi 50 mg + MTX. W 52. tygodniu pacjenci rozpoczęli otwarte, długoterminowe badanie, będące kontynuacją leczenia.

W badaniu GO-AFTER przebadano 445 pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma antagonistami TNF: adalimumabem, etanerceptem lub infliksymabem. Pacjenci zostali zrandomizowani do grup otrzymujących odpowiednio: placebo, Simponi 50 mg lub Simponi 100 mg. Pacjentom pozwolono kontynuować równoczesne leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD), takimi jak metotreksat, sulfasalazyna i/lub hydroksychlorochina, w czasie trwania badania. Podawane przez pacjentów powody przerwania wcześniejszej terapii antagonistami TNF to: brak skuteczności (58%), zła tolerancja (13%) i/lub powody inne niż bezpieczeństwo i skuteczność (29%, głównie względy finansowe).

W badaniu GO-BEFORE przebadano 637 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX ani czynnikiem hamującym TNF. Pacjenci zostali zrandomizowani do grup otrzymujących odpowiednio placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX lub Simponi 100 mg + placebo. W 52. tygodniu pacjenci rozpoczęli otwarte, długoterminowe badanie kontynuacyjne, podczas którego pacjenci przyjmujący placebo + MTX, którzy mieli przynajmniej 1 bolesny lub spuchnięty staw, przegrali dotychczasową terapię i rozpoczęli przyjmowanie Simponi 50 mg + MTX.

Skojarzonym pierwotnym punktem końcowym w badaniu GO-FORWARD był odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR 20 w 14. tygodniu oraz poprawa w stosunku do stanu przed leczeniem wykazana w Kwestionariuszu Oceny Zdrowia (ang. HAQ) w 24. tygodniu. W badaniu GO-AFTER pierwotnym punktem końcowym był odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR 20 w 14. tygodniu. W badaniu GO-BEFORE skojarzonym pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR 50 w 24. tygodniu oraz zmiana wyniku w skali Sharpa w modyfikacji van der Heijde (vdH-S) w 52. tygodniu w stosunku do stanu przed leczeniem. W uzupełnieniu pierwotnych punktów końcowych, wykonano dodatkowe oceny wpływu leczenia produktem Simponi na przedmiotowe i podmiotowe objawy zapalenia stawów, odpowiedź radiologiczną, sprawność fizyczną i jakość życia związaną ze zdrowiem.

Ogólnie, nie stwierdzono żadnych znamienych klinicznie różnic dotyczących oceny skuteczności pomiędzy schematami dawkowania produktu Simponi 50 mg i 100 mg w skojarzeniu z metotreksatem do 104. tygodnia w badaniach GO-FORWARD i GO-BEFORE i do 24. tygodnia w badaniu GO-AFTER. Zgodnie z planem każdego z badań w reumatoidalnym zapaleniu stawów pacjenci uczestniczący w długoterminowym przedłużonym badaniu mogli mieć zmienianą dawkę produktu Simponi między 50 mg a 100 mg, wedle uznania lekarza prowadzącego badanie.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Najważniejsze wyniki w skali ACR w 14., 24. i 52. tygodniu dla Simponi w dawce 50 mg uzyskane w badaniach GO-FORWARD, GO-AFTER i GO-BEFORE przedstawiono w tabeli 2 i opisano poniżej. Odpowiedzi obserwowano w czasie pierwszej oceny (4. tydzień) po pierwszym podaniu produktu Simponi.

W badaniu GO-FORWARD wśród 89 zrandomizowanych pacjentów otrzymujących Simponi 50 mg + MTX, w 104. tygodniu 48 pacjentów było nadal leczonych. Wśród nich u 40, 33 i 24 pacjentów wystąpiła w 104 tygodniu odpowiedź na leczenie odpowiednio ACR 20/50/70. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni produktem Simponi, obserwowano podobne wskaźniki odpowiedzi ACR 20/50/70 od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

W badaniu GO-AFTER odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 20 w skali ACR był większy u pacjentów otrzymujących produkt Simponi niż u pacjentów otrzymujących placebo, niezależnie od powodów przerwania wcześniejszej terapii antagonistami TNF.

Tabela 2
Najważniejsze wyniki skuteczności z kontrolowanych części badań GO-FORWARD, GO-AFTER i GO-BEFORE.

	Badanie GO-FORWARD Aktywne RZS mimo leczenia metotreksatem		Badanie GO-AFTER Aktywne RZS, wcześniej leczone jednym lub wieloma antagonistami TNF		Badanie GO-BEFORE Czynne reumatoidalne zapalenie stawów, brak wcześniejszego leczenia 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
Pacjenci odpowiadający na leczenie, % pacjentów						
ACR 20						
Tydzień 14	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
Tydzień 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Tydzień 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Tydzień 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Tydzień 24	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
Tydzień 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Tydzień 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Tydzień 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Tydzień 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n liczba zrandomizowanych pacjentów, faktyczna liczba pacjentów ważna dla każdego punktu końcowego może być różna dla różnych punktów czasowych

* p ≤ 0,001

NA: Nie dotyczy

W badaniu GO-BEFORE analiza pierwotna pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów (ACR50, połączone grupy otrzymujące Simponi 50 i 100 mg + MTX względem monoterapii MTX) w 24. tygodniu nie była statystycznie znamienne (p = 0,053). W 52. tygodniu w populacji całkowitej odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR w grupie przyjmującej Simponi 50 mg + MTX był na ogół wyższy, lecz nie znamienne różny w porównaniu do grupy przyjmującej MTX w monoterapii (patrz Tabela 2). Dodatkowe analizy przeprowadzono w podgrupach reprezentatywnych dla wskazanej docelowej populacji pacjentów z ciężkim czynnym i progresywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. We wskazanej populacji docelowej wykazano lepsze rezultaty leczenia produktem Simponi 50 mg + MTX względem MTX w monoterapii w porównaniu do populacji całkowitej.

W badaniach GO-FORWARD i GO-AFTER odpowiedzi znaczące klinicznie i istotne statystycznie w skali aktywności choroby (DAS)28 stwierdzono w każdym określonym wcześniej punkcie czasowym – w 14. i 24. tygodniu (p ≤ 0,001). Wśród zrandomizowanych pacjentów, otrzymujących produkt Simponi od początku badania, odpowiedź w skali DAS28 utrzymywała się do 104. tygodnia. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni produktem Simponi, odpowiedzi w skali DAS28 były podobne od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

W badaniu GO-BEFORE zmierzono dużą odpowiedź kliniczną zdefiniowaną jako utrzymywanie się odpowiedzi ACR 70 przez 6 miesięcy. W 52. tygodniu dużą odpowiedź kliniczną uzyskało 15% pacjentów z grupy przyjmującej Simponi 50 mg + MTX w porównaniu z 7% pacjentów z grupy placebo + MTX (p = 0,018). Spośród 159 pacjentów przydzielonych do grupy przyjmującej Simponi 50 mg + MTX, w 104. tygodniu 96 pacjentów było wciąż leczonych. Spośród tych pacjentów,

odpowiednio 85, 66 i 53 pacjentów uzyskało ACR 20/50/70 w 104. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni produktem Simponi, obserwowano podobne wskaźniki odpowiedzi ACR 20/50/70 od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

Odpowiedź radiologiczna

W badaniu GO-BEFORE oceniono uszkodzenia strukturalne na podstawie zmiany wyniku vdH-S w stosunku do stanu przed leczeniem. Jest to złożony wskaźnik zniszczeń strukturalnych, który radiologicznie ocenia liczbę i wielkość nadżerek w stawach oraz zwężenie szpary stawowej w dłoniach/nadgarstkach i stopach. Najważniejsze wyniki dla Simponi w dawce 50 mg w 52. tygodniu są przedstawione w tabeli 3.

Liczba pacjentów, u których nie wystąpiły nowe nadżerki lub u których zmiana całkowitego wyniku vdH-S ≤ 0 w stosunku do stanu przed leczeniem, była znamienne wyższa w grupie przyjmującej Simponi niż w grupie kontrolnej ($p = 0,003$). Zmiany radiologiczne obserwowane w 52. tygodniu utrzymały się do 104. tygodnia. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni produktem Simponi, zmiany radiologiczne były podobne od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

Tabela 3
Średnie zmiany radiologiczne (SD) w całkowitym wyniku vdH-S w 52. tygodniu w stosunku do stanu przed leczeniem w całej populacji badania GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Wynik całkowity		
Stan przed leczeniem	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Zmiana w stosunku do stanu przed leczeniem	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Wskaźnik nadżerek		
Stan przed leczeniem	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Zmiana w stosunku do stanu przed leczeniem	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Wskaźnik zwężenia szpary stawowej		
Stan przed leczeniem	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Zmiana w stosunku do stanu przed leczeniem	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n liczba zrandomizowanych pacjentów

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze zdrowiem

Sprawność fizyczna i niepełnosprawność zostały ocenione jako osobny punkt końcowy w badaniach GO-FORWARD i GO-AFTER za pomocą indeksu niepełnosprawności HAQ DI. W badaniach tych, produkt Simponi wykazał klinicznie znamienne i istotną statystycznie poprawę indeksu HAQ DI od stanu z rozpoczęcia badania w porównaniu z grupą kontrolną w 24. tygodniu. Wśród zrandomizowanych pacjentów otrzymujących produkt Simponi od początku badania, poprawa indeksu HAQ DI utrzymywała się w 104. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni produktem Simponi, poprawa indeksu HAQ DI była podobna od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

W badaniu GO-FORWARD wykazano klinicznie znamienne i statystycznie istotną poprawę w jakości życia związanej ze zdrowiem wyrażoną w punktacji składowej fizycznej kwestionariusza SF-36 u pacjentów leczonych produktem Simponi względem grupy kontrolnej w 24. tygodniu. Wśród zrandomizowanych pacjentów otrzymujących produkt Simponi od początku badania, poprawa w punktacji składowej fizycznej SF-36 utrzymywała się w 104. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni produktem Simponi, poprawa w punktacji składowej fizycznej kwestionariusza SF-36 była podobna od 104. tygodnia do 256. tygodnia. W badaniach

GO-FORWARD i GO-AFTER, zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w przypadku zmęczenia, wyrażoną w skali zmęczenia oceny czynnościowej choroby przewlekłej (FACIT-F).

Łuszczycowe zapalenie stawów

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Simponi zostało ocenione w wieloośrodkowym, randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo badaniu (GO-REVEAL) u 405 dorosłych pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów (≥ 3 opuchnięte stawy i ≥ 3 bolesne stawy) pomimo leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NSAID) i lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD). Pacjenci w tym badaniu mieli trwające od przynajmniej 6 miesięcy łuszczycowe zapalenie stawów oraz przynajmniej łagodną łuszczycę. Do badania zakwalifikowano pacjentów z każdym z podtypów łuszczycowego zapalenia stawów, włączając zapalenie wielostawowe bez guzków reumatoidalnych (43%), asymetryczne zapalenie stawów obwodowych (30%), zapalenie stawów międzypaliczkowych dalszych (15%), zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa z zapaleniem stawów obwodowych (11%), oraz okaleczające zapalenie stawów (1%). Wykluczono pacjentów wcześniej leczonych antagonistami TNF. Produkt Simponi lub placebo były podawane podskórnie co 4 tygodnie. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących placebo, produkt Simponi w dawce 50 mg, lub produkt Simponi w dawce 100 mg. Po 24. tygodniu pacjenci przyjmujący placebo przeszli na leczenie produktem Simponi w dawce 50 mg. W 52. tygodniu pacjenci rozpoczęli otwarte, długoterminowe badanie, będące kontynuacją leczenia. Około 48% pacjentów kontynuowało leczenie stałymi dawkami metotreksatu (≤ 25 mg/tydzień). Równorzędnymi głównymi punktami końcowymi były odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 20 w skali ACR w 14. tygodniu oraz zmiana wyniku łuszczycowego zapalenia stawów w skali vdH-S w 24. tygodniu w stosunku do stanu przed leczeniem.

Ogółem nie obserwowano klinicznie znamienych różnic pod względem skuteczności pomiędzy schematem dawkowania produktu Simponi 50 mg i 100 mg do 104. tygodnia. Zgodnie z planem badania, pacjenci uczestniczący w długoterminowym przedłużonym badaniu mogli mieć zmienianą dawkę produktu Simponi między 50 mg a 100 mg, wedle uznania lekarza prowadzącego badanie.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Najważniejsze wyniki dla dawki 50 mg po 14. i 24. tygodniu zebrano w tabeli 4 i opisano poniżej.

Tabela 4
Najważniejsze wyniki skuteczności w badaniu GO-REVEAL

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Pacjenci odpowiadający na leczenie, % pacjentów		
ACR 20		
Tydzień 14	9%	51%
Tydzień 24	12%	52%
ACR 50		
Tydzień 14	2%	30%
Tydzień 24	4%	32%
ACR 70		
Tydzień 14	1%	12%
Tydzień 24	1%	19%
PASI^b 75^c		
Tydzień 14	3%	40%
Tydzień 24	1%	56%

* p < 0,05 dla wszystkich porównań;

^a n liczba zrandomizowanych pacjentów, faktyczna liczba pacjentów ważna dla każdego punktu końcowego może być różna dla różnych punktów czasowych

^b Wskaźnik nasilenia Zmian Łuszczycowych

^c Na podstawie wyników grupy pacjentów z $\geq 3\%$ zmienionej chorobowo powierzchni ciała na początku badania, 79 pacjentów (69,9%) w grupie placebo i 109 pacjentów (74,3%) w grupie otrzymującej Simponi 50 mg.

Odpowiedzi zaobserwowano w czasie pierwszej oceny (4. tydzień) po pierwszym podaniu produktu Simponi. Podobne odpowiedzi ACR 20 w 14. tygodniu zaobserwowano u pacjentów z podtypami łuszczycowego zapalenia stawów obejmującymi zapalenie wielostawowe bez guzków reumatoidalnych oraz asymetryczne zapalenie stawów obwodowych. Liczba pacjentów z innymi podtypami łuszczycowego zapalenia stawów była za mała, aby umożliwić znaczącą ocenę. Odpowiedzi zaobserwowane w grupach leczonych produktem Simponi były podobne u pacjentów otrzymujących lub nieotrzymujących równocześnie metotreksat. Spośród 146 zrandomizowanych pacjentów przyjmujących produkt Simponi 50 mg, 70 pacjentów kontynuowało leczenie w 104. tygodniu. Spośród tych 70 pacjentów, odpowiednio u 64, 46 i 31 występowała odpowiednio odpowiedź ACR 20/50/70. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni produktem Simponi, obserwowano podobne wskaźniki odpowiedzi ACR 20/50/70 od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

Statystycznie istotne odpowiedzi w skali DAS28 zaobserwowano również w 14. i 24. tygodniu ($p < 0,05$).

W 24. tygodniu u pacjentów leczonych produktem Simponi zaobserwowano poprawę parametrów czynności obwodowej związanej z łuszczycowym zapaleniem stawów (np. liczba opuchniętych stawów, liczba bolesnych/tkliwych stawów, zapalenie palców i zapalenie przyczepów ścięgniastych). Leczenie produktem Simponi dawało znaczącą poprawę w sprawności fizycznej ocenianej indeksem HAQ DI, jak również znaczącą poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem wyrażoną w sumarycznych wynikach fizycznej i umysłowej składowej kwestionariusza SF-36. Wśród pacjentów, którzy kontynuowali leczenie produktem Simponi, do którego zostali zrandomizowani na początku badania, odpowiedzi w skali DAS28 i HAQ DI utrzymywały się w 104. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni produktem Simponi, odpowiedzi w skali DAS28 i HAQ DI były podobne od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

Odpowiedź radiologiczna

Uszkodzenia strukturalne zarówno w dłoniach jak i stopach oceniano radiologicznie jako zmianę w skali vdH-S w porównaniu do stanu wyjściowego, zmodyfikowanej dla łuszczycowego zapalenia stawów poprzez dodanie stawów międzypaliczkowych dalszych (DIP).

Leczenie produktem Simponi 50 mg spowalniało postęp uszkodzenia stawów obwodowych w porównaniu do leczenia placebo w 24. tygodniu, mierzone jako zmiana zmodyfikowanej całkowitej oceny vdH-S w porównaniu ze stanem wyjściowym (średnia \pm SD wynosiła $0,27 \pm 1,3$ w grupie placebo w porównaniu do $-0,16 \pm 1,3$ w grupie Simponi; $p = 0,011$). Spośród 146 pacjentów, których zrandomizowano do grupy otrzymującej produkt Simponi 50 mg, w 52. tygodniu dane RTG były dostępne dla 126 pacjentów, spośród których u 77% nie stwierdzono żadnego postępu w porównaniu do stanu wyjściowego. W 104. tygodniu dane RTG były dostępne dla 114 pacjentów, z których u 77% nie stwierdzono żadnego postępu w porównaniu ze stanem wyjściowym. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni produktem Simponi, u podobnego odsetka pacjentów nie stwierdzono postępu choroby w porównaniu ze stanem wyjściowym a 104. tygodniem i 256. tygodniem.

Spondyloartropatia osiowa

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Simponi było oceniane w wielośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą z grupą kontrolną otrzymującą placebo (GO-RAISE) z udziałem 356 dorosłych pacjentów z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (zdefiniowanym jako wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa Bath (BASDAI) ≥ 4 , oraz punktację wg wizualnej skali analogowej (VAS) dla ogólnego bólu pleców ≥ 4 , na skali 0 do 10 cm. Pacjenci zakwalifikowani do tego badania mieli czynną postać choroby pomimo obecnego lub wcześniejszego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NSAID) lub lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) i nie byli wcześniej leczeni antagonistami TNF. Produkt Simponi lub placebo były podawane podskórnice co 4 tygodnie. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących placebo, produkt Simponi w dawce 50 mg lub produkt Simponi w dawce 100 mg. Pacjentom zezwolono na kontynuowanie

równoczesnego leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (metotreksat, sulfasalazyna, hydroksychlorochina). Pierwotny punkt końcowy stanowił odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group) 20 w 14. tygodniu. Dane dotyczące skuteczności w grupie kontrolnej otrzymującej placebo były zbierane i analizowane do 24. tygodnia włącznie.

Najważniejsze wyniki dla dawki 50 mg zebrano w tabeli 5 i opisano poniżej. Ogólnie nie zaobserwowano żadnych klinicznie znamienych różnic w wartościach skuteczności między schematem dawkowania produktu Simponi 50 mg i 100 mg do 24. tygodnia. Zgodnie z planem badania, pacjenci uczestniczący w długoterminowym przedłużonym badaniu mogli mieć zmienianą dawkę produktu Simponi między 50 mg a 100 mg, wedle uznania lekarza prowadzącego badanie.

Tabela 5
Najważniejsze wyniki skuteczności w badaniu GO-RAISE.

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
Pacjenci odpowiadający na leczenie, % pacjentów		
ASAS 20		
Tydzień 14	22%	59%
Tydzień 24	23%	56%
ASAS 40		
Tydzień 14	15%	45%
Tydzień 24	15%	44%
ASAS 5/6		
Tydzień 14	8%	50%
Tydzień 24	13%	49%

* $p \leq 0,001$ dla wszystkich porównań

^a n liczba zrandomizowanych pacjentów, faktyczna liczba pacjentów ważna dla każdego punktu końcowego może być różna dla różnych punktów czasowych

Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni produktem Simponi, odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS 20 i ASAS 40 był podobny od 24. tygodnia do 256. tygodnia.

Statystycznie istotne odpowiedzi w BASDAI 50, 70, i 90 ($p \leq 0,017$) odnotowano również w 14. i 24. tygodniu. Poprawę w podstawowych objawach choroby zaobserwowano w czasie pierwszej oceny (4. tydzień) po pierwszym podaniu produktu Simponi. Utrzymała się ona do 24. tygodnia włącznie. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni produktem Simponi, podobne wskaźniki zmiany BASDAI w porównaniu ze stanem wyjściowym obserwowano od 24. tygodnia do 256. tygodnia. U pacjentów odnotowano trwałą skuteczność niezależnie od leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) (metotreksat, sulfasalazyna i/lub hydroksychlorochina), statusu antygeny HLA-B27, lub wyjściowych stężeń CRP, ocenionych na podstawie odpowiedzi ASAS 20 w 14. tygodniu.

Podawanie produktu Simponi doprowadziło do znacznej poprawy sprawności fizycznej ocenianej na podstawie zmian wartości wyjściowych w BASFI w 14. i 24. tygodniu. Jakość życia związana ze zdrowiem wyrażona wynikiem fizycznej składowej kwestionariusza SF-36 również uległa znaczącej poprawie w 14. i 24. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni produktem Simponi, poprawa sprawności fizycznej i jakości życia związanej ze zdrowiem była podobna od 24. tygodnia do 256. tygodnia.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych

Badanie GO-AHEAD

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Simponi oceniono w wielośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepią próbą i z grupą kontrolną otrzymującą placebo

(GO-AHEAD) z udziałem 197 dorosłych pacjentów z ciężką, czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (definiowanych jako pacjenci spełniający kryteria klasyfikacji ASAS osiowej spondyloartropatii, ale niespełniający zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa). U pacjentów włączonych do tego badania występowała czynna postać choroby (definiowana jako BASDAI ≥ 4 oraz punktacja według wizualnej skali analogowej (VAS) dla ogólnego bólu pleców ≥ 4 , każdy z nich na skali 0–10 cm) pomimo obecnego lub wcześniejszego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NSAID) i którzy wcześniej nie byli leczeni lekami biologicznymi, w tym antagonistami TNF. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy przyjmującej placebo lub produkt Simponi w dawce 50 mg podawany podskórnie co 4 tygodnie. W 16. tygodniu pacjenci przeszli do otwartego okresu badania, w którym wszyscy pacjenci otrzymali produkt Simponi w dawce 50 mg podawany podskórnie co 4 tygodnie do 48. tygodnia, ocenę skuteczności leczenia przeprowadzono w 52. tygodniu, a okres obserwacji bezpieczeństwa stosowania trwał do 60. tygodnia. Około 93% pacjentów, którzy otrzymali produkt Simponi na początku przedłużenia badania metodą otwartej próby (16. tydzień) pozostało w grupie leczonej do końca trwania badania (52. tydzień). Analizy przeprowadzono w populacjach wszystkich pacjentów poddanych leczeniu (ang. AT, *All Treated*, N = 197) oraz takich, w których wystąpiły obiektywne objawy stanu zapalnego (ang. OSI, *Objective signs of inflammation*, N = 158, zdefiniowane poprzez podwyższone stężenie CRP i (lub) objawy zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI w punkcie początkowym). Dane dotyczące skuteczności w grupie kontrolnej otrzymującej placebo były zbierane i analizowane do 16. tygodnia. Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których osiągnięto ASAS 20 w 16. tygodniu. Najważniejsze wyniki przedstawiono w Tabeli 6 i opisano poniżej.

Tabela 6
Najważniejsze wyniki skuteczności w badaniu GO-AHEAD w 16. tygodniu

Poprawa w zakresie objawów przedmiotowych i podmiotowych				
	Populacja wszystkich pacjentów leczonych (AT)		Populacja, w której występują obiektywne objawy stanu zapalnego (OSI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Pacjenci odpowiadający na leczenie, % pacjentów				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS częściowa remisja	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Hamowanie stanu zapalnego w stawach krzyżowo-biodrowych mierzone za pomocą MRI				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Średnia zmiana SPARCC ^d MRI Punktacja dla stawów krzyżowo-biodrowych	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n liczba pacjentów randomizowanych i leczonych

^b Indeks aktywności zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa, białko C-reaktywne (ang. ASDAS-C, *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein*) (AT-Placebo, N = 90; AT-Simponi 50 mg, N = 88; OSI-Placebo, N = 71; OSI-Simponi 50 mg, N = 71)

^c n liczba pacjentów w punkcie początkowym i w 16. tygodniu, dane z badania MRI

^d SPARCC (ang. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*)

** p < 0,0001 dla porównania Simponi i placebo

* p < 0,05 dla porównania Simponi i placebo

Statystycznie istotną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkiej, czynnej postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych wykazano u pacjentów leczonych produktem Simponi w dawce 50 mg w porównaniu z placebo w 16. tygodniu (Tabela 6). Poprawę obserwowano

przy pierwszej ocenie (4. tydzień) po podaniu początkowej dawki produktu Simponi. Punktacja według kryteriów SPARCC, mierzona na podstawie wyników badania MRI, wykazała statystycznie istotne zmniejszenie zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów leczonych produktem Simponi w dawce 50 mg w porównaniu z placebo w 16. tygodniu (Tabela 6). Ból oceniany w skali ogólnego bólu pleców i nocnego bólu pleców (ang. *Total Back Pain and Nocturnal Back Pain*) oraz aktywność choroby mierzona w skali ASDAC-C również wykazały statystycznie istotną poprawę między punktem początkowym a 16. tygodniem u pacjentów leczonych produktem Simponi w dawce 50 mg w porównaniu z placebo ($p < 0,0001$).

Statystycznie istotną poprawę ruchomości kręgosłupa ocenianą według skali BASMI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) oraz sprawności fizycznej ocenianej według skali BASFI wykazano u pacjentów leczonych produktem Simponi w dawce 50 mg w porównaniu z placebo ($p < 0,0001$). U pacjentów leczonych produktem Simponi wystąpiła bardziej istotna poprawa jakości życia związanej ze stanem zdrowia ocenianej według skali ASQoL, EQ-5D oraz fizycznych i psychicznych składników skali SF-36 oraz istotnie większa poprawa wydajności pracy oceniana na podstawie znacznego zmniejszenia upośledzenia zdolności do pracy i aktywności według kwestionariusza WPAI, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo.

Dla wszystkich punktów końcowych opisanych powyżej statystycznie istotne wyniki uzyskano również w populacji OSI w 16. tygodniu.

Zarówno w populacji AT, jak i w populacji OSI, poprawa objawów przedmiotowych i podmiotowych, ruchomości kręgosłupa, sprawności fizycznej, jakości życia oraz produktywności zaobserwowana w 16. tygodniu u pacjentów leczonych produktem Simponi 50 mg utrzymywała się u pacjentów kontynuujących udział w badaniu w 52. tygodniu.

Badanie GO-BACK

Skuteczność i bezpieczeństwo kontynuacji leczenia golimumabem (pełna lub zredukowana częstość dawkowania) w porównaniu z przerwaniem leczenia oceniono u dorosłych pacjentów (w wieku 18 - 45 lat) z czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (ang. nr-axSpA), u których wykazano trwałą remisję trwającego 10 miesięcy comiesięcznego leczenia produktem leczniczym Simponi metodą otwartej próby (GO-BACK). Kwalifikujący się pacjenci (którzy uzyskali odpowiedź kliniczną do 4. miesiąca i status choroby nieaktywnej ($ASDAS < 1,3$) zarówno w 7. jak i 10. miesiącu) rozpoczynający fazę przerwania w badaniu z podwójnie ślepą próbą zostali losowo przydzieleni do kontynuowania comiesięcznego leczenia produktem leczniczym Simponi (pełny schemat leczenia, $N = 63$), leczenia produktem leczniczym Simponi podawanego co 2 miesiące (zredukowany schemat leczenia, $N = 63$) lub comiesięcznego leczenia placebo (przerwanie leczenia, $N = 62$) do około 12 miesięcy.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów bez zaostrzenia aktywności choroby. Pacjenci, u których wystąpiło zaostrzenie, tj. mieli $ASDAS$ zebrany w 2 kolejnych ocenach, z których obie wykazały albo wynik bezwzględny $\geq 2,1$ albo wzrost o $\geq 1,1$ po przerwaniu w stosunku do 10. miesiąca (koniec okresu metody otwartej próby), ponownie rozpoczynali comiesięczne podawanie produktu leczniczego Simponi w fazie ponownego leczenia prowadzonego metodą otwartej próby w celu scharakteryzowania odpowiedzi klinicznej.

Odpowiedź kliniczna po przerwaniu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby
Wśród 188 pacjentów z chorobą nieaktywną, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, znamienne ($p < 0,001$) większy odsetek pacjentów nie miał zaostrzenia choroby przy kontynuacji leczenia produktem leczniczym Simponi ze schematem obejmującym pełne leczenie (84,1%), lub zredukowane leczenie (68,3%) w porównaniu z przerwaniem leczenia (33,9%) (Tabela 7).

Tabela 7
Analiza odsetka uczestników bez zaostrzenia^a
Pełny zestaw analiz populacji (Okres 2 – metoda podwójnie ślepej próby)

Leczenie	n/N	%	Różnica w % w porównaniu z placebo	
			Szacowana wartość (95% CI) ^b	Wartość p ^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
Placebo	21/62	33,9		

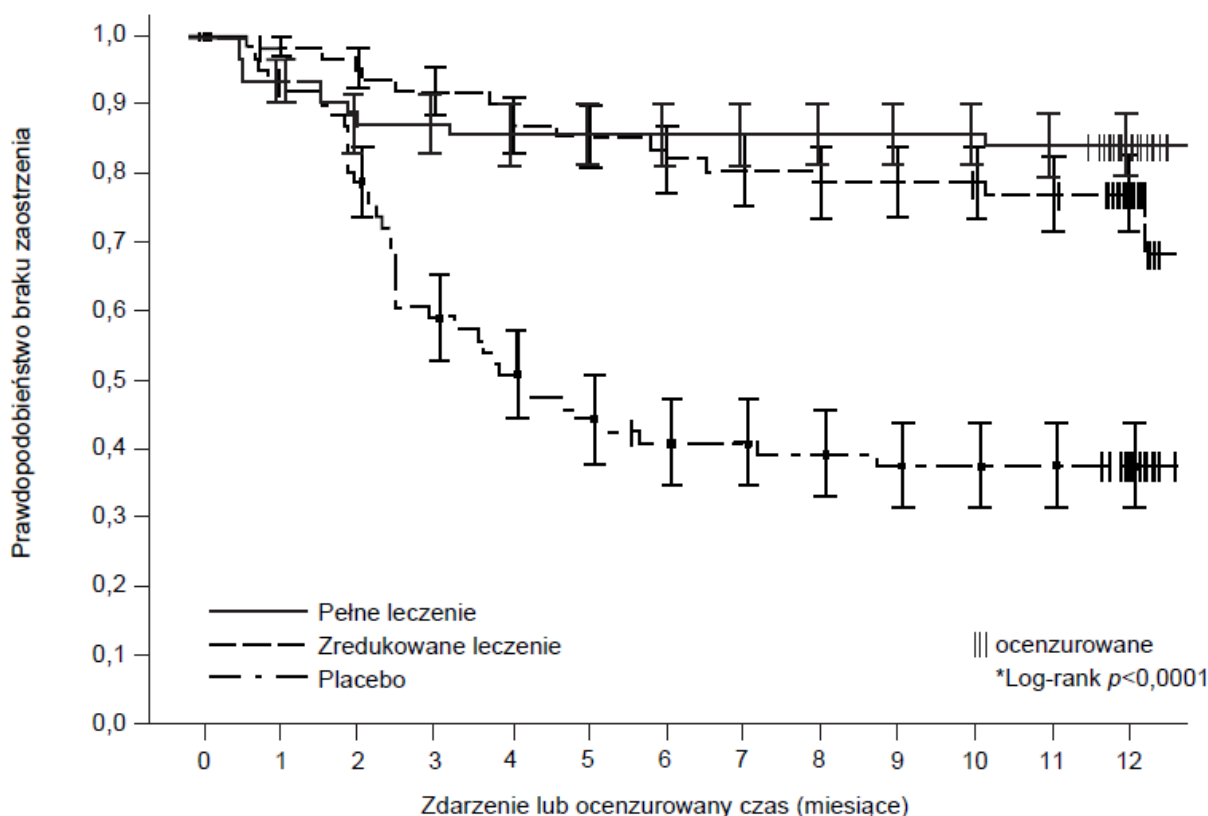
Pełny zestaw analiz obejmuje wszystkich przydzielonych losowo uczestników, którzy osiągnęli status choroby nieaktywnej w okresie 1 i otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w badaniu prowadzonym metodą ślepej próby.

^a Zdefiniowany jako ASDAS podczas 2 kolejnych wizyt, w których obie wykazują wynik bezwzględny wynoszący $\geq 2,1$ lub wzrost $\geq 1,1$ po odstawieniu w stosunku do 10. miesiąca (wizyta 23.).

^b Odsetek błędów typu I w wielokrotnych porównaniach leczenia (GLM SC QMT w porównaniu z placebo oraz GLM SC Q2MT w porównaniu z placebo) był kontrolowany przy użyciu sekwencyjnej (stopniowej) procedury testowania. Wyprowadzone na podstawie stratyfikowanej metody Miettinena i Nurminena z poziomem CRP (> 6 mg/l lub ≤ 6 mg/l) jako czynnik stratyfikacji.

Uczestnicy, którzy przegrali okres 2 przedwcześnie i przed „zaostrzeniem”, będą liczeni jako posiadający „zaostrzenie”. N = całkowita liczba uczestników; n = liczba uczestników bez zaostrzenia; GLM = golimumab; SC = podanie podskórne, QMT = dawkowanie co miesiąc; Q2MT = dawkowanie co drugi miesiąc.

Różnicę w czasie do pierwszego zaostrzenia pomiędzy grupą przerywającą leczenie a którąkolwiek z grup leczonych produktem leczniczym Simponi przedstawiono na Rycinie 1 (log-rank $p < 0,0001$ dla każdego porównania). W grupie placebo, zaostrzenia rozpoczęły się około 2 miesiące po odstawieniu produktu leczniczego Simponi, przy czym większość zaostrzeń wystąpiła w ciągu 4 miesięcy od przerwania leczenia (Rycina 1).

Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera analizy czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia**Uczestnicy z ryzykiem**

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

*Punkt końcowy nie został skorygowany o wielokrotność. Stratyfikowany według poziomu CRP (> 6 mg/l lub ≤ 6 mg/l). Zaostrzenie zdefiniowano jako ASDAS podczas 2 kolejnych wizyt, w których obie wykazywały wynik bezwzględny wynoszący $\geq 2,1$ lub wzrost o $\geq 1,1$ po odstawieniu w stosunku do 10. miesiąca (wizyta 23.). Uczestnicy, u których nie doszło do zaostrzenia, zostali ocenieni w czasie przerwania lub w 13. miesiącu leczenia metodą podwójnie ślepej próby w okresie 2. Początek okresu 2. reprezentuje dzień 1 analizy Kaplana-Meiera dla pełnego zestawu analiz.

Odpowiedź kliniczna na ponowne leczenie zaostrzenia choroby

Odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako poprawę BASDAI o ≥ 2 lub $\geq 50\%$ w stosunku do średniej z 2 kolejnych wyników BASDAI przypisanych do zaostrzenia choroby. Spośród 53 uczestników stosujących schematy zredukowanego dawkowania lub przerwania leczenia, u których potwierdzono zaostrzenie choroby, 51 (96,2%) uzyskało odpowiedź kliniczną na produkt leczniczy Simponi w ciągu pierwszych 3 miesięcy ponownego leczenia, chociaż mniej pacjentów (71,7%) było w stanie utrzymać ją przez całe 3 miesiące.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Skuteczność działania produktu leczniczego Simponi oceniano u dorosłych pacjentów w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepej próbą i grupą kontrolną placebo.

W badaniu dotyczącym leczenia indukującego (PURSUIT-Induction) oceniano pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (wskaźnik Mayo od 6 do 12; ocena endoskopowa ≥ 2), którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe lub nietolerują takiego leczenia, albo z chorobą kortykosteroido-zależną. W części badania dotyczącej potwierdzenia dawki, 761 pacjentów randomizowano do grup otrzymujących produkt leczniczy Simponi podawany podskórnie w dawce 400 mg w tygodniu 0 i w dawce 200 mg w tygodniu 2, produkt Simponi podawany podskórnie w dawce 200 mg w tygodniu 0 i 100 mg w tygodniu 2 albo grupy otrzymującej placebo podawane podskórnie w tygodniu 0 i 2. Dozwolone było przyjmowanie

jednocześnie doustnie aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących w stałych dawkach. W tym badaniu skuteczność produktu leczniczego Simponi oceniano do 6. tygodnia.

Wyniki badania dotyczącego leczenia podtrzymującego (PURSUIT-Maintenance) opierały się na ocenie 456 pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na wcześniejsze leczenie indukujące produktem Simponi. Pacjentów randomizowano do grup otrzymujących produkt Simponi w dawce 50 mg, produkt Simponi w dawce 100 mg lub placebo. We wszystkich grupach produkty podawane były podskórnie raz na 4 tygodnie. Dozwolone było przyjmowanie jednocześnie doustnie aminosalicylanów i (lub) leków immunomodulujących w stałych dawkach. Na początku badania dotyczącego leczenia podtrzymującego dawki kortykosteroidów miały być stopniowo zmniejszane. W tym badaniu skuteczność produktu leczniczego Simponi oceniano do 54. tygodnia. U pacjentów, którzy ukończyli badanie dotyczące leczenia podtrzymującego do 54. tygodnia kontynuujących leczenie w przedłużonej fazie badania, skuteczność leczenia oceniano do 216. tygodnia. Ocena skuteczności w przedłużonej fazie badania była oparta na zmianie stosowania kortykosteroidów, całkowitej ocenie aktywności choroby wg lekarza (ang. PGA, *Physician's Global Assessment*), poprawie jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza oceny choroby zapalnej jelit (ang. IBDQ, *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*).

Tabela 8
Najważniejsze wyniki oceny skuteczności w badaniach PURSUIT - Induction i PURSUIT - Maintenance

PURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253	
Procent pacjentów			
Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź kliniczną w 6. tygodniu ^a	30%	51%**	
Pacjenci, u których stwierdzono remisję kliniczną w 6. tygodniu ^b	6%	18%**	
Pacjenci, u których stwierdzono wygojenie zmian śluzówkowych w 6. tygodniu ^c	29%	42%*	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo^d N = 154	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 100 mg N = 151
Procent pacjentów			
Utrzymywanie się odpowiedzi (Pacjenci, u których odpowiedź kliniczna utrzymywała się do 54. tygodnia) ^e	31%	47%*	50%**
Trwała remisja (Pacjenci, u których remisję kliniczną stwierdzono zarówno w 30., jak i w 54. tygodniu) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = Liczba pacjentów

** $p \leq 0,001$

* $p \leq 0,01$

- ^a Zdefiniowaną jako zmniejszenie punktacji w skali Mayo o $\geq 30\%$ i ≥ 3 punkty w stosunku do wyniku wyjściowego, z jednoczesnym zmniejszeniem wyniku w podskali dotyczącej oceny krwawienia z odbytu o ≥ 1 albo z wynikiem w podskali oceny krwawienia z odbytu wynoszącym 0 lub 1 punkt.
- ^b Zdefiniowaną jako wynik w skali Mayo wynoszący ≤ 2 punkty, przy czym żaden wynik w poszczególnych podskalach nie mógł wynieść > 1 punkt
- ^c Zdefiniowaną jako 0 lub 1 punkt w podskali skali Mayo dotyczącej badań endoskopowych.
- ^d Tylko leczenie indukujące produktem Simponi.
- ^e Co 4 tygodnie u pacjentów oceniano aktywność wrzodziejącego zapalenia jelita grubego na podstawie częściowego wyniku w skali Mayo (brak odpowiedzi na leczenie potwierdzano w badaniach endoskopowych). Dlatego u pacjenta, u którego podczas każdej oceny aż do 54. tygodnia utrzymywała się odpowiedź na leczenie, stwierdzano ciągłość odpowiedzi klinicznej.
- ^f Żeby stwierdzić trwałą remisję pacjent musiał być w stanie remisji zarówno w 30., jak i w 54. tygodniu (nie można było wykazać braku odpowiedzi w żadnym punkcie czasowym aż do 54. tygodnia).
- ^g W przypadku pacjentów o masie ciała mniejszej niż 80 kg, u większego odsetka osób przyjmujących dawkę 50 mg w leczeniu podtrzymującym wykazano trwałą remisję kliniczną w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo.

U większej liczby pacjentów stosujących produkt leczniczy Simponi wykazano trwałe wygojenie się zmian śluzówkowych (zarówno w 30., jak i w 54. tygodniu) w grupie leczonej dawką 50 mg (42%, nominalna wartość $p < 0,05$) i w grupie leczonej dawką 100 mg (42%, $p < 0,005$) w porównaniu z pacjentami z grupy placebo (27%).

W przypadku 54% pacjentów (247/456) przyjmujących jednocześnie kortykosteroidy na początku badania PURSUIT-Maintenance, odsetek osób, u których odpowiedź kliniczna utrzymywała się do 54. tygodnia i którzy w 54. tygodniu nie przyjmowali kortykosteroidów, był większy w grupie leczonej dawką 50 mg (38%, 30/78) i w grupie leczonej dawką 100 mg (30%, 25/82) niż w grupie placebo (21%, 18/87). Odsetek osób, u których do 54. tygodnia wyeliminowano z leczenia kortykosteroidy, był większy w grupie leczonej dawką 50 mg (41%, 32/78) i w grupie leczonej dawką 100 mg (33%, 27/82) niż w grupie placebo (22%, 19/87). Wśród pacjentów, którzy zostali włączeni do przedłużonej fazy badania, odsetek pacjentów, którzy nie przyjmowali kortykosteroidów utrzymywał się na ogół do 216. tygodnia.

Pacjentom, u których nie uzyskano odpowiedzi klinicznej w 6. tygodniu badań dotyczących leczenia indukującego (PURSUIT-Induction), podawano produkt leczniczy Simponi w dawce 100 mg co 4 tygodnie podczas badania dotyczącego leczenia podtrzymującego (PURSUIT-Maintenance). W 14. tygodniu odpowiedź uzyskano u 28% pacjentów. Definiowano ją jako wynik w częściowej skali Mayo (spadek o ≥ 3 punkty w porównaniu z wynikiem uzyskanym na początku leczenia indukującego). W 54. tygodniu wyniki kliniczne obserwowane u tych pacjentów były porównywalne do tych zgłaszanych u pacjentów, u których odpowiedź kliniczną uzyskano w 6. tygodniu.

Leczenie produktem Simponi doprowadziło w 6. tygodniu do istotnej poprawy jakości życia ocenianej na podstawie zmiany w stosunku do wartości wyjściowej wyniku uzyskanego we właściwym dla choroby kwestionariuszu IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire – kwestionariusz oceny nieswoistego zapalenia jelit). W przypadku pacjentów stosujących leczenie podtrzymujące produktem Simponi poprawa jakości życia oceniana na podstawie kwestionariusza IBDQ utrzymywała się do 54. tygodnia.

Około 63% pacjentów otrzymujących produkt Simponi na początku przedłużonej fazy badania (56. tydzień), kontynuowało leczenie do zakończenia badania (przyjęcie ostatniej dawki golimumabu w 212. tygodniu).

Immunogenność

W badaniach fazy III w reumatoidalnym zapaleniu stawów, łuszczykowym zapaleniu stawów i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa do 52. tygodnia, u 5% (105/2062) pacjentów leczonych golimumabem wykryto przeciwciała przeciw golimumabowi, u których sprawdzono, że prawie wszystkie ulegały neutralizacji *in vitro*. Podobne wartości zaobserwowano we wszystkich wskazaniach reumatologicznych. Równoczesne leczenie metotreksatem powodowało, że odsetek

pacjentów z przeciwciałami przeciw golimumabowi był mniejszy niż u pacjentów otrzymujących golimumab bez metotreksatu (odpowiednio około 3% [41/1235] względem 8% [64/827]).

U 7% (14/193) pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych przyjmujących golimumab do 52. tygodnia wykryto obecność przeciwciał przeciwko golimumabowi.

W badaniach fazy II i III dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, w okresie do 54. tygodnia, u 3% (26/946) pacjentów leczonych golimumabem wykryto przeciwciała przeciw golimumabowi. U 68% (21/31) pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał występowały przeciwciała neutralizujące *in vitro*. Równoczesne leczenie immunomodulatorami (azatiopryną, 6-merkaptopuryną i metotreksatem) powodowało, że odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciw golimumabowi był mniejszy niż u pacjentów otrzymujących golimumab bez immunomodulatorów (odpowiednio 1% (4/308) i 3% (22/638)). Spośród pacjentów, którzy kontynuowali udział w przedłużonej fazie badania i od których uzyskano próbki do badań w 228. tygodniu, przeciwciała przeciw golimumabowi wykryto u 4% (23/604) pacjentów leczonych golimumabem. U 82% (18/22) pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał, wystąpiły przeciwciała neutralizujące *in vitro*.

Obecność przeciwciał przeciwko golimumabowi może zwiększać ryzyko odczynów w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.4). Mała liczba pacjentów z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciw golimumabowi ogranicza możliwość wyciągnięcia ostatecznych wniosków co do związku między obecnością przeciwciał przeciw golimumabowi a poziomem klinicznej skuteczności i bezpieczeństwa.

Ze względu na fakt, że analizy immunogenności są swoiste dla danego produktu i zastosowanego badania, porównywanie ze wskaźnikami obecności przeciwciał podczas stosowania innych produktów jest nieuzasadnione.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Simponi w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki golimumabu zdrowym ochotnikom lub pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów, średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy (T_{max}) wyniósł od 2 do 6 dni. Po podskórnym wstrzyknięciu dawki 50 mg golimumabu zdrowym ochotnikom, średnie maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) \pm odchylenie standardowe wyniosło $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$.

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 100 mg, wchłanianie golimumabu było podobne w rejonie kończyny górnej, brzucha i uda, przy czym średnia całkowita biodostępność wyniosła 51%. Ponieważ golimumab wykazywał w przybliżeniu farmakokinetykę proporcjonalną do dawki po podaniu podskórnym, oczekuje się, że całkowita biodostępność golimumabu w dawce 50 mg lub 200 mg będzie podobna.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki średnia objętość dystrybucji wyniosła $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Eliminacja

Klirens układowy golimumabu oceniono na $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/dzień/kg}$. Końcowy okres półtrwania oceniono na około $12 \pm 3 \text{ dni}$ u zdrowych ochotników i podobne wartości zanotowano u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Przy podawaniu podskórnym dawki 50 mg golimumabu co cztery tygodnie pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, lub zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, stężenie w surowicy osiągało stan stacjonarny do końca 12. tygodnia. Przy jednoczesnym podawaniu metotreksatu, leczenie podawanym podskórnym golimumabem w dawce 50 mg co 4 tygodnie dawało średnie minimalne stężenie (\pm standardowe odchylenie) w surowicy w stanie stacjonarnym około $0,6 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ u pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów pomimo leczenia metotreksatem, około $0,5 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ u pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów, i około $0,8 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Minimalne średnie stężenia golimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym u pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, były podobne do wartości zaobserwowanych u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa po podskórnym podaniu golimumabu w dawce 50 mg co 4 tygodnie.

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy nie otrzymywali równocześnie metotreksatu, zanotowano minimalne stężenie w stanie stacjonarnym o 30% mniejsze niż u pacjentów, którzy otrzymywali golimumab z metotreksatem. W ograniczonej grupie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych golimumabem podawanym podskórnym przez ponad 6 miesięcy, równoczesne stosowanie metotreksatu prowadziło do zmniejszania się pozornego klirensu golimumabu o około 36%. Jednakże farmakokinetyczna analiza populacji wykazała, że równoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, doustnych kortykosteroidów oraz sulfasalazyny, nie wpływa na pozorny klirens golimumabu.

W przypadku leczenia indukującego golimumabem podawanym w dawce 200 mg i 100 mg odpowiednio w tygodniu 0 i tygodniu 2 oraz stosowanego później leczenia podtrzymującego golimumabem podawanym podskórnym raz na 4 tygodnie w dawce wynoszącej 50 mg lub 100 mg u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego stężenie golimumabu w surowicy krwi osiągnęło stan stacjonarny po upływie około 14 tygodni od rozpoczęcia leczenia. W wyniku leczenia podtrzymującego golimumabem podawanym podskórnym raz na 4 tygodnie w dawce 50 mg lub 100 mg osiągnięto średnie minimalne stężenie w przedziale dawkowania w stanie stacjonarnym wynoszące odpowiednio około $0,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ i $1,8 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$.

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczonych golimumabem podawanym podskórnym raz na 4 tygodnie w dawce 50 mg lub 100 mg jednoczesne stosowanie leków immunomodulujących nie miało znaczącego wpływu na minimalne stężenie golimumabu w przedziale dawkowania w stanie stacjonarnym.

U pacjentów, u których wykształciły się przeciwciała przeciwko golimumabowi, z reguły wykazywano niskie stężenia golimumabu w stanie stacjonarnym (patrz punkt 5.1).

Liniowość

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, po dożylnym podaniu pojedynczej dawki w zakresie od 0,1 do 10,0 mg/kg, golimumab wykazywał w przybliżeniu farmakokinetykę proporcjonalną do dawki. Po podskórnym podaniu pojedynczej dawki w zakresie od 50 mg do 400 mg u zdrowych osób również obserwowano farmakokinetykę w przybliżeniu proporcjonalną do dawki.

Wpływ masy ciała na farmakokinetykę

Wykazano tendencję zwiększania się pozornego klirensu golimumabu wraz ze wzrostem masy ciała (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu golimumabu na mutagenność, płodności u zwierząt oraz długoterminowych badań dotyczących rakotwórczości.

W badaniu płodności i funkcji rozrodczych u myszy, zastosowanie analogicznego przeciwciała wybiórczo hamującego czynność mysiego $TNF\alpha$, spowodowało spadek liczby ciężarnych myszy. Nie wiadomo, czy fakt ten jest spowodowany wpływem na samce i (lub) samice. W badaniu toksyczności wieku rozwojowego przeprowadzonym na myszach po podaniu tego samego analogicznego przeciwciała, jak również u małych cynomolgus, którym podano golimumab, nie stwierdzono toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności lub działania teratogenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol (E 420)
Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Wstrzykiwacz lub ampułko-strzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Produkt leczniczy Simponi można przechowywać w temperaturze maksymalnie do 25°C jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 30 dni, ale nieprzekraczający pierwotnego terminu ważności podanego na pudełku. Nowy termin ważności należy zapisać na pudełku (do 30 dni od daty wyjęcia z lodówki).

Po przechowywaniu produktu leczniczego Simponi w temperaturze pokojowej, nie należy go ponownie umieszczać w lodówce. Produkt leczniczy Simponi należy wyrzucić, jeśli nie zostanie wykorzystany w czasie 30 dni przechowywania w temperaturze pokojowej.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Simponi 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Wstrzykiwacz: 1 ml roztworu w strzykawce (szkło typu 1) z zamocowaną igłą (ze stali nierdzewnej) i osłoną (z gumy zawierającej lateks). Produkt Simponi jest dostępny w opakowaniach zawierających jeden wstrzykiwacz oraz opakowaniach zbiorczych zawierających 3 (3 opakowania po 1) wstrzykiwacze.

Simponi 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Ampułko-strzykawka: 1 ml roztworu w strzykawce (szkło typu 1) z zamocowaną igłą (ze stali nierdzewnej) i osłoną (z gumy zawierającej lateks). Produkt Simponi jest dostępny w opakowaniach zawierających jedną ampułko-strzykawkę oraz opakowaniach zbiorczych zawierających 3 (3 opakowania po 1) ampułko-strzykawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt Simponi jest dostarczany w jednorazowym wstrzykiwaczu o nazwie SmartJect lub w jednorazowej ampułko-strzykawce. Do każdego opakowania jest dołączona instrukcja użycia, wyczerpująco opisująca sposób stosowania wstrzykiwacza lub ampułko-strzykawki. Po wyjęciu z lodówki, należy na 30 min przed wstrzyknięciem pozostawić wstrzykiwacz lub ampułko-strzykawkę w temperaturze pokojowej. Nie wstrząsać wstrzykiwacza lub ampułko-strzykawki.

Roztwór jest klarowny do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego, może zawierać niewielką ilość małych przezroczystych lub białych cząstek białka. Jest to często spotykane w przypadku roztworów zawierających białko. Produktu Simponi nie wolno stosować, jeśli roztwór jest przebarwiony, mętny lub zawiera widoczne cząstki obce.

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i podania produktu Simponi we wstrzykiwaczu lub ampułko-strzykawce znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/546/005 1 wstrzykiwacz
EU/1/09/546/006 3 wstrzykiwacze

EU/1/09/546/007 1 ampułko-strzykawka
EU/1/09/546/008 3 ampułko-strzykawki

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU i DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 października 2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 czerwca 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01.10.2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.