

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Simponi 45 mg/0,45 ml injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero 0,45 ml obsahuje 45 mg golimumabu*. 1 ml roztoku obsahuje 100 mg golimumabu.

Každým předplněným injekčním perem je možné podat dávku 0,1 ml až 0,45 ml (což odpovídá 10 mg až 45 mg golimumabu) v přírůstcích po 0,05 ml.

* Lidská IgG1κ monoklonální protilátka produkovaná myší hybridomovou buněčnou linií s použitím technologie rekombinantní DNA.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedno předplněné pero obsahuje 18,5 mg sorbitolu (E 420) ve 45mg dávce.

Jedno předplněné pero obsahuje 0,068 mg polysorbátu 80 (E 433) ve 45mg dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněném peru (VarioJect)

Roztok je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida (pJIA)

Přípravek Simponi v kombinaci s methotrexátem (MTX) je indikován k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí od 2 let, které nedostatečně odpověděly na předchozí léčbu MTX.

Ulcerózní kolitida (UC)

Pediatrická ulcerózní kolitida (pUC)

Přípravek Simponi je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u pediatrických pacientů od 2 let s tělesnou hmotností nejméně 15 kg, u kterých odpověď na konvenční léčbu, včetně kortikosteroidů a 6-merkaptopurinu (6-MP) nebo azathioprinu (AZA), nebyla dostatečná, nebo kteří tuto léčbu netolerovali nebo byli pro tuto léčbu ze zdravotních důvodů kontraindikováni.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit a kontrolovat kvalifikovaný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě stavů, u kterých je přípravek Simponi indikován. Pacienti léčení přípravkem Simponi musí být vybaveni kartou pacienta, která je součástí balení.

Dávkování

Předplněné pero 45 mg/0,45 ml je určeno pro pediatrické pacienty. Jedno předplněné pero je určeno pro jedno použití u jednoho pacienta, a musí být okamžitě po použití zlikvidováno.

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida u dětí s tělesnou hmotností menší než 40 kg

Doporučená dávka přípravku Simponi u dětí s tělesnou hmotností menší než 40 kg s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou je 30 mg/m² tělesného povrchu až do maximální jednorázové dávky 40 mg podávané jednou měsíčně, ve stejný den každého měsíce. Předepsaný objem má být zvolen podle výšky a hmotnosti pacienta, jak je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1
Dávka přípravku Simponi v mililitrech (ml) podle výšky a hmotnosti pacientů s pJIA

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

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida u dětí s tělesnou hmotností nejméně 40 kg

Pro děti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg je k dispozici 50mg předplněné pero nebo 50mg předplněná stříkačka. Dávkování v 50mg dávkovacím režimu je uvedeno v bodě 4.2. Souhrnu údajů o přípravku Simponi 50 mg v předplněném peru nebo v předplněné injekční stříkačce.

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi se obvykle dosáhne za 12 až 14 týdnů léčby (po 3-4 dávkách). U dětí, které v tomto období nemají prokázaný terapeutický přínos, je nutno pokračování v léčbě zvážit.

Ulcerózní kolitida

Pediatrická ulcerózní kolitida (pUC) u dětí od 2 let s tělesnou hmotností nejméně 15 kg

Doporučená dávka přípravku Simponi u dětí ve věku od 2 do 17 let s ulcerózní kolitidou je stanovena na základě tělesné hmotnosti.

U pacientů s tělesnou hmotností nejméně 15 kg až méně než 40 kg, kteří jsou v 54. týdnu nebo později v remisi, může lékař zvážit snížení udržovací dávky na 25 mg každé 4 týdny. K podání této dávky je k dispozici 45mg předplněné pero. Předepsaný objem injekce k dosažení této dávky je 0,25 ml.

Pro indukční a udržovací léčbu je k dispozici 50mg předplněná injekční stříkačka nebo 100mg předplněná injekční stříkačka. Dávkování v 50mg nebo 100mg dávkovacím režimu je uvedeno v bodě 4.2 Souhrnu údajů o přípravku Simponi 50 mg nebo 100 mg v předplněné injekční stříkačce.

Vynechaná dávka

Pokud si pacient zapomene podat přípravek Simponi v plánovaný den, vynechaná dávka se má podat hned, jakmile si na ni pacient vzpomene. Pacienty je nutno poučit, aby si nepodali dvojitou dávku jako náhradu za vynechanou dávku.

Následující dávku je nutno podat na základě následujících pokynů:

- pokud se podání opozdí o méně než 2 týdny, pacient si má podat svou vynechanou dávku a setrvat ve svém původním rozvrhu.
- pokud se podání opozdí o více než 2 týdny, pacient si má podat svou vynechanou dávku a má si nastavit nový rozvrh dávkování počínaje datem této injekce.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin a jater

Přípravek Simponi nebyl u těchto skupin pacientů hodnocen. Nelze uvést žádná dávkovací doporučení.

Pediatrická populace

Použití přípravku Simponi u dětí mladších 2 let s pJIA nebo pUC není relevantní.

Způsob podání

Přípravek Simponi je určen k subkutánnímu podání. Po správném vyškolení v technice subkutánní injekce, si pacienti mohou přípravek aplikovat sami, pokud to jejich lékař uzná za vhodné s tím, že pacienti budou dle potřeby pod lékařským dohledem. Pacienty je nutno poučit, že z obsahu přípravku Simponi si musí aplikovat předepsané množství podle podrobných pokynů pro použití uvedených v příbalové informaci. Jedno předplněné pero je určeno k jednorázovému použití u jednoho pacienta a po použití se musí ihned zlikvidovat.

Pokyny k použití viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní tuberkulóza (TBC) nebo jiné těžké infekce, například sepse a oportunní infekce (viz bod 4.4).

Středně těžké nebo těžké srdeční selhání (třída III/IV dle NYHA) (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

S cílem zlepšit sledovatelnost biologických léčivých přípravků by měly být přehledně zaznamenány název a číslo šarže podávaného přípravku.

Infekce

Před započítím, v průběhu a po ukončení léčby golimumabem musí být pacienti pečlivě monitorováni na přítomnost infekce, včetně tuberkulózy. Protože eliminace golimumabu může trvat až 5 měsíců, monitorování musí pokračovat po celé toto období. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce nebo sepse, nesmí se další léčba golimumabem podávat (viz bod 4.3).

Golimumab se nesmí podávat pacientům s klinicky významnou aktivní infekcí. Pokud se zvažuje použití golimumabu u pacientů s chronickou infekcí nebo anamnézou rekurentní infekce, musí se postupovat opatrně. Pacienti musí být náležitě poučeni a musí se vyhybat expozici potenciálním rizikovým faktorům infekce.

Pacienti používající blokátory TNF jsou náchylnější k závažným infekcím.

U pacientů používajících golimumab byly hlášeny bakteriální infekce (včetně sepse a pneumonie), infekce mykobakteriální (včetně TBC), invazivní mykotické a oportunní infekce, včetně smrtelných. Některé z těchto závažných infekcí se objevily u pacientů užívajících současně imunosupresivní terapii, která spolu s jejich základním onemocněním mohla zvyšovat jejich náchylnost k infekcím. Pacienti, u kterých se vyvine nová infekce v době, kdy podstupují léčbu golimumabem, musí být pečlivě monitorováni a musí podstoupit kompletní diagnostické vyšetření. Pokud se u pacienta vyvine nová závažná infekce nebo sepse, podávání golimumabu se musí přerušit a musí se zahájit příslušná antimikrobiální nebo antimykotická léčba, dokud se infekce nedostane pod kontrolu.

Přínos a rizika léčby golimumabem je nutno pečlivě zvážit ještě před zahájením léčby golimumabem u pacientů, kteří žili nebo cestovali v oblastech s endemickým výskytem invazivních mykotických infekcí, jako je histoplazmóza, kokcidioidomykóza nebo blastomykóza. Pokud se u rizikových pacientů léčených golimumabem vyvine závažné systémové onemocnění, mělo by padnout podezření na invazivní mykotickou infekci. Stanovení diagnózy a podávání empirické antimykotické léčby u těchto pacientů by mělo být, pokud je to uskutečnitelné, provedeno po konzultaci s lékařem s odbornými znalostmi v péči o pacienty s invazivní mykotickou infekcí.

Tuberkulóza

U pacientů používajících golimumab byly hlášeny případy tuberkulózy. Je třeba poznamenat, že ve většině z těchto hlášení byla tuberkulóza extrapulmonální, projevující se jako lokální nebo diseminované onemocnění.

Před zahájením léčby golimumabem musí být všichni pacienti vyšetřeni na aktivní i inaktivní („latentní“) tuberkulózu. Toto vyšetření musí zahrnovat podrobnou anamnézu s osobní anamnézou tuberkulózy nebo možného dřívějšího kontaktu s tuberkulózou a dřívější a/nebo současnou imunosupresivní léčbu. U všech pacientů je nutno provést příslušná screeningová vyšetření, tj. tuberkulinový kožní nebo krevní test a RTG hrudníku (mohou platit místní doporučení). Doporučuje se zaznamenávat provádění těchto vyšetření do karty pacienta. Předepisující lékaři se upozorňují na riziko falešné negativity výsledků tuberkulinového kožního testu, zvláště u pacientů s závažným onemocněním nebo u imunosuprimovaných pacientů.

Pokud se diagnostikuje aktivní tuberkulóza, léčba golimumabem nesmí být zahájena (viz bod 4.3).

Při podezření na latentní tuberkulózu musí být konzultován lékař specializovaný na léčbu tuberkulózy. Ve všech níže popsaných situacích je třeba velmi pečlivě zvážit poměr přínosu a rizika terapie golimumabem.

Jestliže je diagnostikována inaktivní („latentní“) tuberkulóza, musí být před zahájením léčby golimumabem započata léčba latentní tuberkulózy antituberkulózní terapií podle místních doporučení.

U pacientů s vícečetnými nebo významnými rizikovými faktory tuberkulózy, kteří mají negativní test na latentní tuberkulózu, je třeba před zahájením léčby golimumabem zvážit antituberkulózní terapii. Použití antituberkulózní terapie je třeba také zvážit před zahájením léčby golimumabem u pacientů s anamnézou latentní nebo aktivní tuberkulózy, u kterých nelze ověřit, zda byl průběh léčby odpovídající.

U pacientů léčených golimumabem během léčby latentní tuberkulózy a po této léčbě se objevily případy aktivní tuberkulózy. Pacienti léčení golimumabem musí být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky aktivní tuberkulózy, a to včetně pacientů s negativním testem na latentní tuberkulózu, pacientů léčených na latentní tuberkulózu či pacientů v minulosti léčených na tuberkulózu.

Všichni pacienti musí být informováni o tom, že mají vyhledat radu lékaře, pokud se v průběhu léčby golimumabem nebo po jejím skončení objeví známky/příznaky svědčící pro tuberkulózu (např. perzistující kašel, chrádnutí/úbytek tělesné hmotnosti, mírná horečka).

Reaktivace viru hepatitidy B

Reaktivace hepatitidy B se objevovala u pacientů, kterým byl podáván inhibitor TNF, včetně golimumabu, kteří jsou chronickými nosiči viru (tj. s pozitivitou povrchového antigenu). Některé případy skončily fatálně.

Pacienti před zahájením léčby golimumabem musí být vyšetřeni na HBV infekci. U pacientů s pozitivním výsledkem testu na HBV infekci se doporučuje konzultace s lékařem se zkušenostmi s léčbou hepatitidy B.

Nosiči HBV, u kterých je léčba golimumabem nezbytná, musí být po celou dobu léčby a po několik měsíců po ukončení terapie pečlivě monitorováni, zda se u nich neobjevují známky a příznaky aktivní infekce HBV. Adekvátní údaje o léčbě pacientů, kteří jsou nosiči HBV a užívají spolu s terapií inhibitorem TNF antivirovou léčbu jako prevenci reaktivace HBV, nejsou k dispozici. U pacientů, u kterých dojde k reaktivaci HBV, se musí podávání golimumabu ukončit a musí se zahájit účinná antivirová terapie s vhodnou podpůrnou léčbou.

Malignity a lymfoproliferativní onemocnění

Možná úloha léčby blokátory TNF v rozvoji malignit není známa. Na základě současných znalostí nelze vyloučit možné riziko vzniku lymfomů, leukemie nebo jiných malignit u pacientů léčených inhibitory TNF. Obezřetně je třeba postupovat při zvažování léčby blokátory TNF u pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním v anamnéze nebo při zvažování pokračování léčby u pacientů, u nichž se zhoubné nádorové onemocnění objevilo.

Malignity v pediatrii

Malignity, některé končící úmrtím, byly po uvedení přípravku na trh hlášeny u dětí, dospívajících a mladých dospělých (až do 22 let věku), kteří byli léčeni blokátory TNF (začátek léčby $\leq$ 18 let věku). Přibližně polovina případů byly lymfomy. Ostatní případy představovaly různorodé druhy malignit a zahrnovaly vzácné malignity obvykle spojené s imunosupresí. Riziko rozvoje malignit u dětí a dospívajících léčených blokátory TNF nelze vyloučit.

Lymfom a leukemie

V kontrolovaných klinických hodnoceních se všemi látkami blokujícími TNF, včetně golimumabu, bylo pozorováno více případů lymfomu mezi pacienty používajícími anti-TNF léčbu oproti kontrolním pacientům. V průběhu klinických hodnocení fáze IIb a fáze III s přípravkem Simponi u pacientů s revmatoidní artritidou (RA), psoriatickou artritidou (PsA) a ankylozující spondylitidou (AS) byla incidence lymfomu u pacientů léčených golimumabem vyšší, než incidence předpokládaná v běžné populaci. U pacientů léčených golimumabem byly hlášeny případy leukemie. U pacientů s revmatoidní

artritidou s dlouhotrvajícím vysoce aktivním zánětlivým onemocněním je riziko vzniku leukemie a lymfomu vyšší, což stanovení rizika komplikuje.

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených jinými látkami blokujícími TNF hlášeny vzácné případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu (HSTCL) (viz bod 4.8). Tento vzácný typ T-buněčného lymfomu má velmi agresivní průběh onemocnění a je obvykle fatální. K většině případů došlo u dospívajících a mladých mužů, přičemž téměř všichni užívali souběžně azathioprin (AZA) nebo 6-merkaptopurin (6-MP) pro léčbu zánětlivého onemocnění střev. Možné riziko kombinace AZA nebo 6-MP s golimumabem je třeba pečlivě zvážit. Riziko rozvoje hepatosplenického T-buněčného lymfomu nelze u pacientů léčených blokátory TNF vyloučit.

Malignity jiné než lymfom

V kontrolovaných částech klinických hodnocení přípravku Simponi fáze IIb a fáze III u pacientů s RA, PsA, AS a ulcerózní kolitidou (UC) byla incidence nelymfomových malignit (s výjimkou nemelanomového kožního karcinomu) obdobná ve skupině s golimumabem i v kontrolní skupině.

Dysplazie/karcinom tračniku

Není známo, zda léčba golimumabem ovlivňuje riziko vzniku dysplazie nebo kolorektálního karcinomu. Všichni pacienti s ulcerózní kolitidou, u kterých existuje zvýšené riziko pro vznik dysplazie nebo kolorektálního karcinomu (např. pacienti s dlouhotrvající ulcerózní kolitidou nebo primární sklerotizující cholangitidou), nebo kteří mají dysplazii nebo kolorektální karcinom v anamnéze musí podstupovat pravidelné vyšetření na možný rozvoj dysplazie ještě před zahájením léčby a dále pak v jejím průběhu. Toto vyšetření musí, v souladu s místními požadavky, zahrnovat kolonoskopii a biopsie. U pacientů s nově diagnostikovanou dysplazií, kteří jsou léčeni golimumabem, musí být rizika a přínosy pro jednotlivé pacienty pečlivě zhodnoceny a je nutno zvážit, zda v léčbě pokračovat.

V explorativní klinické studii, hodnotící používání golimumabu u pacientů se závažným perzistujícím astmatem, bylo u pacientů léčených golimumabem hlášeno více malignit než u kontrolních pacientů (viz bod 4.8). Význam tohoto nálezu není znám.

V explorativní klinické studii, hodnotící používání jiného antagonisty-TNF, infliximabu, u pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN), bylo hlášeno více malignit, hlavně plic nebo hlavy a krku, u pacientů léčených infliximabem oproti kontrolním pacientům. Všichni pacienti měli v anamnéze těžké kuřáctví. Mělo by se tedy dbát zvýšené opatrnosti při používání jakéhokoli inhibitoru TNF u pacientů s CHOPN, stejně tak jako u pacientů se zvýšeným rizikem malignity v důsledku těžkého kuřáctví.

Nádorová onemocnění kůže

U pacientů, kteří byli léčeni inhibitory TNF, včetně golimumabu, byl hlášen výskyt melanomu a karcinomu z Merkelových buněk (viz bod 4.8). Doporučuje se pravidelné kožní vyšetření, zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik rakoviny kůže.

Městnavé srdeční selhání (CHF)

Při léčbě blokátory TNF, včetně golimumabu, byly popsány případy zhoršení městnavého srdečního selhání (CHF) a nový vznik CHF. Některé případy měly fatální průběh. V jednom klinickém hodnocení s jiným inhibitorem TNF bylo pozorováno zhoršení městnavého srdečního selhání a zvýšení mortality v důsledku CHF. Golimumab nebyl hodnocen u pacientů s CHF. Golimumab se musí u pacientů s mírným srdečním selháním (třída I/II dle NYHA) používat opatrně. Pacienti musí být pečlivě monitorováni a u těch, u kterých se rozvinou nové příznaky srdečního selhání nebo u kterých se zhorší stávající příznaky, se musí léčba golimumabem přerušit (viz bod 4.3).

Neurologické příhody

Používání přípravků blokujících TNF, včetně golimumabu, bylo spojeno s případy nového vzniku nebo exacerbace klinických příznaků a/nebo radiografickými nálezy demyelinizačních onemocnění centrálního nervového systému, včetně sklerózy multiplex a periferních demyelinizačních onemocnění. U pacientů s preexistujícími nebo nedávno vzniklými demyelinizačními onemocněními je nutné před zahájením podávání golimumabu pečlivě zvážit přínosy a rizika léčby blokátorem TNF. V případě vzniku těchto onemocnění je třeba zvážit vysazení léčby golimumabem (viz bod 4.8).

Operace

U pacientů, kteří podstoupili chirurgické zákroky, včetně artroplastik, jsou jen omezené zkušenosti s ohledem na bezpečnost golimumabu. Pokud se plánuje chirurgický zákrok, je třeba brát v úvahu dlouhý poločas přípravku. Pacient, u něhož je nutná operace při současném používání golimumabu, musí být pečlivě monitorován na výskyt infekcí a musí být provedena odpovídající opatření.

Imunosuprese

Přípravky blokující TNF, včetně golimumabu, mohou mít vliv na protiinfekční a protinádorovou obranu hostitele, protože TNF je mediátorem zánětu a moduluje buněčnou imunitní odpověď.

Autoimunitní procesy

Relativní deficit TNF- α způsobený léčbou blokátory TNF může vést ke spuštění autoimunitního procesu. Pokud se u pacienta po léčbě golimumabem objeví příznaky svědčící pro syndrom podobný lupusu (lupus-like syndrom) a pokud je pacient pozitivní na protilátky proti dvouvláknové DNA, léčba golimumabem se musí přerušit (viz bod 4.8).

Hematologické reakce

U pacientů, kterým byly podávány blokátory TNF, včetně golimumabu, byla hlášena pancytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytóza, aplastická anémie a trombocytopenie. Všichni pacienti musí být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou péči, jestliže se u nich objeví známky nebo příznaky připomínající krevní dyskrázii (např. perzistující horečka, podlitiny, krvácení, bledost). Přerušeni léčby golimumabem se musí zvážit u pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami.

Současné podávání inhibitorů TNF a anakinry

V klinických hodnoceních byly při současném podávání anakinry a jiného blokátoru TNF - etanerceptu zaznamenány závažné infekce a neutropenie, bez aditivního klinického přínosu. Vzhledem k povaze nežádoucích účinků pozorovaných při této kombinované léčbě mohou mít podobné toxické účinky také kombinace anakinry a jiných látek blokujících TNF. Kombinace golimumabu a anakinry se nedoporučuje.

Současné podávání inhibitorů TNF a abataceptu

V klinických hodnoceních bylo současné podávání inhibitorů TNF a abataceptu spojeno s vyšším rizikem infekcí, včetně závažných infekcí, v porovnání s inhibitory TNF samotnými, bez aditivního klinického přínosu. Kombinace golimumabu a abataceptu se nedoporučuje.

Současné podávání s jinou biologickou léčbou

Informace týkající se současného podávání golimumabu s jinou biologickou léčbou používanou k léčbě stejných stavů jako golimumab jsou nedostatečné. Současné používání golimumabu s těmito biologiky se nedoporučuje vzhledem k možnosti zvýšeného rizika infekce a dalších potenciálních farmakologických interakcí.

Převedení mezi biologickými DMARDs (chorobu modifikujícími antirevmatickými léky)

V případě převedení léčby z jednoho biologického přípravku na jiný je nutná zvýšená opatrnost a pacienti musí být i nadále monitorováni, jelikož překrývající se biologická aktivita může dále zvyšovat riziko výskytu nežádoucích účinků, včetně infekce.

Vakcinace/terapeutická infekční agens

Pacienti léčení golimumabem mohou být současně očkováni, s výjimkou očkování živými vakcínami (viz body 4.5 a 4.6). U pacientů léčených antagonisty-TNF jsou k dispozici jen omezené údaje týkající se odpovědi na očkování živými vakcínami nebo sekundárního přenosu infekce živými vakcínami. Použití živých vakcín by mohlo způsobit klinické infekce, včetně diseminovaných infekcí.

Další použití terapeutických infekčních agens, jako jsou živé atenuované bakterie (např. instilace BCG do močového měchýře při léčbě rakoviny), by mohlo způsobit klinické infekce, včetně diseminovaných infekcí. Nedoporučuje se podávat terapeutické infekční agens současně s golimumabem.

Alergické reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy závažných systémových reakcí z přecitlivělosti (včetně anafylaktické reakce) po podání golimumabu. Některé z těchto reakcí se vyskytly po prvním podání golimumabu. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiné závažné alergické reakce, podávání golimumabu se musí neprodleně přerušit a musí se zahájit příslušná léčba.

Přecitlivělost na latex

Krytka jehly na předplněném peru se vyrábí ze suchého přírodního kaučuku obsahujícího latex a může u jedinců citlivých na latex vyvolávat alergické reakce.

Zvláštní populace

Starší osoby (≥ 65 let)

V klinických hodnoceních fáze III u RA, PsA, AS a UC nebyly u pacientů ve věku 65 let nebo starších, kteří používali golimumab, ve srovnání s mladšími pacienty pozorovány žádné celkové rozdíly v nežádoucích příhodách (AEs), závažných nežádoucích příhodách (SAEs) a závažných infekcích. Při léčbě starších osob je však třeba postupovat opatrně a dbát zvýšené pozornosti s ohledem na výskyt infekcí. Ve studii axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu (nr-AxSpA) nebyl žádný pacient ve věku 45 let a více.

Porucha funkce ledvin a jater

Nebyla provedena žádná specifická klinická hodnocení golimumabu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. Golimumab se musí u subjektů s poruchou funkce jater používat opatrně (viz bod 4.2).

Pediatric

Vakcinace

Pokud je to možné, doporučuje se, aby před zahájením léčby golimumabem byli pediatři pacienti proočkovaní dle platných pokynů pro očkování (viz Vakcinace/terapeutická infekční agens výše).

Pomocné látky se známým účinkem

Sorbitol

Přípravek Simponi obsahuje sorbitol (E 420). U pacientů se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou (viz bod 2).

Polysorbát 80

Přípravek Simponi obsahuje 0,068 mg polysorbátu 80 (E 433) v jednom předplněném peru. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce (viz bod 2).

Potenciální chyby medikace

Je důležité, aby byla podána správná dávka, jak je uvedeno v dávkování (viz bod 4.2). Je třeba dbát na to, aby pacienti nebyli poddávkováni nebo předávkováni.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

Současné podávání s jinou biologickou léčbou

Kombinace golimumabu s jinou biologickou léčbou používanou k léčbě stejných stavů jako golimumab, včetně anakinry a abataceptu, se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Živé vakcíny/terapeutická infekční agens

Živé vakcíny by se neměly podávat souběžně s golimumabem (viz body 4.4 a 4.6).

Terapeutická infekční agens se nesmí podávat souběžně s golimumabem (viz bod 4.4).

Methotrexát

Ačkoliv současné užívání MTX vede u pacientů s RA, PsA nebo AS k vyšším minimálním koncentracím golimumabu v ustáleném stavu, údaje nesvědčí pro potřebu úpravy dávky ani u golimumabu, ani u MTX (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí používat vhodnou antikoncepční metodu, aby se zabránilo otěhotnění, a v jejím používání mají pokračovat ještě nejméně 6 měsíců po poslední injekci golimumabu.

Těhotenství

Existuje středně velký soubor (přibližně 400) prospektivně shromážděných údajů z těhotenství vystavených golimumabu, vedoucích k porodu živého dítěte se známými výsledky, včetně 220 těhotenství vystavených golimumabu během prvního trimestru. V populační studii ze severní Evropy zahrnující 131 těhotenství (a 134 novorozenců) se vyskytlo 6/134 (4,5 %) příhod závažných vrozených anomálií po *in utero* expozici přípravku Simponi ve srovnání s 599/10 823 (5,5 %) příhodami po nebiologické systémové terapii v porovnání se 4,6 % v běžné populaci studie. Poměry pravděpodobností (OR – *odds ratios*), upravené na rušivé faktory, byly 0,79 (95% interval spolehlivosti - CI 0,35 - 1,81) pro přípravek Simponi vs. nebiologická systémová terapie a 0,95 (95% interval spolehlivosti - CI 0,42 - 2,16) pro přípravek Simponi vs. běžná populace, v uvedeném pořadí.

Vzhledem k jeho inhibici TNF může podávání golimumabu v průběhu těhotenství ovlivnit normální imunitní odpovědi u novorozenceho dítěte. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Dostupné klinické zkušenosti jsou omezené. Golimumab má být používán během těhotenství pouze v případě nutné potřeby.

Golimumab prochází placentou. Po léčbě monoklonální protilátkou blokující TNF v době těhotenství jsou po dobu 6 měsíců zachycovány protilátky v séru novorozence narozeného léčené matce. Tito novorozenci následně mohou vykazovat zvýšené riziko infekcí.

Podávání živých vakcín novorozencům vystavených golimumabu v děloze se nedoporučuje po dobu 6 měsíců po podání poslední injekce matce během jejího těhotenství (viz. body 4.4 a 4.5).

Kojení

Není známo, zda se golimumab vylučuje do mateřského mléka, ani zda se po požití systémově vstřebává. U golimumabu se prokázalo, že u opic přestupuje do mateřského mléka, a protože lidské imunoglobuliny se do mléka vylučují, ženy v průběhu léčby golimumabem a po alespoň 6 měsíců po jejím ukončení nesmí kojit.

Fertilita

S golimumabem nebyly prováděny studie fertility na zvířatech. Studie fertility u myši, ve kterých se používala analogní protilátka, která selektivně inhibuje funkční aktivitu myšího TNF- α , neprokázala významné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Simponi má malý vliv na schopnost jízdy na kole a na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání přípravku Simponi se nicméně mohou objevit závratě (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení u pacientů s RA, PsA, AS, nr-AxSpA a UC byla infekce horních cest dýchacích, která se vyskytla u 12,6% pacientů léčených golimumabem ve srovnání s 11,0% u kontrolních pacientů. Nejzávažnější nežádoucí účinky, které byly hlášeny při léčbě golimumabem, byly závažné infekce (včetně sepse, pneumonie, tuberkulózy, invazivních mykotických a oportunních infekcí), demyelinizační poruchy, reaktivace HBV, městnavé srdeční selhání, autoimunní procesy (lupus-like syndrom), hematologické reakce, závažná systémová hypersensitivita (zahrnující anafylaktickou reakci), vaskulitida, lymfom a leukemie (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických hodnoceních a hlášené z celosvětových sledování po uvedení golimumabu na trh jsou uvedené v tabulce 2. V rámci stanovených tříd orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny pod příslušnou skupinou četností a pomocí následující konvence: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2
Seznam nežádoucích účinků

Infekce a infestace	
Velmi časté:	Infekce horních cest dýchacích (nasofaryngitida, faryngitida, laryngitida a rinitida)
Časté:	Bakteriální infekce (jako je celulitida), infekce dolních cest dýchacích (jako je pneumonie), virové infekce (jako je chřipka a herpes), bronchitida, sinusitida, superficiální mykotická infekce, absces

	Méně časté: Sepse včetně septického šoku, pyelonefritida Vzácné: Tuberkulóza, oportunní infekce (jako jsou invazivní mykotické infekce [histoplazmóza, kokcidiodomykóza, pneumocystóza], bakteriální, atypická mykobakteriální a protozoární infekce), reaktivace hepatitidy B, bakteriální artritida, infekční burzitida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené	Méně časté: Neoplazmata (jako je nádorové onemocnění kůže, skvamocelulární karcinom a melanocytární névus) Vzácné: Lymfom, leukemie, melanom, karcinom z Merkelových buněk Není známo: Hepatosplenický T-buněčný lymfom*, Kaposiho sarkom
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté: Leukopenie (včetně neutropenie), anemie Méně časté: Trombocytopenie, pancytopenie Vzácné: Aplastická anemie, agranulocytóza
Poruchy imunitního systému	Časté: Alergické reakce (bronchospasmus, hypersenzitivita, kopřivka), pozitivní autoprotilátky Vzácné: Závažné systémové reakce z přecitlivělosti (včetně anafylaktické reakce), vaskulitida (systémová), sarkoidóza
Endokrinní poruchy	Méně časté: Porucha štítné žlázy (jako je hypotyreóza, hypertyreóza a struma)
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté: Zvýšení glykemie, zvýšení lipidů
Psychiatrické poruchy	Časté: Deprese, insomnie
Poruchy nervového systému	Časté: Závrať, bolest hlavy, parestezie Méně časté: Poruchy rovnováhy Vzácné: Demyelinizační onemocnění (centrální a periferní), poruchy chuti
Poruchy oka	Méně časté: Poruchy zraku (jako je rozostřené vidění a snížení zrakové ostrosti), konjunktivitida, alergie oka (jako je svědění a podráždění)
Srdeční poruchy	Méně časté: Arytmie, ischemická choroba srdeční Vzácné: Městnavé srdeční selhání (nově vzniklé nebo zhoršující se)
Cévní poruchy	Časté: Hypertenze Méně časté: Trombóza (jako je hluboká venózní a aortální), návaly/zrudnutí Vzácné: Raynaudův syndrom

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté: Astma a příbuzné symptomy (jako jsou pískoty a bronchiální hyperaktivita) Méně časté: Intersticiální plicní onemocnění
Gastrointestinální poruchy	Časté: Dyspepsie, gastrointestinální a abdominální bolest, nauzea, gastrointestinální zánětlivé poruchy (jako je gastritida a kolitida), stomatitida Méně časté: Obstipace, gastroezofageální reflux
Poruchy jater a žlučových cest	Časté: Zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy Méně časté: Cholelitiáza, porucha jater
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté: Svědění, vyrážka, alopecie, dermatitida Méně časté: Kožní bulózní reakce, psoriáza (nově vzniklá nebo zhoršení preexistující psoriázy, palmární/plantární a pustulózní), kopřivka Vzácné: Lichenoidní reakce, exfoliace kůže, vaskulitida (kožní) Není známo: Zhoršení příznaků dermatomyozitidy
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Vzácné: Lupus-like syndrom
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné: Poruchy močového měchýře, poruchy ledvin
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté: Poruchy prsu, menstruační poruchy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté: Horečka, astenie, reakce v místě vpichu injekce (jako je erytém, kopřivka, zatvrdnutí, bolest, podlitina, svědění, podráždění a parestezie v místě vpichu injekce), hrudní diskomfort Vzácné: Porucha hojení
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté: Fraktury kostí

* Pozorováno u jiných látek blokujících TNF.

V celém tomto bodě je pro všechna použití golimumabu medián trvání následného pozorování (přibližně 4 roky) uváděn obecně. Tam, kde je použití golimumabu popsáno pomocí dávky, je medián trvání následného pozorování proměnlivý (přibližně 2 roky u 50mg dávky, přibližně 3 roky u 100mg dávky), protože pacienti mohli přecházet z jedné dávky na druhou.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení byla infekce horních cest dýchacích, která se vyskytla u 12,6% pacientů léčených golimumabem (incidence na

100 subjektoroků: 60,8; 95% interval spolehlivosti: 55,0; 67,1), ve srovnání s 11,0% u kontrolních pacientů (incidence na 100 subjektoroků: 54,5; 95% interval spolehlivosti: 46,1; 64,0). V kontrolovaných i nekontrolovaných částech klinických hodnocení s mediánem následného sledování přibližně 4 roky byla incidence infekcí horních cest dýchacích na 100 subjektoroků 34,9 příhody; 95% interval spolehlivosti – CI: 33,8; 36,0 u golimumabem léčených pacientů.

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení byly pozorovány infekce u 23,0% pacientů léčených golimumabem (incidence na 100 subjektoroků: 132,0; 95% interval spolehlivosti: 123,3; 141,1), oproti 20,2% u kontrolních pacientů (incidence na 100 subjektoroků: 122,3; 95% interval spolehlivosti: 109,5; 136,2). V kontrolovaných i nekontrolovaných částech klinických hodnocení s mediánem následného sledování přibližně 4 roky byla incidence na 100 subjektoroků 81,1 příhody; 95% interval spolehlivosti: 79,5; 82,8 u pacientů léčených golimumabem.

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení RA, PsA, AS a nr-AxSpA byly pozorovány závažné infekce u 1,2% pacientů léčených golimumabem a u 1,2% pacientů užívajících kontrolní léčbu. Incidence závažných infekcí na 100 subjektoroků byla u následného sledování v kontrolovaném období klinických hodnocení RA, PsA, AS a nr-AxSpA 7,3; 95% interval spolehlivosti: 4,6; 11,1 u pacientů ze skupiny léčené golimumabem 100 mg, 2,9; 95% interval spolehlivosti: 1,2; 6,0 u pacientů ze skupiny léčené golimumabem 50 mg a 3,6; 95% interval spolehlivosti: 1,5; 7,0 u skupiny s placebem.

V kontrolovaném období klinických hodnocení indukce golimumabem u pacientů s UC byly pozorovány závažné infekce u 0,8% pacientů léčených golimumabem oproti 1,5% pacientů užívajících kontrolní léčbu. Závažné infekce pozorované u pacientů léčených golimumabem zahrnovaly tuberkulózu, bakteriální infekce zahrnující sepsi a pneumonii, invazivní mykotické infekce a jiné oportunní infekce. Některé z těchto infekcí byly fatální. V kontrolovaných a nekontrolovaných částech pivotních klinických hodnocení s mediánem následného sledování až 3 roky byl pozorován větší výskyt závažných infekcí, včetně oportunních infekcí a tuberkulózy u pacientů léčených golimumabem 100 mg, v porovnání s pacienty léčenými golimumabem 50 mg. Incidence všech závažných infekcí na 100 subjektoroků byla 4,1; 95% interval spolehlivosti: 3,6; 4,5 u pacientů léčených golimumabem 100 mg a 2,5; 95% interval spolehlivosti: 2,0; 3,1 u pacientů léčených golimumabem 50 mg.

Malignity

Lymfom

Incidence lymfomu u pacientů léčených golimumabem byla v průběhu pivotních klinických hodnocení vyšší, než se očekává v běžné populaci. V kontrolovaných a nekontrolovaných částech těchto klinických hodnocení při mediánu sledování až 3 roky byl pozorován větší výskyt lymfomu u pacientů léčených golimumabem 100 mg v porovnání s pacienty léčenými golimumabem 50 mg. Lymfom byl diagnostikován u 11 subjektů (1 ze skupin léčených golimumabem 50 mg a 10 ze skupin léčených golimumabem 100 mg), s incidencí (95% interval spolehlivosti) na 100 subjektoroků následného sledování 0,03 (0,00; 0,15) pro golimumab 50 mg a 0,13 (0,06; 0,24) příhody pro golimumab 100 mg a 0,00 (0,00; 0,57) pro placebo. Většina lymfomů se vyskytla v klinickém hodnocení GO-AFTER, do kterého byli zařazeni pacienti již v minulosti léčení antagonisty-TNF a delší dobou trvání choroby, jejichž onemocnění bylo více refrakterní (viz bod 4.4).

Malignity jiné než lymfom

V kontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení a v období přibližně 4 let následného sledování byla incidence nelymfomových malignit (s výjimkou nemelanomové rakoviny kůže) ve skupinách s golimumabem a skupinách kontrolních obdobná. V průběhu přibližně 4 let následného sledování byla incidence nelymfomových malignit (s výjimkou nemelanomové rakoviny kůže) podobná jako u běžné populace.

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s mediánem následného sledování až 3 roky byla nemelanomová rakovina kůže diagnostikována u 5 subjektů léčených placebem, 10 subjektů léčených golimumabem 50 mg a 31 subjektů léčených golimumabem 100 mg, s incidencí (95% interval spolehlivosti) na 100 subjektoroků následného sledování 0,36 (0,26; 0,49) pro kombinovaný golimumab a 0,87 (0,28; 2,04) pro placebo.

V kontrolovaném a nekontrolovaném období pivotních klinických hodnocení s mediánem následného sledování až 3 roky byly malignity s výjimkou melanomu, nemelanomové rakoviny kůže a lymfomu diagnostikovány u 5 subjektů léčených placebem, 21 subjektů léčených golimumabem 50 mg a 34 subjektů léčených golimumabem 100 mg, s incidencí (95% interval spolehlivosti) na 100 subjektoroků následného sledování 0,48 (0,36; 0,62) pro kombinovaný golimumab a 0,87 (0,28; 2,04) pro placebo (viz bod 4.4).

Případy hlášené v klinických hodnoceních u astmatu

V jednom explorativním klinickém hodnocení se pacientům s těžkým perzistujícím astmatem v týdnu 0 podávala subkutánně nasycovací dávka golimumabu (150% přiřazené léčebné dávky), následovaná golimumabem v dávce 200 mg, 100 mg nebo 50 mg každé 4 týdny subkutánně až do 52. týdne. Ve sloučených skupinách léčených golimumabem ($n = 230$) bylo hlášeno 8 malignit a v placebové skupině ($n = 79$) žádná. Lymfom byl hlášen u 1 pacienta, nemelanomová rakovina kůže u 2 pacientů a další malignity u 5 pacientů. Nebylo pozorováno žádné specifické sdružení některého typu malignity.

V průběhu placebem kontrolovaných částí klinického hodnocení byla incidence (95% interval spolehlivosti) všech malignit na 100 subjektoroků ve skupině s golimumabem 3,19 (1,38; 6,28). V tomto klinickém hodnocení byla incidence (95% interval spolehlivosti) lymfomu na 100 subjektoroků následného sledování u subjektů léčených golimumabem 0,40 (0,01; 2,20), u nemelanomové rakoviny kůže to bylo 0,79 (0,10; 2,86) a u jiných malignit 1,99 (0,64; 4,63). U subjektů s placebem byla incidence (95% interval spolehlivosti) těchto malignit na 100 subjektoroků následného sledování 0,00 (0,00; 2,94). Význam tohoto nálezu není znám.

Neurologické příhody

V kontrolovaných i nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s průměrnou dobou trvání následného sledování až 3 roky byl u pacientů léčených 100 mg golimumabu pozorován vyšší výskyt demyelinizace oproti pacientům léčeným 50 mg golimumabu (viz bod 4.4).

Zvýšení jaterních enzymů

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení u RA a PsA se objevovala mírná zvýšení ALT (> 1 a < 3 x horní hranice normy (HHN)), a to u obdobné části pacientů léčených golimumabem a kontrolní skupiny pacientů v klinických hodnoceních s RA a PsA (22,1% až 27,4% pacientů); v klinických hodnoceních s AS a nr-AxSpA docházelo k mírnému zvýšení ALT více u pacientů léčených golimumabem (26,9%) než u kontrolní skupiny pacientů (10,6%). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s RA a PsA s průměrnou dobou následného sledování přibližně 5 let byla incidence mírných zvýšení ALT v klinických hodnoceních s RA a PsA obdobná u pacientů léčených golimumabem a kontrolní skupiny pacientů. V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení indukce golimumabem u UC došlo k mírnému zvýšení ALT (> 1 a < 3 x HHN) s podobným poměrem u pacientů léčených golimumabem (8,0%) a u kontrolních pacientů (6,9%). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních hodnocení pacientů s UC a mediánem následného sledování přibližně 2 roky byl podíl pacientů s mírným zvýšením ALT 24,7% u pacientů používajících golimumab během udržovací části studie UC.

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení s RA a AS byla zvýšení ALT ≥ 5 x HHN méně častá a byla zaznamenávána častěji u pacientů léčených golimumabem (0,4% až 0,9%) než u kontrolní

skupiny pacientů (0,0%). Tato tendence nebyla pozorována v populaci s PsA. V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s RA, PsA a AS s průměrnou dobou následného sledování přibližně 5 let byla incidence zvýšení ALT $\geq 5 \times$ HHN obdobná u pacientů léčených golimumabem i kontrolní skupiny pacientů. Tato zvýšení byla vesměs asymptomatická a hladiny se snižovaly nebo upravily při pokračování léčby golimumabem nebo jejím přerušení či úpravě souběžně podávaných léčivých přípravků. V kontrolovaném a nekontrolovaném období studie nr-AxSpA (až 1 rok) nebyly hlášeny žádné případy. V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení indukce golimumabem u UC došlo ke zvýšení ALT $\geq 5 \times$ HHN s podobným poměrem u pacientů léčených golimumabem (0,3%) a u pacientů léčených placebem (1,0%). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních hodnocení pacientů s UC a mediánem následného sledování přibližně 2 roky byl podíl pacientů se zvýšením ALT $\geq 5 \times$ HHN u pacientů používajících golimumab 0,8% během udržovací části studie UC.

V rámci pivotních klinických hodnocení u RA, PsA, AS a nr-AxSpA se u jednoho pacienta v klinickém hodnocení u RA s preexistujícími abnormalitami jaterních testů, léčený dalšími léčivými přípravky s možnými obdobnými účinky, který byl léčen golimumabem, rozvinula neinfekční fatální hepatitida se žloutenkou. Role golimumabu jako přispívajícího nebo zhoršujícího faktoru nemůže být vyloučena.

Reakce v místě vpichu injekce

V kontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení došlo u 5,4% pacientů léčených golimumabem k reakcím v místě vpichu injekce, oproti 2,0% u kontrolní skupiny pacientů. Přítomnost protilátek proti golimumabu může zvyšovat riziko reakcí v místě vpichu injekce. Většina reakcí v místě vpichu injekce byla mírného až středního stupně a nejčastějším projevem byl erytém v místě vpichu injekce. Reakce v místě vpichu injekce všeobecně nevyžadovaly nutnost vysazení léčivého přípravku.

V kontrolovaném klinickém hodnocení fáze IIb a/nebo III u RA, PsA, AS, nr-AxSpA, těžkého perzistujícího astmatu a klinickém hodnocení fáze II/III u UC se u žádného pacienta léčeného golimumabem neobjevily anafylaktické reakce.

Autoimunitní protilátky

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení se v období 1 roku následného sledování nově objevila pozitivita ANA (v titrech 1:160 nebo více) u 3,5% pacientů léčených golimumabem a u 2,3% kontrolní skupiny pacientů. Frekvence anti-dsDNA protilátek v období 1 roku následného sledování byla u pacientů, kteří byli na počátku anti-dsDNA negativní, 1,1%.

Pediatrická populace

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Bezpečnost golimumabu byla hodnocena ve studii fáze III u 173 pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věku od 2 do 17 let. Průměrná doba následného pozorování byla přibližně 2 roky. V této studii byly typ a četnost hlášených nežádoucích příhod obecně podobné typům a četnostem nežádoucích příhod ze studií RA u dospělých.

Ulcerózní kolitida

Bezpečnost golimumabu byla hodnocena ve studii fáze III u 69 pacientů ve věku od 4 do 17 let se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou. V této studii byly pozorované nežádoucí účinky konzistentní se stanoveným bezpečnostním profilem golimumabu u dospělých pacientů s UC.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

V jednom klinickém hodnocení byly bez toxicity limitující dávku podávány intravenózně jednorázové dávky až 10 mg/kg. V případě předávkování se doporučuje pacienta monitorovat a sledovat, zda se neobjevují jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích účinků a neprodleně podat vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α),
ATC kód: L04AB06

Mechanismus účinku

Golimumab je lidská monoklonální protilátka, která vytváří vysoce afinitní, stabilní komplexy se solubilními i transmembránovými bioaktivními formami lidského TNF- α , čímž brání vazbě TNF- α na jeho receptory.

Farmakodynamické účinky

Bylo prokázáno, že vazba lidského TNF golimumabem, neutralizuje TNF- α -indukovanou expresi adhezních molekul- E-selektinu, adhezních molekul cévních buněk VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*) a mezibuněčných adhezních molekul ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*) na buněčném povrchu lidských endoteliálních buněk. *In vitro* golimumab také potlačoval TNF-indukovanou sekreci interleukinu (IL)-6, IL-8 a faktoru stimujícího kolonie granulocytů-makrofágů (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*, GM-CSF) lidskými endoteliálními buňkami.

Oproti placebo bylo pozorováno snížení hladin C-reaktivního proteinu (CRP) a léčba přípravkem Simponi vedla ve srovnání s kontrolní léčbou k významnému snížení sérových hladin IL-6, ICAM-1, MMP-3 (matrix-metaloproteinázy) a VEGF -vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (*vascular endothelial growth factor*) oproti výchozím hodnotám. Navíc došlo ke snížení hladin TNF- α u pacientů s RA a AS a snížily se i hladiny IL-8 u pacientů s PsA. Tyto změny byly pozorovány při prvním hodnocení (4. týden) po iniciační aplikaci přípravku Simponi a obecně přetrvávaly až do 24. týdne.

Klinická účinnost

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Bezpečnost a účinnost přípravku Simponi byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii s vysazením léčiva (GO-KIDS) u 173 dětí (ve věku 2 až 17 let) s aktivní polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou s nejméně 5 aktivními klouby a s nedostatečnou odpovědí na MTX. Do studie byly zařazeny děti s polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy (polyartritida s pozitivním nebo negativním revmatoidním faktorem, rozšířená oligoartritida, juvenilní

psoriatická artritida nebo systémová juvenilní idiopatická artritida bez současných systémových symptomů). Výchozí medián počtu aktivních kloubů byl 12 a medián CRP byl 0,17 mg/dl.

První část studie sestávala z 16 týdenní otevřené fáze, kdy 173 zařazených dětí dostávalo přípravek Simponi v dávce 30 mg/m² (maximálně 50 mg) subkutánně každé 4 týdny a MTX. Z nich 154 dětí, které v 16. týdnu dosáhly odpovědi podle ACR Ped 30 (Americké revmatologické společnosti), vstoupilo do druhé části studie, randomizované fáze s vysazením léčiva, a dostávalo přípravek Simponi v dávce 30 mg/m² (maximálně 50 mg) + MTX nebo placebo + MTX každé 4 týdny. Po vzplanutí nemoci děti dostávaly přípravek Simponi v dávce 30 mg/m² (maximálně 50 mg) + MTX. Ve 48. týdnu děti vstoupily do dlouhodobé prodloužené části studie.

Děti v této studii již od 4. týdne vykázaly odpovědi ACR Ped 30, 50, 70 a 90.

V 16. týdnu bylo 87% dětí respondéry ACR Ped 30 a 79% dětí bylo respondéry ACR Ped 50, 66% dětí bylo respondéry ACR Ped 70 a 36% dětí bylo respondéry ACR Ped 90. V 16. týdnu mělo 34% dětí inaktivní chorobu definovanou jako přítomnost všech následujících znaků: žádný kloub s aktivní artritidou; žádná horečka, vyrážka, serositida, splenomegalie, hepatomegalie nebo generalizovaná lymfadenopatie přiřaditelná juvenilní idiopatické artritidě; žádná aktivní uveitida; normální ESR (< 20 mm/hodinu) nebo CRP (< 1,0 mg/dl); lékařem globálně hodnocená aktivita nemoci (≤ 5 mm na VAS); trvání ranní ztuhlosti < 15 minut.

V 16. týdnu vykázaly všechny složky ACR Ped klinicky relevantní zlepšení oproti výchozím hodnotám (viz tabulka 3).

Tabulka 3
Zlepšení složek ACR Ped v 16. týdnu oproti výchozím hodnotám^a

	Medián procenta zlepšení
	Simponi 30 mg/m ² n ^b = 173
Lékařem globálně hodnocená nemoc (VAS ^c 0-10 cm)	88%
Subjektem/rodičem globálně hodnocená celková pohoda (VAS 0-10 cm)	67%
Počet aktivních kloubů	92%
Počet kloubů s omezeným rozsahem pohyblivosti	80%
Fyzické funkce dle CHAQ ^d	50%
ESR (mm/h) ^e	33%

^a výchozí hodnoty = nultý týden

^b “n” odráží zařazené pacienty

^c VAS: Visual Analogue Scale (vizuální analogová škála)

^d CHAQ: Child Health Assessment Questionnaire

^e ESR (mm/h): rychlost sedimentace erytrocytů (erythrocyte sedimentation rate) (milimetry za hodinu)

Primárního cílového parametru, podílu dětí, které byly v 16. týdnu respondéry ACR Ped 30 a u kterých mezi 16. a 48. týdnem nedošlo ke vzplanutí nemoci, nebylo dosaženo. U většiny dětí ke vzplanutí nemoci mezi 16. a 48. týdnem nedošlo (59% ve skupině léčené přípravkem Simponi + MTX a 53% ve skupině léčené placebem + MTX, v uvedeném pořadí, p = 0,41).

Předem specifikované analýzy podskupin vyhodnocující primární cílový parametr podle výchozích hodnot CRP (≥ 1 mg/dl vs < 1 mg/dl) prokázaly vyšší výskyt vzplanutí nemoci u subjektů léčených

placebem + MTX, než u těch, které byly léčeny přípravkem Simponi + MTX, u subjektů s výchozí CRP ≥ 1 mg/dl (87% vs 40% $p = 0,0068$).

Ve 48. týdnu bylo 53% dětí ze skupiny léčené přípravkem Simponi + MTX a 55% dětí ze skupiny léčené placebem + MTX respondéry ACR Ped 30, přičemž 40% dětí ze skupiny léčené přípravkem Simponi + MTX a 28% dětí ze skupiny léčené placebem + MTX dosáhlo inaktivní nemoci.

Revmatoidní artritida u dospělých

Účinnost přípravku Simponi byla prokázána ve třech multicentrických, randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických hodnoceních u více než 1500 pacientů ve věku ≥ 18 let, se středně těžkou až těžkou aktivní RA diagnostikovanou podle kritérií Americké revmatologické společnosti (American College of Rheumatology, ACR), která před skríníngem trvala alespoň po dobu 3 měsíců. Pacienti měli minimálně 4 oteklé a 4 citlivé klouby. Přípravek Simponi nebo placebo se podávaly subkutánně každé 4 týdny.

Klinické hodnocení GO-FORWARD hodnotilo 444 pacientů, kteří trpěli aktivní RA navzdory stabilní dávce MTX alespoň 15 mg/týden a nebyli dříve léčeni inhibitory TNF. Pacienti byli randomizováni do skupin placebo + MTX, přípravek Simponi 50 mg + MTX, přípravek Simponi 100 mg + MTX nebo přípravek Simponi 100 mg + placebo. Pacienti, kteří dostávali placebo + MTX byli po 24. týdnu převedeni na přípravek Simponi 50 mg + MTX. V 52. týdnu vstoupili pacienti do otevřeného dlouhodobého prodloužení léčby.

Klinické hodnocení GO-AFTER posuzovalo 445 pacientů, kteří byli dříve léčeni jedním nebo více blokátory TNF, adalimumabem, etanerceptem nebo infliximabem. Pacienti byli randomizováni do skupiny s placebem, přípravkem Simponi 50 mg nebo přípravkem Simponi 100 mg. Pacientům bylo dovoleno během klinického hodnocení pokračovat v souběžné léčbě nemoc modifikujícími antirevmatickými léčivy, a to MTX, sulfasalazinem (SSZ), a/nebo hydroxychlorochinem (HCQ). Za důvod přerušení předchozí anti-TNF léčby byla uváděna nedostatečná účinnost (58%), nesnášenlivost (13%), a/nebo jiné důvody než bezpečnost či účinnost (29%, většinou finanční důvody).

Do klinického hodnocení GE-BEFORE bylo zařazeno 637 pacientů s aktivní revmatoidní artritidou, kteří dosud nebyli léčeni MTX a také nebyli v minulosti léčeni antagonistou-TNF. Pacienti byli randomizováni k léčbě placebem + MTX, přípravkem Simponi 50 mg + MTX, přípravkem Simponi 100 mg + MTX nebo přípravkem Simponi 100 mg + placebem. V 52. týdnu vstoupili pacienti do otevřené dlouhodobé prodloužené fáze, ve které pacienti léčení placebem + MTX, kteří měli alespoň 1 bolestivý nebo oteklý kloub, byli převedeni na přípravek Simponi 50 mg + MTX.

(Ko)primárním cílovým parametrem klinického hodnocení GO-FORWARD bylo procento pacientů dosahujících ve 14. týdnu odpovědi ACR 20 a zlepšení v dotazníku na hodnocení zdraví (Health Assessment Questionnaire, HAQ) ve 24. týdnu. V klinickém hodnocení GO-AFTER bylo primárním cílovým parametrem procento pacientů, kteří ve 14. týdnu dosáhli odpovědi ACR 20. V klinickém hodnocení GO-BEFORE byly koprímárními cílovými faktory procento pacientů, kteří dosáhli v 24. týdnu odpovědi ACR 50 a změna modifikovaného van der Heijde-Sharpova (vdH-S) skóre v 52. týdnu. Spolu s primárním cílovým parametrem/primárními cílovými parametry se prováděla další hodnocení vlivu léčby přípravkem Simponi na známky a příznaky artritidy, na rentgenologickou odpověď, na fyzické funkce a se zdravím související kvalitu života.

Obecně vzato, mezi dávkovacími režimy přípravku Simponi 50 mg a 100 mg se souběžně podávaným MTX nebyly do 104. týdne ve studiích GO-FORWARD a GO-BEFORE a do 24. týdne ve studii GO-AFTER pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v parametrech účinnosti. V každé ze studií RA

mohli být pacienti podle designu studie v dlouhodobém prodloužení léčby podle rozhodnutí lékaře provádějícího studii převedeni mezi dávkami 50 a 100 mg přípravku Simponi.

Známky a příznaky

Klíčové výsledky ACR pro dávku přípravku Simponi 50 mg ve 14., 24. a 52. týdnů klinického hodnocení GO-FORWARD, GO-AFTER a GO-BEFORE jsou zobrazeny v tabulce 4 a popsány níže. Odpovědi byly zaznamenány při prvním hodnocení (4. týden) po iniciálním podání přípravku Simponi.

V klinickém hodnocení GO-FORWARD bylo mezi 89 pacienty, kteří byli randomizováni k léčbě přípravkem Simponi 50 mg + MTX, ve 104. týdně 48 pacientů stále na této léčbě. Z nich pak 40 pacientů mělo ve 104. týdně odpověď ACR 20, 33 pacientů ACR 50 a 24 pacientů ACR 70. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem pozorovány podobné míry odpovědi ACR 20/50/70.

V klinickém hodnocení GO-AFTER bylo procento pacientů dosahujících odpovědi ACR 20 vyšší mezi pacienty používajícími přípravek Simponi než mezi pacienty používajícími placebo, bez ohledu na udávaný důvod přerušení podávání jedné nebo více předchozích anti-TNF terapií.

Tabulka 4
Klíčové výsledky účinnosti z kontrolovaných částí klinických hodnocení GO-FORWARD, GO-AFTER a GO-BEFORE

	GO-FORWARD Aktivní RA navzdory MTX		GO-AFTER Aktivní RA, dříve léčená jednou nebo více látkami blokujícími TNF		GO-BEFORE Aktivní RA, pacienti dosud neléčení 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
Respondéři, % pacientů						
ACR 20						
14. týden	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
24. týden	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
52. týden	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
14. týden	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
24. týden	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
52. týden	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
14. týden	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
24. týden	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
52. týden	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n vyjadřuje randomizované pacienty, skutečný počet pacientů hodnotitelných pro každý z cílových parametrů se může v časových bodech lišit.

* $p \leq 0,001$

NA: Neuplatňuje se

V klinickém hodnocení GO-BEFORE primární analýza u pacientů se středně těžkou až těžkou revmatoidní artritidou (kombinované skupiny s přípravkem Simponi 50 a 100 mg + MTX oproti MTX v monoterapii pro ACR50) nebyla v 24. týdnu významná ($p = 0,053$). U celkové populace pacientů v 52. týdnu procento pacientů ve skupině s přípravkem Simponi 50 mg + MTX, kteří dosáhli odpovědi ACR, bylo obecně vyšší, avšak nebylo významně odlišné při porovnání se skupinou léčenou monoterapií MTX (viz tabulka 2). Další analýzy byly provedeny v podskupinách reprezentativních pro určenou populaci pacientů s těžkou aktivní a progredující RA. V určené populaci byl pozorován obecně větší efekt léčby přípravkem Simponi 50 mg + MTX než monoterapií MTX.

V klinických hodnoceních GO-FORWARD a GO-AFTER byly klinicky významné a statisticky signifikantní odpovědi hodnocené dle stupnice aktivity onemocnění (Disease Activity Scale (DAS) 28) pozorovány v obou předem určených časových bodech, ve 14. týdnu a ve 24. týdnu ($p \leq 0,001$). Mezi pacienty, kteří zůstali na léčbě přípravkem Simponi, ke které byli na začátku studie randomizováni, byly DAS28 odpovědi zachovány až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem míry odpovědi DAS28 podobné.

V klinickém hodnocení GO-BEFORE byla sledována velká klinická odpověď, definovaná jako udržení odpovědi ACR 70 po dobu 6 měsíců. V 52. týdnu dosáhlo velké klinické odpovědi 15% pacientů ve skupině léčené přípravkem Simponi 50 mg + MTX, ve srovnání se 7% pacientů ze skupiny, které se podávalo placebo + MTX ($p = 0,018$). Ze 159 pacientů randomizovaných k léčbě přípravkem Simponi 50 mg + MTX, bylo ve 104. týdnu na této léčbě ještě 96 osob. Z nich mělo ve 104. týdnu 85 nemocných odpověď ACR 20, 66 pacientů odpověď ACR 50 a 53 pacientů mělo odpověď ACR 70. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem pozorovány podobné míry odpovědi ACR 20/50/70.

Rentgenologická odpověď

V klinickém hodnocení GO-BEFORE byla k vyhodnocení stupně strukturálního poškození použita změna výchozího vdH-S skóre, což je složené skóre, které rentgenologicky měří počet a velikost kloubních erozí a stupeň zúžení kloubní šterbiny na rukou/zápěstích a nohách. Klíčové výsledky v 52. týdnu u pacientů léčených přípravkem Simponi 50 mg jsou uvedeny v tabulce 5.

Počet pacientů bez nových erozí nebo se změnou oproti výchozí hodnotě celkového vdH-S skóre ≤ 0 byl významně vyšší v léčebné skupině s přípravkem Simponi než v kontrolní skupině ($p = 0,003$). Rentgenologické účinky pozorované v 52. týdnu se udržely až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem radiologické účinky podobné.

Tabulka 5

Průměrné (SD) rentgenologické změny celkového vdH-S skóre v 52. týdnu oproti výchozí hodnotě v celkové populaci pacientů v klinickém hodnocení GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Celkové skóre		
Výchozí hodnota	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Změna oproti výchozí hodnotě	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*

Skóre erozí		
Výchozí hodnota	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Změna oproti výchozí hodnotě	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Skóre JSN		
Výchozí hodnota	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Změna oproti výchozí hodnotě	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n = počet randomizovaných pacientů

* p = 0,015

** p = 0,044

Fyzické funkce a kvalita života související se zdravím

V klinických hodnoceních GO-FORWARD a GO-AFTER se fyzické funkce a invalidita posuzovaly jako zvláštní cílový parametr pomocí indexu invalidity z dotazníku HAQ DI. V těchto klinických hodnoceních se při kontrole ve 24. týdnu ve srovnání s kontrolní skupinou prokázalo u přípravku Simponi klinicky významné a statisticky signifikantní zlepšení v dotazníku HAQ DI oproti výchozímu stavu. Mezi pacienty, kteří zůstali na léčbě přípravkem Simponi, ke které byli na začátku studie randomizováni, bylo zlepšení v dotazníku HAQ DI zachováno až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi bylo mezi 104. a 256. týdnem zlepšení v HAQ DI podobné.

V klinickém hodnocení GO-FORWARD bylo u pacientů léčených přípravkem Simponi prokázáno oproti placebo ve 24. týdnu klinicky významné a statisticky signifikantní zlepšení v kvalitě života související se zdravím, měřené pomocí skóre fyzikální složky dotazníku SF-36. Mezi pacienty, kteří zůstali na léčbě přípravkem Simponi, ke které byli na začátku studie randomizováni, bylo zlepšení fyzikální složky SF-36 zachováno až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi bylo mezi 104. a 256. týdnem zlepšení fyzické složky dle SF-36 podobné. V klinických hodnoceních GO-FORWARD a GO-AFTER bylo pozorováno statisticky signifikantní zlepšení únavy měřené pomocí stupnice funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění únavy (functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale, FACIT-F).

Psoriatická artritida u dospělých

Bezpečnost a účinnost přípravku Simponi byla posuzována v multicentrickém, randomizovaném, dvojité zaslepeném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení (GO-REVEAL) u 405 dospělých pacientů s aktivní PsA (≥ 3 oteklé klouby a ≥ 3 citlivé klouby) navzdory léčbě nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID) nebo DMARD. Pacienti v tomto klinickém hodnocení měli PsA diagnostikovanou již alespoň 6 měsíců a měli minimálně mírné psoriatické onemocnění. Zařazení byli pacienti se všemi podtypy psoriatické artritidy, včetně polyartikulární artritidy bez revmatoidních uzlíků (43%), asymetrické periferní artritidy (30%), artritidy distálních interfalangeálních (DIP) kloubů (15%), spondylitidy s periferní artritidou (11%) a mutilující artritidy (1%). Předchozí léčba inhibitory TNF nebyla povolena. Přípravek Simponi nebo placebo se podávaly subkutánně každé 4 týdny. Pacienti byli náhodně přiřazováni do skupiny s placebem, přípravkem Simponi 50 mg nebo Simponi 100 mg. Pacienti používající placebo byli po 24. týdnu převedeni na přípravek Simponi 50 mg. V 52. týdnu pacienti vstoupili do otevřeného dlouhodobého prodloužení klinického hodnocení. Přibližně čtyřicet osm procent pacientů pokračovalo ve stabilní dávce methotrexátu (≤ 25 mg/týden). Ko-primárními cílovými parametry bylo procento pacientů dosahujících ve 14. týdnu odpovědi ACR 20 a změna celkového skóre vdH-S modifikovaného pro PsA oproti výchozímu stavu ve 24. týdnu.

Obecně vzato, nebyly do 104. týdne pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v parametrech účinnosti mezi dávkovacími režimy s přípravkem Simponi 50 mg a 100 mg. Podle designu studie mohli být pacienti v dlouhodobém prodloužení léčby podle rozhodnutí lékaře provádějícího studii převedeni mezi dávkami 50 a 100 mg přípravku Simponi.

Známky a příznaky

Klíčové výsledky pro dávku 50 mg ve 14. a 24. týdnu jsou zobrazeny v tabulce 6 a popsány níže.

Tabulka 6
Klíčové výsledky účinnosti z klinického hodnocení GO-REVEAL

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Respondéři, % pacientů		
ACR 20		
14. týden	9%	51%
24. týden	12%	52%
ACR 50		
14. týden	2%	30%
24. týden	4%	32%
ACR 70		
14. týden	1%	12%
24. týden	1%	19%
PASI^b 75^c		
14. týden	3%	40%
24. týden	1%	56%

* p < 0,05 pro všechna porovnávání;

^a n vyjadřuje randomizované pacienty, skutečný počet pacientů hodnotitelných pro každý cílový parametr se může v časových bodech lišit

^b *Plocha kůže postižené psoriázou a index závažnosti*

^c Založeno na podskupině pacientů se vstupní plochou postižené kůže -BSA (plocha tělesného povrchu- body surface area) ≥ 3%, 79 pacientech (69,9%) z placebové skupiny a 109 pacientech (74,3%) ze skupiny s přípravkem Simponi 50 mg.

Odpovědi byly pozorovány při prvním hodnocení (4. týden) po první aplikaci přípravku Simponi. Obdobné odpovědi ACR 20 byly ve 14. týdnu pozorovány u pacientů s podtypy PsA - polyartikulární artritidou bez revmatoidních uzlíků a asymetrickou periferní artritidou. Počet pacientů s jinými podtypy PsA byl pro smysluplné hodnocení příliš nízký. Odpovědi pozorované ve skupinách léčených přípravkem Simponi byly u pacientů, kteří současně užívali MTX, podobné jako u pacientů, kteří MTX souběžně neužívali. Ze 146 pacientů randomizovaných k přípravku Simponi 50 mg zůstávalo na této léčbě ve 104. týdnu ještě 70 pacientů. Z těchto 70 pacientů mělo odpověď ACR 20/50/70 64, respektive 46 a 31 pacientů. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem pozorovány podobné míry odpovědi ACR 20/50/70.

Statisticky významné odpovědi v DAS28 byly pozorovány také ve 14. a 24. týdnu (p < 0,05).

U pacientů léčených přípravkem Simponi bylo ve 24. týdnu zaznamenáno zlepšení v parametrech periferní aktivity charakteristických pro psoriatickou artritidu (např. v počtu oteklých kloubů, počtu bolestivých/citlivých kloubů, v daktilitidě a entezitidě). Léčba přípravkem Simponi vedla k významnému zlepšení ve fyzických funkcích posuzovaných pomocí dotazníku HAQ DI i k významnému zlepšení v kvalitě života související se zdravím, měřené pomocí souhrnného skóre fyzické a duševní složky dotazníku SF-36. U pacientů, kteří zůstali na léčbě přípravkem Simponi, ke které byli randomizováni na začátku klinického hodnocení, přetrvávaly odpovědi DAS28 a HAQ DI až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem odpovědi DAS28 a HAQ DI podobné.

Rentgenologická odpověď

Strukturální poškození rukou a nohou bylo hodnoceno radiograficky podle změny ve skóre vdH-S, modifikovaného pro PsA přidáním distálních interfalangeálních (DIP) kloubů rukou, oproti výchozímu stavu.

Léčba přípravkem Simponi 50 mg snižovala podle měření změny celkového modifikovaného vdH-S skóre ve 24. týdnu oproti léčbě placebem rychlost progresu poškození periferních kloubů (průměrné skóre $\pm$ standardní odchylka bylo v placebové skupině $0,27 \pm 1,3$, ve srovnání s $-0,16 \pm 1,3$ ve skupině s přípravkem Simponi; $p = 0,011$). Ze 146 pacientů, kteří byli randomizováni k přípravku Simponi 50 mg, byly k dispozici rentgenologické údaje z 52. týdne od 126 pacientů, ze kterých nebyla oproti výchozímu stavu prokázána žádná progresse u 77 %. Ve 104. týdnu byly k dispozici rentgenologické údaje u 114 pacientů, ze kterých nebyla žádná progresse oproti výchozímu stavu prokázána u 77 %. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi nevykázaly mezi 104. a 256. týdnem žádnou progresi od výchozích hodnot podobné podíly pacientů.

Pediatrická ulcerózní kolitida

Bezpečnost a účinnost přípravku Simponi byla hodnocena v multicentrické otevřené studii fáze III (PURSUIT 2), která byla navržena pro zařazení dětí od 2 do 17 let se středně těžkou až těžkou aktivní UC definovanou výchozím celkovým Mayo skóre 6 až 12, včetně, s endoskopickým podskóre ≥ 2 . Děti s předchozí expozicí antagonistům TNF- α nebylo možno zařazovat. Většina ze 69 účastníků (97,1 %) dostávala léky související s UC (kortikosteroidy, imunomodulátory a/nebo 5-ASA); 52,2 % účastníků dostávalo kortikosteroidy a 88,4 % dostávalo perorální 5-ASA. Průměrný věk účastníků byl 13,4 roku (rozmezí 4 až 17 let). Celkem 53,6 % (37) účastníků byly dívky. Průměrná tělesná hmotnost byla 52,4 kg (rozmezí 16 až 107 kg). Výchozí charakteristiky onemocnění u celé populace léčené golimumabem byly reprezentativní pro pediatrické pacienty se středně těžkou až těžkou aktivní UC.

V indukční fázi (0. až 6. týden) děti dostávaly golimumab s.c. podle tělesné hmotnosti, a to v 0. a 2. týdnu. Děti s tělesnou hmotností ≥ 45 kg dostávaly fixní indukční dávku 200 mg s.c. v 0. týdnu a 100 mg ve 2. týdnu. Děti s tělesnou hmotností < 45 kg dostávaly indukční dávky upravené podle tělesného povrchu 120 mg/m^2 s.c. (do maximální dávky 200 mg) v 0. týdnu a 60 mg/m^2 s.c. (do maximální dávky 100 mg) ve 2. týdnu. V 6. týdnu byla u dětí hodnocena účinnost a bezpečnost.

V udržovací fázi (6. až 54. týden) děti s klinickou odpovědí na golimumab (pokles z výchozích hodnot celkového Mayo skóre o ≥ 30 % a o ≥ 3 body, buď s poklesem z výchozích hodnot podskóre rektálního krvácení o ≥ 1 nebo s podskóre rektálního krvácení 0 nebo 1 pomocí lokálního odečtu endoskopického podskóre) nadále dostávaly s.c. golimumab 100 mg (děti s tělesnou hmotností ≥ 45 kg) nebo 60 mg/m^2 (děti s tělesnou hmotností < 45 kg) každé 4 týdny do 50. týdne. Dětem bez klinické odpovědi v 6. týdnu mohly být v 6. a 10. týdnu podávány další dávky, což bylo následováno hodnocením odpovědi ve 14. týdnu s cílem stanovit, zda bude dětem nadále podáván golimumab každé 4 týdny do 50. týdne. Ze 41 dětí, které vstoupily do udržovací fáze, 39 dětí setrvalo ve studii do 54. týdne (měly stanovenou účinnost podle celkového Mayo skóre).

Primární cílový parametr klinické remise měřený pomocí Mayo skóre byl definován jako Mayo skóre ≤ 2 body bez individuálního podskóre > 1 (na základě Mayo endoskopického podskóre určeného místním endoskopistou). Celkově 22 (31,9 %) dětí vykázalo v 6. týdnu klinickou remisi. V 54. týdnu bylo v klinické remisi 31,7 % klinických respondérů z 6. týdne.

Tabulka 7

Klíčové výsledky účinnosti ze studie PURSUIT 2 – indukční fáze a PURSUIT 2 – udržovací fáze

PURSUIT 2 – indukční fáze	
Primární cílový parametr	Simponi n=69
Subjekty s klinickou remisí podle hodnocení pomocí Mayo skóre v 6. týdnu ^a	22 (31,9%)
Hlavní sekundární cílové parametry	
Subjekty s klinickou odpovědí v 6. týdnu ^b	39 (56,5%)
Subjekty s endoskopickým hojením v 6. týdnu ^c	28 (40,6%)
PURSUIT 2 – udržovací fáze	
Hlavní sekundární cílové parametry	Simponi n=41
Subjekty s klinickou remisí v 54. týdnu podle hodnocení pomocí Mayo skóre ^{a,e}	13 (31,7 %)
Subjekty s endoskopickým hojením v 54. týdnu ^c	15 (36,6 %)
Subjekty s klinickou remisí v 54. týdnu podle hodnocení pomocí Mayo skóre, u účastníků, kteří byli v 6. týdnu v klinické remisi ^{a,d,e}	12 (54,5 %)

n = počet pacientů

^a Klinická remise je definována jako Mayo skóre ≤ 2 body, bez individuálního podskóre > 1.

^b Klinická odpověď je definována jako pokles z výchozích hodnot Mayo skóre o ≥30 % a o ≥3 body, buď s poklesem z výchozích hodnot podskóre rektálního krvácení o ≥1 nebo s podskóre rektálního krvácení 0 nebo 1.

^c Endoskopické hojení je definováno jako endoskopické podskóre 0 nebo 1 na základě lokální endoskopie.

^d Denominátorem jsou subjekty, které byly v 6. týdnu v klinické remisi.

^e Subjekty, u kterých v 54. týdnu endoskopické skóre chybělo, byly považovány za subjekty, které nejsou v klinické remisi.

Ulcerózní kolitida u dospělých

Účinnost přípravku Simponi byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích u dospělých pacientů.

Indukční studie (PURSUIT-Induction) hodnotila pacienty se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (Mayo skóre 6 až 12; endoskopické podskóre ≥ 2), kteří neměli adekvátní odpověď na konvenční léčbu nebo se u nich projevila nesnášenlivost na konvenční léčbu, nebo byli závislí na kortikosteroidech. V části studie k potvrzení dávky bylo 761 pacientů randomizováno k používání dávky 400 mg přípravku Simponi s.c. v 0. týdnu a 200 mg v 2. týdnu, nebo dávky 200 mg přípravku Simponi s.c. v 0. týdnu a 100 mg v 2. týdnu, nebo placebo s.c. v 0. a 2. týdnu. Souběžné stabilní dávky perorálních aminosalicylátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních látek byly povoleny. V této studii byla hodnocena účinnost přípravku Simponi až do 6. týdne.

Výsledky udržovací studie (PURSUIT-Maintenance) vycházely z hodnocení 456 pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi z předchozí indukce s přípravkem Simponi. Pacienti byli randomizováni k podávání přípravku Simponi 50 mg, Simponi 100 mg, nebo placebo subkutánně každé 4 týdny. Souběžné stabilní dávky perorálních aminosalicylátů a/nebo imunomodulačních látek byly povoleny. Dávky kortikosteroidů se měly snižovat na začátku udržovací studie. V této studii byla hodnocena účinnost přípravku Simponi až do 54. týdne. Pacienti, kteří dokončili udržovací studii do 54. týdne, pokračovali v léčbě v prodloužené studii, kdy účinnost byla hodnocena do 216. týdne. Hodnocení účinnosti v prodloužené části studie bylo založeno na změnách užívání kortikosteroidů, hodnocení aktivity nemoci pomocí Physician's Global Assessment (PGA) a na zlepšení kvality života měřené pomocí dotazníku pro pacienty se zánětlivým onemocněním střev (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ).

Tabulka 8
Klíčové výsledky účinnosti ze studií PURSUIT-Induction (indukční studie) a
PURSUIT-Maintenance (udržovací studie)

PURSUIT-Induction (indukční studie)			
	Placebo n = 251	Simponi 200/100 mg n = 253	
Procento pacientů			
Pacienti s klinickou odpovědí v 6. týdnu ^a	30 %	51 %**	
Pacienti s klinickou remisí v 6. týdnu ^b	6 %	18 %**	
Pacienti s hojením sliznic v 6. týdnu ^c	29 %	42 %*	
PURSUIT-Maintenance (udržovací studie)			
	Placebo ^d n = 154	Simponi 50 mg n = 151	Simponi 100 mg n = 151
Procento pacientů			
Udržování odpovědi (pacienti s klinickou odpovědí do 54. týdne) ^e	31 %	47 %*	50 %**
Trvalá remise (pacienti s klinickou remisí ve 30. týdnu i 54. týdnu) ^f	16 %	23 % ^g	28 %*

n = počet pacientů

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a Definováno jako snížení Mayo skóre o ≥ 30% a ≥ 3 body od výchozího stavu, se současným poklesem podskóre rektálního krvácení o ≥ 1 nebo podskóre rektálního krvácení 0 nebo 1.

^b Definováno jako Mayo skóre ≤ 2 body a žádné jednotlivé podskóre > 1

^c Definováno jako endoskopické podskóre 0 nebo 1 z Mayo skóre.

^d Byla pouze provedena indukce přípravkem Simponi.

^e U pacientů byla hodnocena aktivita onemocnění UC pomocí částečného Mayo skóre každé 4 týdny (ztráta odpovědi byla potvrzena endoskopicky). Tudíž pacient, který si udržel odpověď, byl ve stavu kontinuální klinické odpovědi při každém hodnocení až do 54. týdne.

^f Pacient musel být v remisi ve 30. i v 54. týdnu (aniž by vykazoval ztrátu odpovědi kdykoliv do 54. týdne), aby dosáhl trvalé remise.

^g Mezi pacienty s nižší tělesnou hmotností než 80 kg vykazovali přetrvávající klinickou remisi ve vyšší míře pacienti, kteří dostávali 50 mg udržovací léčbu, oproti těm, kteří dostávali placebo.

Více pacientů léčených přípravkem Simponi vykazovalo přetrvávající hojení sliznic (pacienti s hojením sliznic ve 30. týdnu i v 54. týdnu) ve skupině dostávající 50 mg (42 %, nominální p < 0,05) a skupině dostávající 100 mg (42 %, p < 0,005), než tomu bylo u pacientů ve skupině dostávající placebo (27 %).

Mezi 54 % pacientů (247/456), kteří dostávali souběžně kortikosteroidy na začátku udržovací studie PURSUIT-Maintenance, byl počet pacientů, kteří udržovali klinickou odpověď do 54. týdne a nedostávali souběžně kortikosteroidy, v 54. týdnu větší ve skupině dostávající 50 mg (38 %, 30/78) a skupině dostávající 100 mg (30 %, 25/82) než ve skupině dostávající placebo (21 %, 18/87). Počet pacientů, kteří eliminovali kortikosteroidy do 54. týdne, byl větší ve skupině dostávající 50 mg (41 %, 32/78) a skupině dostávající 100 mg (33 %, 27/82) než ve skupině dostávající placebo (22 %, 19/87). Mezi pacienty, kteří vstoupili do prodloužené fáze studie, byl podíl subjektů, které neužívaly kortikosteroidy, obecně zachován až do 216. týdne.

Pacientům, kteří v indukčních studiích PURSUIT-Induction nedosáhli klinické odpovědi v 6. týdnu, byla v udržovací studii PURSUIT-Maintenance podávána dávka 100 mg každé 4 týdny. Ve 14. týdnu 28 %

z těchto pacientů dosáhlo odpovědi definované parciálním Mayo skóre podle Maya (snížení o ≥ 3 body v porovnání se začátkem indukce). V 54. týdnu byly klinické výsledky pozorované u těchto pacientů podobné klinickým výsledkům hlášeným u pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi v 6. týdnu.

V 6. týdnu přípravek Simponi výrazně zlepšil kvalitu života měřenou podle změny specifického hodnocení onemocnění od výchozího stavu v dotazníku pro zánětlivé onemocnění střev (IBDQ). Mezi pacienty, kteří dostávali udržovací léčbu přípravkem Simponi, bylo zlepšení kvality života měřené pomocí IBDQ udržováno do 54. týdne.

Přibližně 63 % pacientů, kteří na začátku prodloužené fáze studie (56. týden) dostávali přípravek Simponi, setrvalo na léčbě do konce studie (poslední podání golimumabu v 212. týdnu).

Imunogenita

V klinických hodnoceních fáze III s RA, PsA a AS byly až do 52. týdne pomocí metody enzymové imunoanalýzy (EIA - Enzyme Immunoassay, ELISA) detekovány protilátky proti golimumabu u 5% pacientů léčených golimumabem (105/2 062) a v testovaných případech se jednalo téměř u všech o protilátky s neutralizující aktivitou *in vitro*. U jednotlivých revmatologických indikací byly zaznamenány obdobné frekvence. Podíl pacientů s protilátkami proti golimumabu byl nižší ve skupině, které byl souběžně podáván MTX, ve srovnání s pacienty, kterým byl podáván golimumab bez MTX (přibližně 3% [41/1 235] versus 8% [64/827]).

U pacientů s nr-AxSpA byly pomocí metody EIA do 52. týdne protilátky proti golimumabu detekovány u 7% (14/193) pacientů léčených golimumabem.

V klinických hodnoceních fáze II a III s UC byly až do 54. týdne pomocí metody EIA detekovány protilátky proti golimumabu u 3% pacientů léčených golimumabem (26/946). Šedesát osm procent (21/31) pacientů pozitivních na protilátky mělo protilátky s neutralizující aktivitou *in vitro*. Podíl pacientů s protilátkami proti golimumabu byl nižší ve skupině, které byly souběžně podávány imunomodulátory (azathioprin, 6-merkaptopurin a MTX), ve srovnání s pacienty, kterým byl podáván golimumab bez imunomodulátorů (1% [4/308] versus 3% [22/638]). U pacientů, kteří pokračovali v prodloužené fázi studie a kteří v 228. týdnu měli vyhodnotitelné vzorky, byly protilátky proti golimumabu detekovány u 4% (23/604) pacientů léčených golimumabem. Osmdesát dvě procenta (18/22) pacientů pozitivních na protilátky měla *in vitro* neutralizující protilátky.

Ve studii juvenilní polyartikulární idiopatické artritidy byla k detekci protilátek proti golimumabu použita metoda EIA tolerující léčivou látku. V důsledku vyšší citlivosti a zlepšené tolerance léčiva byla u EIA metody tolerující léčivou látku v porovnání s metodou EIA očekávána detekce vyšší incidence protilátek proti golimumabu. Ve studii juvenilní polyartikulární idiopatické artritidy fáze III byly ve 48. týdnu protilátky proti golimumabu detekovány pomocí metody EIA tolerující léčivou látku u 40% (69/172) dětí léčených golimumabem, z nichž většina měla titer nižší než 1:1000. Vliv na sérové koncentrace golimumabu byl pozorován při titrech $> 1:100$, zatímco vliv na účinnost nebyl pozorován do titerů $> 1:1000$, i když počet dětí s titry $> 1:1000$ byl nízký ($N = 8$). Mezi dětmi, které byly pozitivně testovány na protilátky proti golimumabu, mělo 39% (25/65) neutralizující protilátky. Vyšší incidence protilátek u metody EIA tolerující léčivou látku, jelikož šlo hlavně o protilátky s nízkým titrem, neměla zjevný vliv na hladiny léčivé látky, účinnost ani bezpečnost, a proto nepředstavuje žádný nový bezpečnostní signál.

Přítomnost protilátek proti golimumabu může zvyšovat riziko infekcí v místě vpichu injekce (viz bod 4.8). Malý počet pacientů pozitivních na protilátky proti golimumabu neumožňuje učinit definitivní závěry ohledně vztahu mezi protilátkami proti golimumabu a klinickými parametry účinnosti nebo bezpečnosti.

Protože analýzy imunogenity jsou specifické pro daný přípravek a daný test, porovnání frekvence výskytu protilátek s příslušnou frekvencí u jiných přípravků není vhodné.

V pediatrické studii ulcerózní kolitidy fáze III bylo do poslední kontroly bezpečnosti 22 % (15/69) pacientů léčených přípravkem Simponi pozitivních na protilátky proti golimumabu, stanoveno pomocí metody EIA tolerující léčivo. Většina pacientů s protilátkami měla nízké titry. Incidence protilátek proti golimumabu byla mezi pediatrickými a dospělými pacienty s UC srovnatelná. Pacienti s UC, u kterých se vyvinuly protilátky proti golimumabu, měli obecně nižší minimální sérové koncentrace golimumabu v ustáleném stavu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jednorázovém subkutánním podání golimumabu zdravým subjektům nebo pacientům s RA byl medián doby do dosažení maximálních sérových koncentrací (T_{max}) 2 až 6 dní. Po subkutánní injekci 50 mg golimumabu zdravým subjektům byla střední hodnota maximální sérové koncentrace (C_{max}) $3,1 \mu\text{g/ml} \pm$ standardní odchylka $1,4 \mu\text{g/ml}$.

Po jednorázové subkutánní injekci golimumabu 100 mg bylo dosaženo podobné absorpce z horní části paže, břicha i stehna, se střední absolutní biologickou dostupností 51 %. Vzhledem k tomu, že golimumab po subkutánní aplikaci měl farmakokinetické vlastnosti přibližně úměrné dávce, očekává se, že absolutní biologická dostupnost dávky 50 mg nebo 200 mg golimumabu bude podobná.

Distribuce

Po podání jednorázové intravenózní dávky byl střední distribuční objem $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Eliminace

Systémová clearance golimumabu byla odhadnuta v rozmezí $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/den/kg}$. Hodnota terminálního poločasu byla stanovena zhruba 12 ± 3 dní u zdravých subjektů a obdobné hodnoty byly pozorovány u pacientů s RA, PsA, AS nebo UC.

Když se 50 mg golimumabu podávalo subkutánně pacientům s RA, PsA nebo AS každé 4 týdny, sérové koncentrace dosahovaly ustáleného stavu do 12. týdne. Při souběžném podávání MTX s 50 mg golimumabu subkutánně každé 4 týdny u pacientů s aktivní RA navzdory léčbě MTX byla střední hodnota minimální sérové koncentrace v ustáleném stavu přibližně $0,6 \mu\text{g/ml} \pm$ standardní odchylka $0,4 \mu\text{g/ml}$, u pacientů s aktivní PsA to bylo asi $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ a u pacientů s AS $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$. Po subkutánním podávání 50 mg golimumabu každé 4 týdny byly střední hodnoty ustálených sérových koncentrací golimumabu u pacientů s nr-AxSpA podobné středním hodnotám pozorovaným u pacientů s AS.

U pacientů s RA, PsA nebo AS, kterým nebyl souběžně podáván MTX, byly oproti těm, kterým byl podáván golimumab s MTX, nalezeny přibližně o 30% nižší minimální koncentrace golimumabu v ustáleném stavu. U omezeného počtu pacientů s RA léčených golimumabem, podávaným subkutánně po dobu 6 měsíců, snížilo souběžné podávání MTX zdánlivou clearance golimumabu o přibližně 36 %. Populační farmakokinetická analýza však naznačila, že souběžné užívání NSAIDs, perorálních kortikosteroidů nebo sulfasalazinu neovlivnilo zdánlivou clearance golimumabu.

Po indukčních dávkách 200 mg golimumabu v 0. týdnu a 100 mg golimumabu v 2. týdnu a následných udržovacích dávkách 50 mg nebo 100 mg golimumabu subkutánně každé 4 týdny u pacientů s UC

dosáhly sérové koncentrace golimumabu ustáleného stavu přibližně 14 týdnů po zahájení léčby. Léčba golimumabem podávaným subkutánně každé 4 týdny během udržovacího období vedla ke středním hodnotám minimálních rovnovážných sérových koncentrací přibližně $0,9 \pm 0,5$ µg/ml pro dávku 50 mg golimumabu a $1,8 \pm 1,1$ µg/ml pro dávku 100 mg golimumabu.

U pacientů s UC léčených 50 mg nebo 100 mg golimumabu podávaného subkutánně každé 4 týdny nemělo souběžné užívání imunomodulátorů zásadní vliv na minimální rovnovážné hladiny golimumabu.

Pacienti, u kterých se vyvinuly protilátky proti golimumabu, měli obecně nízké minimální sérové koncentrace golimumabu v ustáleném stavu (viz bod 5.1).

Linearita

Golimumab u pacientů s RA po podání jednorázové intravenózní dávky v rozmezí 0,1 až 10,0 mg/kg dosáhl farmakokinetiky přibližně úměrné dávce. Po jednorázové s.c. dávce u zdravých subjektů byla také pozorována farmakokinetika přibližně proporční dávce v dávkovém rozmezí 50 mg až 400 mg.

Vliv tělesné hmotnosti na farmakokinetiku

S přibývajícím hmotností byla tendence ke zvyšování zdánlivé clearance golimumabu (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Farmakokinetika golimumabu byla stanovena u 173 dětí s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věkovém rozmezí od 2 do 17 let. Ve studii polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy měly děti, které dostávaly golimumab v dávce 30 mg/m² (maximálně 50 mg) subkutánně každé 4 týdny, medián rovnovážných minimálních koncentrací golimumabu, který byl ve všech věkových skupinách podobný, a který byl také podobný mediánu pozorovanému u dospělých pacientů s RA léčených 50 mg golimumabu každé 4 týdny nebo mírně vyšší.

Populační farmakokinetické/farmakodynamické modelování a simulace u dětí s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou potvrdily vztah mezi sérovými expozicemi golimumabu a klinickou účinností a podporují názor, že dávkovací režim golimumabu 30 mg/m² každé 4 týdny u dětí s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou (pJIA).

Ulcerózní kolitida

Farmakokinetika golimumabu byla u pediatrických a dospělých pacientů s ulcerózní kolitidou podobná. Populační farmakokinetika potvrdila, že doporučený dávkovací režim přípravku Simponi vedl u pediatrických subjektů v porovnání s dospělými k podobné nebo mírně vyšší sérové expozici golimumabu v celém rozmezí tělesné hmotnosti.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

S golimumabem nebyly provedeny žádné studie mutagenity, studie fertility na zvířatech ani dlouhodobé studie kancerogenity.

Ve studii fertility a obecné reprodukční funkce u myší se při použití analogní protilátky, která selektivně inhibuje funkční aktivitu myšího TNF- α , snižoval počet březích myší. Není známo, zda byl tento nálezk důsledkem účinku na samce a/nebo samice. Ve studii vývojové toxicity provedené u myší po podání

stejně analogní protilátky a u makaka jávského, kterým byl podáván golimumab, nebyly žádné indikace mateřské toxicity, embryotoxicity nebo teratogenního potenciálu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sorbitol (E 420)
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Polysorbát 80 (E 433)
Voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Předplněné pero uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Simponi lze uchovávat při teplotě do 25 °C po jedno období v délce až 30 dní, pokud tato doba nepřekročí původní datum použitelnosti uvedené na krabičce. Nové datum použitelnosti musí být napsáno na krabičku (až 30 dní od data vyjmutí z chladničky).

Jakmile byl přípravek Simponi uchováván při pokojové teplotě, nesmí být vrácen do chladničky. Pokud přípravek Simponi není použit během 30 dní uchovávání při pokojové teplotě, musí být zlikvidován.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Simponi 45 mg/0,45 ml injekční roztok v předplněném peru

Roztok 0,45 ml v předplněné injekční stříkačce (sklo typu 1), s fixně připevněnou jehlou (nerezová ocel) a krytkou jehly (kaučuk obsahující latex) v předplněném peru. Jedním předplněným perem je možné podat dávku 0,1 ml až 0,45 ml v přírůstcích po 0,05 ml.

Balení obsahuje 1 předplněné pero.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Simponi se dodává v předplněném peru k jednorázovému použití. Každé balení přípravku Simponi je opatřeno návodem k použití, který podrobně popisuje používání pera. Po vyjmutí předplněného pera z chladničky se musí před podáním přípravku Simponi počkat 30 minut, až dosáhne pokojové teploty. Perem se nesmí třepat.

Roztok je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý a může obsahovat několik malých, průsvitných nebo bílých částic bílkoviny. Tento vzhled není neobvyklý u roztoků obsahujících bílkovinu. Přípravek Simponi se nemá podávat, pokud je barva roztoku změněná, roztok je zakalený nebo pokud obsahuje viditelné cizí částice.

Úplné pokyny k přípravě a podávání přípravku Simponi v předplněném peru jsou obsaženy v příbalové informaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/09/546/009 1 předplněné pero

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. října 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 19. června 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

01/2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Simponi 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka 0,5 ml obsahuje 50 mg golimumabu*.

* Lidská IgG1 κ monoklonální protilátka produkovaná myší hybridomovou buněčnou linií s použitím technologie rekombinantní DNA.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 20,5 mg sorbitolu (E 420) v 50mg dávce.

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,075 mg polysorbátu 80 (E 433) v 50mg dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Roztok je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida (RA)

Přípravek Simponi, v kombinaci s methotrexátem (MTX), je indikován:

- k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých, pokud odpověď na léčbu pomocí DMARD (disease-modifying antirheumatic drugs; nemoc modifikující antirevmatická léčiva) včetně MTX nebyla dostatečná.
- k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy u dospělých, kteří dosud nebyli léčeni MTX.

Bylo prokázáno, že přípravek Simponi v kombinaci s MTX zlepšuje tělesnou funkci a pomocí RTG vyšetření bylo prokázáno, že snižuje míru progresu poškození kloubů.

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida (pJIA)

Přípravek Simponi v kombinaci s MTX je indikován k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí od 2 let, které nedostatečně odpověděly na předchozí léčbu MTX.

Psoriatická artritida (PsA)

Přípravek Simponi, samotný nebo v kombinaci s MTX, je indikován k léčbě aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých, pokud odpověď na předchozí léčbu pomocí DMARD nebyla dostatečná.

U přípravku Simponi bylo prokázáno, že u pacientů s polyartikulárními symetrickými podtypy onemocnění snižuje rychlost progresu poškození periferních kloubů hodnoceného pomocí RTG (viz bod 5.1) a že zlepšuje fyzické funkce.

Axiální spondylartritida

Ankylozující spondylitida (AS)

Přípravek Simponi je indikován k léčbě těžké aktivní ankylozující spondylitidy u dospělých, u nichž nebyla odpověď na konvenční léčbu dostatečná.

Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu (nr-AxSpA)

Přípravek Simponi je indikován k léčbě dospělých s těžkou aktivní axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu s objektivními známkami zánětu indikovanými zvýšenou hladinou C-reaktivního proteinu (CRP) a/nebo prokázanými magnetickou rezonancí (MR), kteří měli nedostatečnou odpověď na nesteroidní antirevmatika (NSAID-nonsteroidal anti-inflammatory drugs) nebo je netolerují.

Ulcerózní kolitida (UC)

Přípravek Simponi je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů, u kterých odpověď na konvenční léčbu, včetně kortikosteroidů a 6-merkaptopurinu (6-MP) nebo azathioprinu (AZA), nebyla dostatečná, nebo kteří tuto léčbu netolerovali nebo byli pro tuto léčbu ze zdravotních důvodů kontraindikováni.

Pediatrická ulcerózní kolitida (pUC)

Přípravek Simponi je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u pediatrických pacientů od 2 let s tělesnou hmotností nejméně 15 kg, u kterých odpověď na konvenční léčbu, včetně kortikosteroidů a 6-merkaptopurinu (6-MP) nebo azathioprinu (AZA), nebyla dostatečná, nebo kteří tuto léčbu netolerovali nebo byli pro tuto léčbu ze zdravotních důvodů kontraindikováni.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit a kontrolovat kvalifikovaný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě revmatoidní artritidy, polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy, psoriatické artritidy, ankylozující spondylitidy, axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu nebo ulcerózní kolitidy. Pacienti léčení přípravkem Simponi musí být vybaveni kartou pacienta.

Dávkování

Revmatoidní artritida

Přípravek Simponi 50 mg podávaný jednou za měsíc, ve stejný den každého měsíce.

Přípravek Simponi by se měl podávat současně s MTX.

Psoriatická artritida, ankylozující spondylitida nebo axiální spondylartritida bez radiologického průkazu

Přípravek Simponi 50 mg podávaný jednou za měsíc, ve stejný den každého měsíce.

U všech výše uvedených indikací dostupná data naznačují, že klinické odpovědi se obvykle dosáhne do 12 až 14 týdnů léčby (po 3-4 dávkách). U pacientů, u kterých nejsou v tomto časovém období patrné žádné známky léčebného přínosu, je nutno pokračování v léčbě přehodnotit.

Pacienti s tělesnou hmotností vyšší než 100 kg

U všech výše uvedených indikací se u pacientů s RA, PsA, AS nebo nr-AxSpA o tělesné hmotnosti převyšující 100 kg, kteří nedosahují přiměřené klinické odpovědi po 3 nebo 4 dávkách, může zvážit zvýšení dávky golimumabu na 100 mg jednou za měsíc, přičemž je nutno brát v úvahu zvýšené riziko

určitých závažných nežádoucích účinků při podávání dávky 100 mg v porovnání s dávkou 50 mg (viz bod 4.8). U pacientů, u kterých nejsou patrné žádné známky léčebného přínosu po aplikaci 3 až 4 dalších, 100mg dávek, je nutno pokračování v léčbě přehodnotit.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Přípravek Simponi 50 mg podávaný jednou měsíčně, ve stejný den každého měsíce, u dětí s tělesnou hmotností nejméně 40 kg. Předplněné pero 45 mg/0,45 ml je určeno pro podání u dětí s tělesnou hmotností menší než 40 kg s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou.

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi se obvykle dosáhne za 12 až 14 týdnů léčby (po 3-4 dávkách). U dětí, které v tomto období nemají prokázaný terapeutický přínos, je nutno pokračování v léčbě zvážit.

Ulcerózní kolitida u dospělých

Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 80 kg

Přípravek Simponi podávaný v počáteční dávce 200 mg, poté 100 mg ve 2. týdnu. Pacienti, kteří dosáhli odpovídající klinické odpovědi, mají dostat 50 mg v 6. týdnu a následně mají být léčeni touto dávkou každé 4 týdny. U pacientů, kteří nedosáhli dostatečné odpovědi, může být prospěšné pokračování s dávkou 100 mg v 6. týdnu a následně každé 4 týdny (viz bod 5.1).

Pacienti s tělesnou hmotností 80 kg nebo více

Přípravek Simponi podávaný v počáteční dávce 200 mg, poté 100 mg ve 2. týdnu, poté dále 100 mg každé 4 týdny (viz bod 5.1).

Během udržovací léčby mohou být dávky kortikosteroidů snižovány v souladu s doporučeními pro klinickou praxi.

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 12–14 týdnů léčby (po 4 dávkách). U pacientů, kteří v průběhu tohoto období nevykazují žádný terapeutický prospěch, je třeba pokračování léčby znovu zvážit.

Pediatrická ulcerózní kolitida (pUC)

Doporučená dávka přípravku Simponi u pacientů od 2 do 17 let s ulcerózní kolitidou je stanovena na základě tělesné hmotnosti (tabulka 1). Přípravek Simponi se podává subkutánní injekcí.

Tabulka 1: dávka přípravku Simponi u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou

Tělesná hmotnost pacienta	Indukční dávka	Udržovací dávka od 6. týdne	Volitelné snížení udržovací dávky*
≥ 80 kg	• 200 mg v 0. týdnu a • 100 mg ve 2. týdnu	• 100 mg každé 4 týdny	Neuplatňuje se
≥ 40 kg až < 80 kg	• 200 mg v 0. týdnu a • 100 mg ve 2. týdnu	• 100 mg každé 4 týdny	• 50 mg každé 4 týdny
≥ 15 kg až < 40 kg	• 100 mg v 0. týdnu a • 50 mg ve 2. týdnu	• 50 mg každé 4 týdny	• 25 mg každé 4 týdny

* U pacientů, kteří budou v 54. týdnu nebo poté v remisi, může lékař zvážit snížení udržovací dávky.

Dávkování a podávání dávky 25 mg golimumabu je uvedeno v bodě 4.2 Souhrnu údajů o přípravku 45 mg/0,45 ml injekční roztok v předplněném peru.

Dávkování a podávání dávky 100 mg golimumabu je uvedeno v bodě 4.2 Souhrnu údajů o přípravku 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi se obvykle dosáhne za 12 až 14 týdnů léčby (po 4 dávkách). U dětí, které v tomto období nemají prokázaný terapeutický přínos, je nutno pokračování v léčbě zvážit.

Vynechaná dávka

Pokud si pacient zapomene podat přípravek Simponi v plánovaný den, vynechaná dávka se má podat hned, jakmile si na ni pacient vzpomene. Pacienty je nutno poučit, aby si nepodali dvojitou dávku jako náhradu za vynechanou dávku.

Následující dávku je nutno podat na základě následujících pokynů:

- pokud se podání opozdí o méně než 2 týdny, pacient si má podat svou vynechanou dávku a setrvat ve svém původním rozvrhu.
- pokud se podání opozdí o více než 2 týdny, pacient si má podat svou vynechanou dávku a má si nastavit nový rozvrh dávkování počínaje datem této injekce.

Zvláštní populace

Starší osoby (≥ 65 let)

U starších osob není nutná žádná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin a jater

Přípravek Simponi nebyl u těchto skupin pacientů hodnocen. Nelze uvést žádná dávkovací doporučení.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Simponi u pacientů mladších 18 let v jiné indikaci, než je pJIA a pUC, nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Použití přípravku Simponi u dětí mladších 2 let s pJIA nebo pUC není relevantní.

Způsob podání

Přípravek Simponi je určen k subkutánnímu podání. Po správném vyškolení v technice subkutánní injekce, si pacienti mohou přípravek aplikovat sami, pokud to jejich lékař uzná za vhodné s tím, že pacienti budou dle potřeby pod lékařským dohledem. Pacienty je nutno poučit, že obsah přípravku Simponi si musí aplikovat celý, podle podrobných pokynů pro použití uvedených v příbalové informaci. Pokud je nutné podání několika injekcí, injekce musí být aplikovány do různých míst na těle. Jedna předplněná injekční stříkačka je určena k jednorázovému použití u jednoho pacienta a po použití se musí ihned zlikvidovat.

Pokyny k použití viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní tuberkulóza (TBC) nebo jiné těžké infekce, například sepse a oportunní infekce (viz bod 4.4).

Středně těžké nebo těžké srdeční selhání (třída III/IV dle NYHA) (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

S cílem zlepšit sledovatelnost biologických léčivých přípravků by měly být přehledně zaznamenány název a číslo šarže podávaného přípravku.

Infekce

Před započítím, v průběhu a po ukončení léčby golimumabem musí být pacienti pečlivě monitorováni na přítomnost infekce, včetně tuberkulózy. Protože eliminace golimumabu může trvat až 5 měsíců, monitorování musí pokračovat po celé toto období. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce nebo sepse, nesmí se další léčba golimumabem podávat (viz bod 4.3).

Golimumab se nesmí podávat pacientům s klinicky významnou aktivní infekcí. Pokud se zvažuje použití golimumabu u pacientů s chronickou infekcí nebo anamnézou rekurentní infekce, musí se postupovat opatrně. Pacienti musí být náležitě poučeni a musí se vyhybat expozici potenciálním rizikovým faktorům infekce.

Pacienti používající blokátory TNF jsou náchylnější k závažným infekcím.

U pacientů používajících golimumab byly hlášeny bakteriální infekce (včetně sepse a pneumonie), infekce mykobakteriální (včetně TBC), invazivní mykotické a oportunní infekce, včetně smrtelných. Některé z těchto závažných infekcí se objevily u pacientů užívajících současně imunosupresivní terapii, která spolu s jejich základním onemocněním mohla zvyšovat jejich náchylnost k infekcím. Pacienti, u kterých se vyvine nová infekce v době, kdy podstupují léčbu golimumabem, musí být pečlivě monitorováni a musí podstoupit kompletní diagnostické vyšetření. Pokud se u pacienta vyvine nová závažná infekce nebo sepse, podávání golimumabu se musí přerušit a musí se zahájit příslušná antimikrobiální nebo antimykotická léčba, dokud se infekce nedostane pod kontrolu.

Přínos a rizika léčby golimumabem je nutno pečlivě zvážit ještě před zahájením léčby golimumabem u pacientů, kteří žili nebo cestovali v oblastech s endemickým výskytem invazivních mykotických infekcí, jako je histoplazmóza, kokcidioidomykóza nebo blastomykóza. Pokud se u rizikových pacientů léčených golimumabem vyvine závažné systémové onemocnění, mělo by padnout podezření na invazivní mykotickou infekci. Stanovení diagnózy a podávání empirické antimykotické léčby u těchto pacientů by mělo být, pokud je to uskutečnitelné, provedeno po konzultaci s lékařem s odbornými znalostmi v péči o pacienty s invazivní mykotickou infekcí.

Tuberkulóza

U pacientů používajících golimumab byly hlášeny případy tuberkulózy. Je třeba poznamenat, že ve většině z těchto hlášení byla tuberkulóza extrapulmonální, projevující se jako lokální nebo diseminované onemocnění.

Před zahájením léčby golimumabem musí být všichni pacienti vyšetřeni na aktivní i inaktivní („latentní“) tuberkulózu. Toto vyšetření musí zahrnovat podrobnou anamnézu s osobní anamnézou tuberkulózy nebo možného dřívějšího kontaktu s tuberkulózou a dřívější a/nebo současné imunosupresivní léčby. U všech pacientů je nutno provést příslušná screeningová vyšetření, tj. tuberkulinový kožní nebo krevní test a RTG hrudníku (mohou platit místní doporučení). Doporučuje se zaznamenávat provádění těchto vyšetření do karty pacienta. Předepisující lékaři se upozorňují na riziko falešné negativity výsledků tuberkulinového kožního testu, zvláště u pacientů se závažným onemocněním nebo u imunosuprimovaných pacientů.

Pokud se diagnostikuje aktivní tuberkulóza, léčba golimumabem nesmí být zahájena (viz bod 4.3).

Při podezření na latentní tuberkulózu musí být konzultován lékař specializovaný na léčbu tuberkulózy. Ve všech níže popsanych situacích je třeba velmi pečlivě zvážit poměr přínosu a rizika terapie golimumabem.

Jestliže je diagnostikována inaktivní („latentní“) tuberkulóza, musí být před zahájením léčby golimumabem započata léčba latentní tuberkulózy antituberkulózní terapií podle místních doporučení.

U pacientů s vícečetnými nebo významnými rizikovými faktory tuberkulózy, kteří mají negativní test na latentní tuberkulózu, je třeba před zahájením léčby golimumabem zvážit antituberkulózní terapii. Použití antituberkulózní terapie je třeba také zvážit před zahájením léčby golimumabem u pacientů s anamnézou latentní nebo aktivní tuberkulózy, u kterých nelze ověřit, zda byl průběh léčby odpovídající.

U pacientů léčených golimumabem během léčby latentní tuberkulózy a po této léčbě se objevily případy aktivní tuberkulózy. Pacienti léčení golimumabem musí být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky aktivní tuberkulózy, a to včetně pacientů s negativním testem na latentní tuberkulózu, pacientů léčených na latentní tuberkulózu či pacientů v minulosti léčených na tuberkulózu.

Všichni pacienti musí být informováni o tom, že mají vyhledat radu lékaře, pokud se v průběhu léčby golimumabem nebo po jejím skončení objeví známky/příznaky svědčící pro tuberkulózu (např. perzistující kašel, chrádnutí/úbytek tělesné hmotnosti, mírná horečka).

Reaktivace viru hepatitidy B

Reaktivace hepatitidy B se objevovala u pacientů, kterým byl podáván inhibitor TNF, včetně golimumabu, kteří jsou chronickými nosiči viru (tj. s pozitivitou povrchového antigenu). Některé případy skončily fatálně.

Pacienti před zahájením léčby golimumabem musí být vyšetřeni na HBV infekci. U pacientů s pozitivním výsledkem testu na HBV infekci se doporučuje konzultace s lékařem se zkušenostmi s léčbou hepatitidy B.

Nosiči HBV, u kterých je léčba golimumabem nezbytná, musí být po celou dobu léčby a po několik měsíců po ukončení terapie pečlivě monitorováni, zda se u nich neobjevují známky a příznaky aktivní infekce HBV. Adekvátní údaje o léčbě pacientů, kteří jsou nosiči HBV a užívají spolu s terapií inhibitory TNF antivirovou léčbu jako prevenci reaktivace HBV, nejsou k dispozici. U pacientů, u kterých dojde k reaktivaci HBV, se musí podávání golimumabu ukončit a musí se zahájit účinná antivirová terapie s vhodnou podpůrnou léčbou.

Malignity a lymfoproliferativní onemocnění

Možná úloha léčby blokátory TNF v rozvoji malignit není známa. Na základě současných znalostí nelze vyloučit možné riziko vzniku lymfomů, leukemie nebo jiných malignit u pacientů léčených inhibitory TNF. Obezřetně je třeba postupovat při zvažování léčby blokátory TNF u pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním v anamnéze nebo při zvažování pokračování léčby u pacientů, u nichž se zhoubné nádorové onemocnění objevilo.

Malignity v pediatrii

Malignity, některé končící úmrtím, byly po uvedení přípravku na trh hlášeny u dětí, dospívajících a mladých dospělých (až do 22 let věku), kteří byli léčení blokátory TNF (začátek léčby $\leq$ 18 let věku). Přibližně polovina případů byly lymfomy. Ostatní případy představovaly různorodé druhy malignit a zahrnovaly vzácné malignity obvykle spojené s imunosupresí. Riziko rozvoje malignit u dětí a dospívajících léčených blokátory TNF nelze vyloučit.

Lymfom a leukemie

V kontrolovaných klinických hodnoceních se všemi látkami blokujícími TNF, včetně golimumabu, bylo pozorováno více případů lymfomu mezi pacienty používajícími anti-TNF léčbu oproti kontrolním pacientům. V průběhu klinických hodnocení fáze IIb a fáze III s přípravkem Simponi u pacientů s RA, PsA a AS byla incidence lymfomu u pacientů léčených golimumabem vyšší, než incidence předpokládaná v běžné populaci. U pacientů léčených golimumabem byly hlášeny případy leukemie. U pacientů s revmatoidní artritidou s dlouhotrvajícím vysoce aktivním zánětlivým onemocněním je riziko vzniku leukemie a lymfomu vyšší, což stanovení rizika komplikuje.

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených jinými látkami blokujícími TNF hlášeny vzácné případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu (HSTCL) (viz bod 4.8). Tento vzácný typ T-buněčného lymfomu má velmi agresivní průběh onemocnění a je obvykle fatální. K většině případů došlo u dospívajících a mladých mužů, přičemž téměř všichni užívali souběžně azathioprin (AZA) nebo 6-merkaptopurin (6-MP) pro léčbu zánětlivého onemocnění střev. Možné riziko kombinace AZA nebo 6-MP s golimumabem je třeba pečlivě zvážit. Riziko rozvoje hepatosplenického T-buněčného lymfomu nelze u pacientů léčených blokátory TNF vyloučit.

Malignity jiné než lymfom

V kontrolovaných částech klinických hodnocení přípravku Simponi fáze IIb a fáze III u pacientů s RA, PsA, AS a UC byla incidence nelymfomových malignit (s výjimkou nemelanomového kožního karcinomu) obdobná ve skupině s golimumabem i v kontrolní skupině.

Dysplazie/karcinom tračníku

Není známo, zda léčba golimumabem ovlivňuje riziko vzniku dysplazie nebo kolorektálního karcinomu. Všichni pacienti s ulcerózní kolitidou, u kterých existuje zvýšené riziko pro vznik dysplazie nebo kolorektálního karcinomu (např. pacienti s dlouhotrvající ulcerózní kolitidou nebo primární sklerotizující cholangitidou), nebo kteří mají dysplazii nebo kolorektální karcinom v anamnéze musí podstupovat pravidelné vyšetření na možný rozvoj dysplazie ještě před zahájením léčby a dále pak v jejím průběhu. Toto vyšetření musí, v souladu s místními požadavky, zahrnovat kolonoskopii a biopsie. U pacientů s nově diagnostikovanou dysplazií, kteří jsou léčeni golimumabem, musí být rizika a přínosy pro jednotlivé pacienty pečlivě zhodnoceny a je nutno zvážit, zda v léčbě pokračovat.

V explorativní klinické studii, hodnotící používání golimumabu u pacientů se závažným perzistujícím astmatem, bylo u pacientů léčených golimumabem hlášeno více malignit než u kontrolních pacientů (viz bod 4.8). Význam tohoto nálezu není znám.

V explorativní klinické studii, hodnotící používání jiného antagonisty-TNF, infliximabu, u pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN), bylo hlášeno více malignit, hlavně plic nebo hlavy a krku, u pacientů léčených infliximabem oproti kontrolním pacientům. Všichni pacienti měli v anamnéze těžké kuřáctví. Mělo by se tedy dbát zvýšené opatrnosti při používání jakéhokoli inhibitoru TNF u pacientů s CHOPN, stejně tak jako u pacientů se zvýšeným rizikem malignity v důsledku těžkého kuřáctví.

Nádorová onemocnění kůže

U pacientů, kteří byli léčeni inhibitory TNF, včetně golimumabu, byl hlášen výskyt melanomu a karcinomu z Merkelových buněk (viz bod 4.8). Doporučuje se pravidelné kožní vyšetření, zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik rakoviny kůže.

Městnavé srdeční selhání (CHF)

Při léčbě blokátory TNF, včetně golimumabu, byly popsány případy zhoršení městnavého srdečního selhání (CHF) a nový vznik CHF. Některé případy měly fatální průběh. V jednom klinickém hodnocení

s jiným inhibítorům TNF bylo pozorováno zhoršení městnavého srdečního selhání a zvýšení mortality v důsledku CHF. Golimumab nebyl hodnocen u pacientů s CHF. Golimumab se musí u pacientů s mírným srdečním selháním (třída I/II dle NYHA) používat opatrně. Pacienti musí být pečlivě monitorováni a u těch, u kterých se rozvinou nové příznaky srdečního selhání nebo u kterých se zhorší stávající příznaky, se musí léčba golimumabem přerušit (viz bod 4.3).

Neurologické příhody

Používání přípravků blokujících TNF, včetně golimumabu, bylo spojeno s případy nového vzniku nebo exacerbace klinických příznaků a/nebo radiografickými nálezy demyelinizačních onemocnění centrálního nervového systému, včetně sklerózy multiplex a periferních demyelinizačních onemocnění. U pacientů s preexistujícími nebo nedávno vzniklými demyelinizačními onemocněními je nutné před zahájením podávání golimumabu pečlivě zvážit přínosy a rizika léčby blokátorem TNF. V případě vzniku těchto onemocnění je třeba zvážit vysazení léčby golimumabem (viz bod 4.8).

Operace

U pacientů, kteří podstoupili chirurgické zákroky, včetně artroplastik, jsou jen omezené zkušenosti s ohledem na bezpečnost golimumabu. Pokud se plánuje chirurgický zákrok, je třeba brát v úvahu dlouhý poločas přípravku. Pacient, u něhož je nutná operace při současném používání golimumabu, musí být pečlivě monitorován na výskyt infekcí a musí být provedena odpovídající opatření.

Imunosuprese

Přípravky blokující TNF, včetně golimumabu, mohou mít vliv na protiinfekční a protinádorovou obranu hostitele, protože TNF je mediátorem zánětu a moduluje buněčnou imunitní odpověď.

Autoimunitní procesy

Relativní deficit TNF- α způsobený léčbou blokátory TNF může vést ke spuštění autoimunitního procesu. Pokud se u pacienta po léčbě golimumabem objeví příznaky svědčící pro syndrom podobný lupusu (lupus-like syndrom) a pokud je pacient pozitivní na protilátky proti dvouvláknové DNA, léčba golimumabem se musí přerušit (viz bod 4.8).

Hematologické reakce

U pacientů, kterým byly podávány blokátory TNF, včetně golimumabu, byla hlášena pancytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytóza, aplastická anémie a trombocytopenie. Všichni pacienti musí být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou péči, jestliže se u nich objeví známky nebo příznaky připomínající krevní dyskrázii (např. perzistující horečka, podlitiny, krvácení, bledost). Přerušeni léčby golimumabem se musí zvážit u pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami.

Současné podávání inhibitorů TNF a anakinry

V klinických hodnoceních byly při současném podávání anakinry a jiného blokátoru TNF - etanerceptu zaznamenány závažné infekce a neutropenie, bez aditivního klinického přínosu. Vzhledem k povaze nežádoucích účinků pozorovaných při této kombinované léčbě mohou mít podobné toxické účinky také kombinace anakinry a jiných látek blokujících TNF. Kombinace golimumabu a anakinry se nedoporučuje.

Současné podávání inhibitorů TNF a abataceptu

V klinických hodnoceních bylo současné podávání inhibitorů TNF a abataceptu spojeno s vyšším rizikem infekcí, včetně závažných infekcí, v porovnání s inhibitory TNF samotnými, bez aditivního klinického přínosu. Kombinace golimumabu a abataceptu se nedoporučuje.

Současné podávání s jinou biologickou léčbou

Informace týkající se současného podávání golimumabu s jinou biologickou léčbou používanou k léčbě stejných stavů jako golimumab jsou nedostatečné. Současné používání golimumabu s těmito biologiky se

nedoporučuje vzhledem k možnosti zvýšeného rizika infekce a dalších potenciálních farmakologických interakcí.

Převedení mezi biologickými DMARDs

V případě převedení léčby z jednoho biologického přípravku na jiný je nutná zvýšená opatrnost a pacienti musí být i nadále monitorováni, jelikož překrývající se biologická aktivita může dále zvyšovat riziko výskytu nežádoucích účinků, včetně infekce.

Vakcinace/terapeutická infekční agens

Pacienti léčení golimumabem mohou být současně očkováni, s výjimkou očkování živými vakcínami (viz body 4.5 a 4.6). U pacientů léčených antagonisty-TNF jsou k dispozici jen omezené údaje týkající se odpovědi na očkování živými vakcínami nebo sekundárního přenosu infekce živými vakcínami. Použití živých vakcín by mohlo způsobit klinické infekce, včetně diseminovaných infekcí.

Další použití terapeutických infekčních agens, jako jsou živé atenuované bakterie (např. instilace BCG do močového měchýře při léčbě rakoviny), by mohlo způsobit klinické infekce, včetně diseminovaných infekcí. Nedoporučuje se podávat terapeutické infekční agens současně s golimumabem.

Alergické reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy závažných systémových reakcí z precitlivělosti (včetně anafylaktické reakce) po podání golimumabu. Některé z těchto reakcí se vyskytly po prvním podání golimumabu. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiné závažné alergické reakce, podávání golimumabu se musí neprodleně přerušit a musí se zahájit příslušná léčba.

Precitlivělost na latex

Krytka jehly na předplněném peru nebo na předplněné injekční stříkačce se vyrábí ze suchého přírodního kaučuku obsahujícího latex a může u jedinců citlivých na latex vyvolávat alergické reakce.

Zvláštní populace

Starší osoby (≥ 65 let)

V klinických hodnoceních fáze III u RA, PsA, AS a UC nebyly u pacientů ve věku 65 let nebo starších, kteří používali golimumab, ve srovnání s mladšími pacienty pozorovány žádné celkové rozdíly v nežádoucích příhodách (AEs), závažných nežádoucích příhodách (SAEs) a závažných infekcích. Při léčbě starších osob je však třeba postupovat opatrně a dbát zvýšené pozornosti s ohledem na výskyt infekcí. Ve studii nr-AxSpA nebyl žádný pacient ve věku 45 let a více.

Porucha funkce ledvin a jater

Nebyla provedena žádná specifická klinická hodnocení golimumabu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. Golimumab se musí u subjektů s poruchou funkce jater používat opatrně (viz bod 4.2).

Pediatric

Vakcinace

Pokud je to možné, doporučuje se, aby před zahájením léčby golimumabem byli pediatričtí pacienti proočkovaní dle platných pokynů pro očkování (viz Vakcinace/terapeutická infekční agens výše).

Pomocné látky se známým účinkem

Sorbitol

Přípravek Simponi obsahuje sorbitol (E 420). U pacientů se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou (viz bod 2).

Polysorbát 80

Přípravek Simponi obsahuje 0,075 mg polysorbátu 80 (E 433) v jedné předplněné injekční stříkačce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce (viz bod 2).

Potenciální chyby medikace

Přípravek Simponi je registrován v silách 50 mg a 100 mg pro subkutánní podání. Je důležité, aby byla podána správná síla, jak je uvedeno v dávkování (viz bod 4.2). Je třeba dbát na podávání správné dávky, aby pacienti nebyli poddávkováni nebo předávkováni.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

Současné podávání s jinou biologickou léčbou

Kombinace golimumabu s jinou biologickou léčbou používanou k léčbě stejných stavů jako golimumab, včetně anakinry a abataceptu, se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Živé vakcíny/terapeutická infekční agens

Živé vakcíny by se neměly podávat souběžně s golimumabem (viz body 4.4 a 4.6).

Terapeutická infekční agens se nesmí podávat souběžně s golimumabem (viz bod 4.4).

Methotrexát

Ačkoliv současné užívání MTX vede u pacientů s RA, PsA nebo AS k vyšším minimálním koncentracím golimumabu v ustáleném stavu, údaje nesvědčí pro potřebu úpravy dávky ani u golimumabu, ani u MTX (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí používat vhodnou antikoncepční metodu, aby se zabránilo otěhotnění, a v jejím používání mají pokračovat ještě nejméně 6 měsíců po poslední injekci golimumabu.

Těhotenství

Existuje středně velký soubor (přibližně 400) prospektivně shromážděných údajů z těhotenství vystavených golimumabu, vedoucích k porodu živého dítěte se známými výsledky, včetně 220 těhotenství vystavených golimumabu během prvního trimestru. V populační studii ze severní Evropy zahrnující 131 těhotenství (a 134 novorozenců) se vyskytlo 6/134 (4,5 %) příhod závažných vrozených anomálií po *in utero* expozici přípravku Simponi ve srovnání s 599/10 823 (5,5 %) příhodami po nebiologické systémové terapii v porovnání se 4,6 % v běžné populaci studie. Poměry pravděpodobností (OR – *odds ratios*), upravené na rušivé faktory, byly 0,79 (95% interval spolehlivosti - CI 0,35 - 1,81) pro přípravek Simponi vs. nebiologická systémová terapie a 0,95 (95% interval spolehlivosti - CI 0,42 - 2,16) pro přípravek Simponi vs. běžná populace, v uvedeném pořadí.

Vzhledem k jeho inhibici TNF může podávání golimumabu v průběhu těhotenství ovlivnit normální imunitní odpovědi u novorozenceho dítěte. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Dostupné klinické zkušenosti jsou omezené. Golimumab má být používán během těhotenství pouze v případě nutné potřeby.

Golimumab prochází placentou. Po léčbě monoklonální protilátkou blokující TNF v době těhotenství jsou po dobu 6 měsíců zachycovány protilátky v séru novorozence narozeného léčené matce. Tito novorozenci následně mohou vykazovat zvýšené riziko infekcí.

Podávání živých vakcín novorozencům vystavených golimumabu v děloze se nedoporučuje po dobu 6 měsíců po podání poslední injekce matce během jejího těhotenství (viz. body 4.4 a 4.5).

Kojení

Není známo, zda se golimumab vylučuje do mateřského mléka, ani zda se po požití systémově vstřebává. U golimumabu se prokázalo, že u opic přestupuje do mateřského mléka, a protože lidské imunoglobuliny se do mléka vylučují, ženy v průběhu léčby golimumabem a po alespoň 6 měsíců po jejím ukončení nesmí kojit.

Fertilita

S golimumabem nebyly prováděny studie fertility na zvířatech. Studie fertility u myši, ve kterých se používala analogní protilátka, která selektivně inhibuje funkční aktivitu myšího TNF- α , neprokázala významné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Simponi má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání přípravku Simponi se nicméně mohou objevit závratě (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v kontrolovaném období pivotalních klinických hodnocení u pacientů s RA, PsA, AS, nr-AxSpA a UC byla infekce horních cest dýchacích, která se vyskytla u 12,6 % pacientů léčených golimumabem ve srovnání s 11,0 % u kontrolních pacientů. Nejzávažnější nežádoucí účinky, které byly hlášeny při léčbě golimumabem, byly závažné infekce (včetně sepse, pneumonie, tuberkulózy, invazivních mykotických a oportunních infekcí), demyelinizační poruchy, reaktivace HBV, městnavé srdeční selhání, autoimunní procesy (lupus-like syndrom), hematologické reakce, závažná systémová hypersensitivita (zahrnující anafylaktickou reakci), vaskulitida, lymfom a leukemie (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických hodnoceních a hlášené z celosvětových sledování po uvedení golimumabu na trh jsou uvedené v tabulce 2. V rámci stanovených tříd orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny pod příslušnou skupinou četností a pomocí následující konvence: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2
Seznam nežádoucích účinků

Infekce a infestace	
Velmi časté:	Infekce horních cest dýchacích (nasofaryngitida, faryngitida, laryngitida a rinitida)
Časté:	Bakteriální infekce (jako je celulitida), infekce dolních cest dýchacích (jako je pneumonie), virové infekce (jako je chřipka a herpes), bronchitida, sinusitida, superficiální mykotická infekce, absces

	Méně časté: Sepse včetně septického šoku, pyelonefritida Vzácné: Tuberkulóza, oportunní infekce (jako jsou invazivní mykotické infekce [histoplazmóza, kokcidiodomykóza, pneumocystóza], bakteriální, atypická mykobakteriální a protozoární infekce), reaktivace hepatitidy B, bakteriální artritida, infekční burzitida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené	Méně časté: Neoplazmata (jako je nádorové onemocnění kůže, skvamocelulární karcinom a melanocytární névus) Vzácné: Lymfom, leukemie, melanom, karcinom z Merkelových buněk Není známo: Hepatosplenický T-buněčný lymfom*, Kaposiho sarkom
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté: Leukopenie (včetně neutropenie), anemie Méně časté: Trombocytopenie, pancytopenie Vzácné: Aplastická anemie, agranulocytóza
Poruchy imunitního systému	Časté: Alergické reakce (bronchospasmus, hypersenzitivita, kopřivka), pozitivní autoprotilátky Vzácné: Závažné systémové reakce z přecitlivělosti (včetně anafylaktické reakce), vaskulitida (systémová), sarkoidóza
Endokrinní poruchy	Méně časté: Porucha štítné žlázy (jako je hypotyreóza, hypertyreóza a struma)
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté: Zvýšení glykemie, zvýšení lipidů
Psychiatrické poruchy	Časté: Deprese, insomnie
Poruchy nervového systému	Časté: Závrať, bolest hlavy, parestezie Méně časté: Poruchy rovnováhy Vzácné: Demyelinizační onemocnění (centrální a periferní), poruchy chuti
Poruchy oka	Méně časté: Poruchy zraku (jako je rozostřené vidění a snížení zrakové ostrosti), konjunktivitida, alergie oka (jako je svědění a podráždění)
Srdeční poruchy	Méně časté: Arytmie, ischemická choroba srdeční Vzácné: Městnavé srdeční selhání (nově vzniklé nebo zhoršující se)
Cévní poruchy	Časté: Hypertenze Méně časté: Trombóza (jako je hluboká venózní a aortální), návaly/zrudnutí Vzácné: Raynaudův syndrom

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté: Astma a příbuzné symptomy (jako jsou pískoty a bronchiální hyperaktivita) Méně časté: Intersticiální plicní onemocnění
Gastrointestinální poruchy	Časté: Dyspepsie, gastrointestinální a abdominální bolest, nauzea, gastrointestinální zánětlivé poruchy (jako je gastritida a kolitida), stomatitida Méně časté: Obstipace, gastroezofageální reflux
Poruchy jater a žlučových cest	Časté: Zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy Méně časté: Cholelitiáza, porucha jater
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté: Svědění, vyrážka, alopecie, dermatitida Méně časté: Kožní bulózní reakce, psoriáza (nově vzniklá nebo zhoršení preexistující psoriázy, palmární/plantární a pustulózní), kopřivka Vzácné: Lichenoidní reakce, exfoliace kůže, vaskulitida (kožní) Není známo: Zhoršení příznaků dermatomyozitidy
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Vzácné: Lupus-like syndrom
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné: Poruchy močového měchýře, poruchy ledvin
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté: Poruchy prsu, menstruační poruchy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté: Horečka, astenie, reakce v místě vpichu injekce (jako je erytém, kopřivka, zatvrdnutí, bolest, podlitina, svědění, podráždění a parestezie v místě vpichu injekce), hrudní diskomfort Vzácné: Porucha hojení
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté: Fraktury kostí

* Pozorováno u jiných látek blokujících TNF.

V celém tomto bodě je pro všechna použití golimumabu medián trvání následného pozorování (přibližně 4 roky) uváděn obecně. Tam, kde je použití golimumabu popsáno pomocí dávky, je medián trvání následného pozorování proměnlivý (přibližně 2 roky u 50mg dávky, přibližně 3 roky u 100mg dávky), protože pacienti mohli přecházet z jedné dávky na druhou.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení byla infekce horních cest dýchacích, která se vyskytla u 12,6 % pacientů léčených golimumabem (incidence na

100 subjektoroků: 60,8; 95% interval spolehlivosti: 55,0; 67,1), ve srovnání s 11,0 % u kontrolních pacientů (incidence na 100 subjektoroků: 54,5; 95% interval spolehlivosti: 46,1; 64,0). V kontrolovaných i nekontrolovaných částech klinických hodnocení s mediánem následného sledování přibližně 4 roky byla incidence infekcí horních cest dýchacích na 100 subjektoroků 34,9 příhody; 95% interval spolehlivosti – CI: 33,8; 36,0 u golimumabem léčených pacientů.

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení byly pozorovány infekce u 23,0 % pacientů léčených golimumabem (incidence na 100 subjektoroků: 132,0; 95% interval spolehlivosti: 123,3; 141,1), oproti 20,2 % u kontrolních pacientů (incidence na 100 subjektoroků: 122,3; 95% interval spolehlivosti: 109,5; 136,2). V kontrolovaných i nekontrolovaných částech klinických hodnocení s mediánem následného sledování přibližně 4 roky byla incidence na 100 subjektoroků 81,1 příhody; 95% interval spolehlivosti: 79,5; 82,8 u pacientů léčených golimumabem.

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení RA, PsA, AS a nr-AxSpA byly pozorovány závažné infekce u 1,2 % pacientů léčených golimumabem a u 1,2 % pacientů užívajících kontrolní léčbu. Incidence závažných infekcí na 100 subjektoroků byla u následného sledování v kontrolovaném období klinických hodnocení RA, PsA, AS a nr-AxSpA 7,3; 95% interval spolehlivosti: 4,6; 11,1 u pacientů ze skupiny léčené golimumabem 100 mg, 2,9; 95% interval spolehlivosti: 1,2; 6,0 u pacientů ze skupiny léčené golimumabem 50 mg a 3,6; 95% interval spolehlivosti: 1,5; 7,0 u skupiny s placebem.

V kontrolovaném období klinických hodnocení indukce golimumabem u pacientů s UC byly pozorovány závažné infekce u 0,8 % pacientů léčených golimumabem oproti 1,5 % pacientů užívajících kontrolní léčbu. Závažné infekce pozorované u pacientů léčených golimumabem zahrnovaly tuberkulózu, bakteriální infekce zahrnující sepsi a pneumonii, invazivní mykotické infekce a jiné oportunní infekce. Některé z těchto infekcí byly fatální. V kontrolovaných a nekontrolovaných částech pivotních klinických hodnocení s mediánem následného sledování až 3 roky byl pozorován větší výskyt závažných infekcí, včetně oportunních infekcí a tuberkulózy u pacientů léčených golimumabem 100 mg, v porovnání s pacienty léčenými golimumabem 50 mg. Incidence všech závažných infekcí na 100 subjektoroků byla 4,1; 95% interval spolehlivosti: 3,6; 4,5 u pacientů léčených golimumabem 100 mg a 2,5; 95% interval spolehlivosti: 2,0; 3,1 u pacientů léčených golimumabem 50 mg.

Malignity

Lymfom

Incidence lymfomu u pacientů léčených golimumabem byla v průběhu pivotních klinických hodnocení vyšší, než se očekává v běžné populaci. V kontrolovaných a nekontrolovaných částech těchto klinických hodnocení při mediánu sledování až 3 roky byl pozorován větší výskyt lymfomu u pacientů léčených golimumabem 100 mg v porovnání s pacienty léčenými golimumabem 50 mg. Lymfom byl diagnostikován u 11 subjektů (1 ze skupin léčených golimumabem 50 mg a 10 ze skupin léčených golimumabem 100 mg), s incidencí (95% interval spolehlivosti) na 100 subjektoroků následného sledování 0,03 (0,00; 0,15) pro golimumab 50 mg a 0,13 (0,06; 0,24) příhody pro golimumab 100 mg a 0,00 (0,00; 0,57) pro placebo. Většina lymfomů se vyskytla v klinickém hodnocení GO-AFTER, do kterého byli zařazeni pacienti již v minulosti léčení antagonisty-TNF a delší dobou trvání choroby, jejichž onemocnění bylo více refrakterní (viz bod 4.4).

Malignity jiné než lymfom

V kontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení a v období přibližně 4 let následného sledování byla incidence nelymfomových malignit (s výjimkou nemelanomové rakoviny kůže) ve skupinách s golimumabem a skupinách kontrolních obdobná. V průběhu přibližně 4 let následného sledování byla incidence nelymfomových malignit (s výjimkou nemelanomové rakoviny kůže) podobná jako u běžné populace.

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s mediánem následného sledování až 3 roky byla nemelanomová rakovina kůže diagnostikována u 5 subjektů léčených placebem, 10 subjektů léčených golimumabem 50 mg a 31 subjektů léčených golimumabem 100 mg, s incidencí (95% interval spolehlivosti) na 100 subjektoroků následného sledování 0,36 (0,26; 0,49) pro kombinovaný golimumab a 0,87 (0,28; 2,04) pro placebo.

V kontrolovaném a nekontrolovaném období pivotních klinických hodnocení s mediánem následného sledování až 3 roky byly malignity s výjimkou melanomu, nemelanomové rakoviny kůže a lymfomu diagnostikovány u 5 subjektů léčených placebem, 21 subjektů léčených golimumabem 50 mg a 34 subjektů léčených golimumabem 100 mg, s incidencí (95% interval spolehlivosti) na 100 subjektoroků následného sledování 0,48 (0,36; 0,62) pro kombinovaný golimumab a 0,87 (0,28; 2,04) pro placebo (viz bod 4.4).

Případy hlášené v klinických hodnoceních u astmatu

V jednom explorativním klinickém hodnocení se pacientům s těžkým perzistujícím astmatem v týdnu 0 podávala subkutánně nasycovací dávka golimumabu (150% přiřazené léčebné dávky), následovaná golimumabem v dávce 200 mg, 100 mg nebo 50 mg každé 4 týdny subkutánně až do 52. týdne. Ve sloučených skupinách léčených golimumabem ($n = 230$) bylo hlášeno 8 malignit a v placebové skupině ($n = 79$) žádná. Lymfom byl hlášen u 1 pacienta, nemelanomová rakovina kůže u 2 pacientů a další malignity u 5 pacientů. Nebylo pozorováno žádné specifické sdružení některého typu malignity.

V průběhu placebem kontrolovaných částí klinického hodnocení byla incidence (95% interval spolehlivosti) všech malignit na 100 subjektoroků ve skupině s golimumabem 3,19 (1,38; 6,28). V tomto klinickém hodnocení byla incidence (95% interval spolehlivosti) lymfomu na 100 subjektoroků následného sledování u subjektů léčených golimumabem 0,40 (0,01; 2,20), u nemelanomové rakoviny kůže to bylo 0,79 (0,10; 2,86) a u jiných malignit 1,99 (0,64; 4,63). U subjektů s placebem byla incidence (95% interval spolehlivosti) těchto malignit na 100 subjektoroků následného sledování 0,00 (0,00; 2,94). Význam tohoto nálezu není znám.

Neurologické příhody

V kontrolovaných i nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s průměrnou dobou trvání následného sledování až 3 roky byl u pacientů léčených 100 mg golimumabu pozorován vyšší výskyt demyelinizace oproti pacientům léčeným 50 mg golimumabu (viz bod 4.4).

Zvýšení jaterních enzymů

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení u RA a PsA se objevovala mírná zvýšení ALT (> 1 a < 3 x horní hranice normy (HHN)), a to u obdobné části pacientů léčených golimumabem a kontrolní skupiny pacientů v klinických hodnoceních s RA a PsA (22,1 % až 27,4 % pacientů); v klinických hodnoceních s AS a nr-AxSpA docházelo k mírnému zvýšení ALT více u pacientů léčených golimumabem (26,9 %) než u kontrolní skupiny pacientů (10,6 %). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s RA a PsA s průměrnou dobou následného sledování přibližně 5 let byla incidence mírných zvýšení ALT v klinických hodnoceních s RA a PsA obdobná u pacientů léčených golimumabem a kontrolní skupiny pacientů. V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení indukce golimumabem u UC došlo k mírnému zvýšení ALT (> 1 a < 3 x HHN) s podobným poměrem u pacientů léčených golimumabem (8,0 %) a u kontrolních pacientů (6,9 %). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních hodnocení pacientů s UC a mediánem následného sledování přibližně 2 roky byl podíl pacientů s mírným zvýšením ALT 24,7 % u pacientů používajících golimumab během udržovací části studie UC.

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení s RA a AS byla zvýšení ALT ≥ 5 x HHN méně častá a byla zaznamenávána častěji u pacientů léčených golimumabem (0,4 % až 0,9 %) než u kontrolní

skupiny pacientů (0,0 %). Tato tendence nebyla pozorována v populaci s PsA. V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s RA, PsA a AS s průměrnou dobou následného sledování přibližně 5 let byla incidence zvýšení ALT $\geq 5 \times$ HHN obdobná u pacientů léčených golimumabem i kontrolní skupiny pacientů. Tato zvýšení byla vesměs asymptomatická a hladiny se snižovaly nebo upravily při pokračování léčby golimumabem nebo jejím přerušení či úpravě souběžně podávaných léčivých přípravků. V kontrolovaném a nekontrolovaném období studie nr-AxSpA (až 1 rok) nebyly hlášeny žádné případy. V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení indukce golimumabem u UC došlo ke zvýšení ALT $\geq 5 \times$ HHN s podobným poměrem u pacientů léčených golimumabem (0,3 %) a u pacientů léčených placebem (1,0 %). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních hodnocení pacientů s UC a mediánem následného sledování přibližně 2 roky byl podíl pacientů se zvýšením ALT $\geq 5 \times$ HHN u pacientů používajících golimumab 0,8 % během udržovací části studie UC.

V rámci pivotních klinických hodnocení u RA, PsA, AS a nr-AxSpA se u jednoho pacienta v klinickém hodnocení u RA s preexistujícími abnormalitami jaterních testů, léčený dalšími léčivými přípravky s možnými obdobnými účinky, který byl léčen golimumabem, rozvinula neinfekční fatální hepatitida se žloutenkou. Role golimumabu jako přispívajícího nebo zhoršujícího faktoru nemůže být vyloučena.

Reakce v místě vpichu injekce

V kontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení došlo u 5,4 % pacientů léčených golimumabem k reakcím v místě vpichu injekce, oproti 2,0 % u kontrolní skupiny pacientů. Přítomnost protilátek proti golimumabu může zvyšovat riziko reakcí v místě vpichu injekce. Většina reakcí v místě vpichu injekce byla mírného až středního stupně a nejčastějším projevem byl erytém v místě vpichu injekce. Reakce v místě vpichu injekce všeobecně nevyžadovaly nutnost vysazení léčivého přípravku.

V kontrolovaném klinickém hodnocení fáze IIb a/nebo III u RA, PsA, AS, nr-AxSpA, těžkého perzistujícího astmatu a klinickém hodnocení fáze II/III u UC se u žádného pacienta léčeného golimumabem neobjevily anafylaktické reakce.

Autoimunitní protilátky

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení se v období 1 roku následného sledování nově objevila pozitivita ANA (v titrech 1:160 nebo více) u 3,5 % pacientů léčených golimumabem a u 2,3% kontrolní skupiny pacientů. Frekvence anti-dsDNA protilátek v období 1 roku následného sledování byla u pacientů, kteří byli na počátku anti-dsDNA negativní, 1,1 %.

Pediatrická populace

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Bezpečnost golimumabu byla hodnocena ve studii fáze III u 173 pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věku od 2 do 17 let. Průměrná doba následného pozorování byla přibližně 2 roky. V této studii byly typ a četnost hlášených nežádoucích příhod obecně podobné typům a četnostem nežádoucích příhod ze studií RA u dospělých.

Ulcerózní kolitida

Bezpečnost golimumabu byla hodnocena ve studii fáze III u 69 pacientů ve věku od 4 do 17 let se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou. V této studii byly pozorované nežádoucí účinky konzistentní se stanoveným bezpečnostním profilem golimumabu u dospělých pacientů s UC.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

V jednom klinickém hodnocení byly bez toxicity limitující dávku podávány intravenózně jednorázové dávky až 10 mg/kg. V případě předávkování se doporučuje pacienta monitorovat a sledovat, zda se neobjevují jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích účinků a neprodleně podat vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α),
ATC kód: L04AB06

Mechanismus účinku

Golimumab je lidská monoklonální protilátka, která vytváří vysoce afinitní, stabilní komplexy se solubilními i transmembránovými bioaktivními formami lidského TNF- α , čímž brání vazbě TNF- α na jeho receptory.

Farmakodynamické účinky

Bylo prokázáno, že vazba lidského TNF golimumabem, neutralizuje TNF- α -indukovanou expresi adhezních molekul- E-selektinu, adhezních molekul cévních buněk VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*) a mezibuněčných adhezních molekul ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*) na buněčném povrchu lidských endoteliálních buněk. *In vitro* golimumab také potlačoval TNF-indukovanou sekreci interleukinu (IL)-6, IL-8 a faktoru stimulujícího kolonie granulocytů-makrofágů (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*, GM-CSF) lidskými endoteliálními buňkami.

Oproti placebo bylo pozorováno snížení hladin C-reaktivního proteinu (CRP) a léčba přípravkem Simponi vedla ve srovnání s kontrolní léčbou k významnému snížení sérových hladin IL-6, ICAM-1, MMP-3 (matrix-metaloproteinázy) a VEGF -vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (*vascular endothelial growth factor*) oproti výchozím hodnotám. Navíc došlo ke snížení hladin TNF- α u pacientů s RA a AS a snížily se i hladiny IL-8 u pacientů s PsA. Tyto změny byly pozorovány při prvním hodnocení (4. týden) po iniciační aplikaci přípravku Simponi a obecně přetrvávaly až do 24. týdne.

Klinická účinnost

Revmatoidní artritida u dospělých

Účinnost přípravku Simponi byla prokázána ve třech multicentrických, randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických hodnoceních u více než 1500 pacientů ve věku ≥ 18 let, se středně těžkou až těžkou aktivní RA diagnostikovanou podle kritérií Americké revmatologické společnosti (American College of Rheumatology, ACR), která před skríníngem trvala

alespoň po dobu 3 měsíců. Pacienti měli minimálně 4 oteklé a 4 citlivé klouby. Přípravek Simponi nebo placebo se podávaly subkutánně každé 4 týdny.

Klinické hodnocení GO-FORWARD hodnotilo 444 pacientů, kteří trpěli aktivní RA navzdory stabilní dávce MTX alespoň 15 mg/týden a nebyli dříve léčeni inhibitory TNF. Pacienti byli randomizováni do skupin placebo + MTX, přípravku Simponi 50 mg + MTX, přípravku Simponi 100 mg + MTX nebo přípravku Simponi 100 mg + placebo. Pacienti, kteří dostávali placebo + MTX byli po 24. týdnu převedeni na přípravek Simponi 50 mg + MTX. V 52. týdnu vstoupili pacienti do otevřeného dlouhodobého prodloužení léčby.

Klinické hodnocení GO-AFTER posuzovalo 445 pacientů, kteří byli dříve léčeni jedním nebo více blokátory TNF, adalimumabem, etanerceptem nebo infliximabem. Pacienti byli randomizováni do skupiny s placebem, přípravkem Simponi 50 mg nebo přípravkem Simponi 100 mg. Pacientům bylo dovoleno během klinického hodnocení pokračovat v souběžné léčbě nemoc modifikujícími antirevmatickými léčivy, a to MTX, sulfasalazinem (SSZ), a/nebo hydroxychlorochinem (HCQ). Za důvod přerušeni předchozí anti-TNF léčby byla uváděna nedostatečná účinnost (58 %), nesnášenlivost (13 %), a/nebo jiné důvody než bezpečnost či účinnost (29 %, většinou finanční důvody).

Do klinického hodnocení GE-BEFORE bylo zařazeno 637 pacientů s aktivní revmatoidní artritidou, kteří dosud nebyli léčeni MTX a také nebyli v minulosti léčeni antagonistou-TNF. Pacienti byli randomizováni k léčbě placebem + MTX, přípravkem Simponi 50 mg + MTX, přípravkem Simponi 100 mg + MTX nebo přípravkem Simponi 100 mg + placebem. V 52. týdnu vstoupili pacienti do otevřené dlouhodobé prodloužené fáze, ve které pacienti léčení placebem + MTX, kteří měli alespoň 1 bolestivý nebo oteklý kloub, byli převedeni na přípravek Simponi 50 mg + MTX.

(Ko)primárním cílovým parametrem klinického hodnocení GO-FORWARD bylo procento pacientů dosahujících ve 14. týdnu odpovědi ACR 20 a zlepšení v dotazníku na hodnocení zdraví (Health Assessment Questionnaire, HAQ) ve 24. týdnu. V klinickém hodnocení GO-AFTER bylo primárním cílovým parametrem procento pacientů, kteří ve 14. týdnu dosáhli odpovědi ACR 20. V klinickém hodnocení GO-BEFORE byly koprímárními cílovými faktory procento pacientů, kteří dosáhli v 24. týdnu odpovědi ACR 50 a změna modifikovaného van der Heijde-Sharpova (vdH-S) skóre v 52. týdnu. Spolu s primárním cílovým parametrem/primárními cílovými parametry se prováděla další hodnocení vlivu léčby přípravkem Simponi na známky a příznaky artritidy, na rentgenologickou odpověď, na fyzické funkce a se zdravím související kvalitu života.

Obecně vzato, mezi dávkovacími režimy přípravku Simponi 50 mg a 100 mg se souběžně podávaným MTX nebyly do 104. týdne ve studiích GO-FORWARD a GO-BEFORE a do 24. týdne ve studii GO-AFTER pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v parametrech účinnosti. V každé ze studií RA mohli být pacienti podle designu studie v dlouhodobém prodloužení léčby podle rozhodnutí lékaře provádějícího studii převedeni mezi dávkami 50 a 100 mg přípravku Simponi.

Známky a příznaky

Klíčové výsledky ACR pro dávku přípravku Simponi 50 mg ve 14., 24. a 52. týdnu klinického hodnocení GO-FORWARD, GO-AFTER a GO-BEFORE jsou zobrazeny v tabulce 3 a popsány níže. Odpovědi byly zaznamenány při prvním hodnocení (4. týden) po iniciálním podání přípravku Simponi.

V klinickém hodnocení GO-FORWARD bylo mezi 89 pacienty, kteří byli randomizováni k léčbě přípravkem Simponi 50 mg + MTX, ve 104. týdnu 48 pacientů stále na této léčbě. Z nich pak 40 pacientů mělo ve 104. týdnu odpověď ACR 20, 33 pacientů ACR 50 a 24 pacientů ACR 70. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem pozorovány podobné míry odpovědi ACR 20/50/70.

V klinickém hodnocení GO-AFTER bylo procento pacientů dosahujících odpovědi ACR 20 vyšší mezi pacienty používajícími přípravek Simponi než mezi pacienty používajícími placebo, bez ohledu na udávaný důvod přerušení podávání jedné nebo více předchozích anti-TNF terapií.

Tabulka 3
Klíčové výsledky účinnosti z kontrolovaných částí klinických hodnocení GO-FORWARD, GO-AFTER a GO-BEFORE

	GO-FORWARD Aktivní RA navzdory MTX		GO-AFTER Aktivní RA, dříve léčená jednou nebo více látkami blokujícími TNF		GO-BEFORE Aktivní RA, pacienti dosud neléčení 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
Respondéři, % pacientů						
ACR 20						
14. týden	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
24. týden	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
52. týden	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
14. týden	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
24. týden	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
52. týden	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
14. týden	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
24. týden	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
52. týden	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n vyjadřuje randomizované pacienty, skutečný počet pacientů hodnotitelných pro každý z cílových parametrů se může v časových bodech lišit.

* p ≤ 0,001

NA: Neuplatňuje se

V klinickém hodnocení GO-BEFORE primární analýza u pacientů se středně těžkou až těžkou revmatoidní artritidou (kombinované skupiny s přípravkem Simponi 50 a 100 mg + MTX oproti MTX v monoterapii pro ACR50) nebyla v 24. týdnů významná (p = 0,053). U celkové populace pacientů v 52. týdnů procento pacientů ve skupině s přípravkem Simponi 50 mg + MTX, kteří dosáhli odpovědi ACR, bylo obecně vyšší, avšak nebylo významně odlišné při porovnání se skupinou léčenou monoterapií MTX (viz tabulka 3). Další analýzy byly provedeny v podskupinách reprezentativních pro určenou populaci pacientů s těžkou aktivní a progredující RA. V určené populaci byl pozorován obecně větší efekt léčby přípravkem Simponi 50 mg + MTX než monoterapie MTX.

V klinických hodnoceních GO-FORWARD a GO-AFTER byly klinicky významné a statisticky signifikantní odpovědi hodnocené dle stupnice aktivity onemocnění (Disease Activity Scale (DAS) 28)

pozorovány v obou předem určených časových bodech, ve 14. týdnu a ve 24. týdnu ($p \leq 0,001$). Mezi pacienty, kteří zůstali na léčbě přípravkem Simponi, ke kterým byli na začátku studie randomizováni, byly DAS28 odpovědi zachovány až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem míry odpovědi DAS28 podobné.

V klinickém hodnocení GO-BEFORE byla sledována velká klinická odpověď, definovaná jako udržení odpovědi ACR 70 po dobu 6 měsíců. V 52. týdnu dosáhlo velké klinické odpovědi 15 % pacientů ve skupině léčené přípravkem Simponi 50 mg + MTX, ve srovnání se 7 % pacientů ze skupiny, které se podávalo placebo + MTX ($p = 0,018$). Ze 159 pacientů randomizovaných k léčbě přípravkem Simponi 50 mg + MTX, bylo ve 104. týdnu na této léčbě ještě 96 osob. Z nich mělo ve 104. týdnu 85 nemocných odpověď ACR 20, 66 pacientů odpověď ACR 50 a 53 pacientů mělo odpověď ACR 70. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem pozorovány podobné míry odpovědi ACR 20/50/70.

Rentgenologická odpověď

V klinickém hodnocení GO-BEFORE byla k vyhodnocení stupně strukturálního poškození použita změna výchozího vdH-S skóre, což je složené skóre, které rentgenologicky měří počet a velikost kloubních erozí a stupeň zúžení kloubní šterbiny na ruce/zápěstích a nohách. Klíčové výsledky v 52. týdnu u pacientů léčených přípravkem Simponi 50 mg jsou uvedeny v tabulce 4.

Počet pacientů bez nových erozí nebo se změnou oproti výchozí hodnotě celkového vdH-S skóre ≤ 0 byl významně vyšší v léčebné skupině s přípravkem Simponi než v kontrolní skupině ($p = 0,003$). Rentgenologické účinky pozorované v 52. týdnu se udržely až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem radiologické účinky podobné.

Tabulka 4
Průměrné (SD) rentgenologické změny celkového vdH-S skóre v 52. týdnu oproti výchozí hodnotě v celkové populaci pacientů v klinickém hodnocení GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Celkové skóre		
Výchozí hodnota	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Změna oproti výchozí hodnotě	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Skóre erozí		
Výchozí hodnota	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Změna oproti výchozí hodnotě	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Skóre JSN		
Výchozí hodnota	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Změna oproti výchozí hodnotě	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n = počet randomizovaných pacientů

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Fyzické funkce a kvalita života související se zdravím

V klinických hodnoceních GO-FORWARD a GO-AFTER se fyzické funkce a invalidita posuzovaly jako zvláštní cílový parametr pomocí indexu invalidity z dotazníku HAQ DI. V těchto klinických hodnoceních se při kontrole ve 24. týdnu ve srovnání s kontrolní skupinou prokázalo u přípravku Simponi klinicky významné a statisticky signifikantní zlepšení v dotazníku HAQ DI oproti výchozímu stavu. Mezi pacienty, kteří zůstali na léčbě přípravkem Simponi, ke kterým byli na začátku studie randomizováni, bylo

zlepšení v dotazníku HAQ DI zachováno až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi bylo mezi 104. a 256. týdnem zlepšení v HAQ DI podobné.

V klinickém hodnocení GO-FORWARD bylo u pacientů léčených přípravkem Simponi prokázáno oproti placebo ve 24. týdnu klinicky významné a statisticky signifikantní zlepšení v kvalitě života související se zdravím, měřené pomocí skóre fyzikální složky dotazníku SF-36. Mezi pacienty, kteří zůstali na léčbě přípravkem Simponi, ke které byli na začátku studie randomizováni, bylo zlepšení fyzikální složky SF-36 zachováno až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi bylo mezi 104. a 256. týdnem zlepšení fyzické složky dle SF-36 podobné. V klinických hodnoceních GO-FORWARD a GO-AFTER bylo pozorováno statisticky signifikantní zlepšení únavy měřené pomocí stupnice funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění únavy (functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale, FACIT-F).

Psoriatická artritida u dospělých

Bezpečnost a účinnost přípravku Simponi byla posuzována v multicentrickém, randomizovaném, dvojité zaslepeném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení (GO-REVEAL) u 405 dospělých pacientů s aktivní PsA (≥ 3 oteklé klouby a ≥ 3 citlivé klouby) navzdory léčbě nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID) nebo DMARD. Pacienti v tomto klinickém hodnocení měli PsA diagnostikovanou již alespoň 6 měsíců a měli minimálně mírné psoriatické onemocnění. Zařazeni byli pacienti se všemi podtypy psoriatické artritidy, včetně polyartikulární artritidy bez revmatoidních uzlíků (43 %), asymetrické periferní artritidy (30 %), artritidy distálních interfalangeálních (DIP) kloubů (15 %), spondylitidy s periferní artritidou (11 %) a mutilující artritidy (1 %). Předchozí léčba inhibitory TNF nebyla povolena. Přípravek Simponi nebo placebo se podávaly subkutánně každé 4 týdny. Pacienti byli náhodně přiřazováni do skupiny s placebem, přípravkem Simponi 50 mg nebo Simponi 100 mg. Pacienti používající placebo byli po 24. týdnu převedeni na přípravek Simponi 50 mg. V 52. týdnu pacienti vstoupili do otevřeného dlouhodobého prodloužení klinického hodnocení. Přibližně čtyřicet osm procent pacientů pokračovalo ve stabilní dávce methotrexátu (≤ 25 mg/týden). Ko-primárními cílovými parametry bylo procento pacientů dosahujících ve 14. týdnu odpovědi ACR 20 a změna celkového skóre vdH-S modifikovaného pro PsA oproti výchozímu stavu ve 24. týdnu.

Obecně vzato, nebyly do 104. týdne pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v parametrech účinnosti mezi dávkovacími režimy s přípravkem Simponi 50 mg a 100 mg. Podle designu studie mohli být pacienti v dlouhodobém prodloužení léčby podle rozhodnutí lékaře provádějícího studii převedeni mezi dávkami 50 a 100 mg přípravku Simponi.

Známky a příznaky

Klíčové výsledky pro dávku 50 mg ve 14. a 24. týdnu jsou zobrazeny v tabulce 5 a popsány níže.

Tabulka 5
Klíčové výsledky účinnosti z klinického hodnocení GO-REVEAL

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Respondéři, % pacientů		
ACR 20		
14. týden	9%	51%
24. týden	12%	52%
ACR 50		
14. týden	2%	30%
24. týden	4%	32%

ACR 70		
14. týden	1%	12%
24. týden	1%	19%
PASI^b 75^c		
14. týden	3%	40%
24. týden	1%	56%

* $p < 0,05$ pro všechna porovnávání;

^a n vyjadřuje randomizované pacienty, skutečný počet pacientů hodnotitelných pro každý cílový parametr se může v časových bodech lišit

^b Plocha kůže postižené psoriázou a index závažnosti

^c Založeno na podskupině pacientů se vstupní plochou postižené kůže -BSA (plocha tělesného povrchu- body surface area) $\geq 3\%$, 79 pacientech (69,9 %) z placebové skupiny a 109 pacientech (74,3 %) ze skupiny s přípravkem Simponi 50 mg.

Odpovědi byly pozorovány při prvním hodnocení (4. týden) po první aplikaci přípravku Simponi. Obdobné odpovědi ACR 20 byly ve 14. týdnu pozorovány u pacientů s podtypy PsA - polyartikulární artritidou bez revmatoidních uzlíků a asymetrickou periferní artritidou. Počet pacientů s jinými podtypy PsA byl pro smysluplné hodnocení příliš nízký. Odpovědi pozorované ve skupinách léčených přípravkem Simponi byly u pacientů, kteří současně užívali MTX, podobné jako u pacientů, kteří MTX souběžně neužívali. Ze 146 pacientů randomizovaných k přípravku Simponi 50 mg zůstávalo na této léčbě ve 104. týdnu ještě 70 pacientů. Z těchto 70 pacientů mělo odpověď ACR 20/50/70 64, respektive 46 a 31 pacientů. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem pozorovány podobné míry odpovědi ACR 20/50/70.

Statisticky významné odpovědi v DAS28 byly pozorovány také ve 14. a 24. týdnu ($p < 0,05$).

U pacientů léčených přípravkem Simponi bylo ve 24. týdnu zaznamenáno zlepšení v parametrech periferní aktivity charakteristických pro psoriatickou artritidu (např. v počtu oteklých kloubů, počtu bolestivých/citlivých kloubů, v daktilitidě a entezitidě). Léčba přípravkem Simponi vedla k významnému zlepšení ve fyzických funkcích posuzovaných pomocí dotazníku HAQ DI i k významnému zlepšení v kvalitě života související se zdravím, měřené pomocí souhrnného skóre fyzické a duševní složky dotazníku SF-36. U pacientů, kteří zůstali na léčbě přípravkem Simponi, ke které byli randomizováni na začátku klinického hodnocení, přetrvávaly odpovědi DAS28 a HAQ DI až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem odpovědi DAS28 a HAQ DI podobné.

Rentgenologická odpověď

Strukturální poškození rukou a nohou bylo hodnoceno radiograficky podle změny ve skóre vdH-S, modifikovaného pro PsA přidáním distálních interfalangeálních (DIP) kloubů rukou, oproti výchozímu stavu.

Léčba přípravkem Simponi 50 mg snižovala podle měření změny celkového modifikovaného vdH-S skóre ve 24. týdnu oproti léčbě placebem rychlost progresu poškození periferních kloubů (průměrné skóre $\pm$ standardní odchylka bylo v placebové skupině $0,27 \pm 1,3$, ve srovnání s $-0,16 \pm 1,3$ ve skupině s přípravkem Simponi; $p = 0,011$). Ze 146 pacientů, kteří byli randomizováni k přípravku Simponi 50 mg, byly k dispozici rentgenologické údaje z 52. týdne od 126 pacientů, ze kterých nebyla oproti výchozímu stavu prokázána žádná progresse u 77 %. Ve 104. týdnu byly k dispozici rentgenologické údaje u 114 pacientů, ze kterých nebyla žádná progresse oproti výchozímu stavu prokázána u 77 %. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi nevykázaly mezi 104. a 256. týdnem žádnou progresi od výchozích hodnot podobné podíly pacientů.

Axiální spondylartritida u dospělých
Ankylozující spondylitida u dospělých

Bezpečnost a účinnost přípravku Simponi se posuzovaly v multicentrickém, randomizovaném, dvojitě zaslepeném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení (GO-RAISE) u 356 dospělých pacientů s aktivní ankylozující spondylitidou (definovanou indexem aktivity ankylozující spondylitidy (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) ≥ 4 a VAS (vizuální analogová škála) u celkové bolesti zad ≥ 4 na škále 0 až 10 cm). Pacienti zařazení do tohoto klinického hodnocení měli aktivní onemocnění navzdory probíhající nebo dřívější léčbě pomocí NSAID či DMARD a dříve nebyli blokátorem TNF léčeni. Přípravek Simponi nebo placebo se podávaly subkutánně každé 4 týdny. Pacienti byli náhodně přiřazováni do skupiny s placebem, přípravkem Simponi 50 mg a k přípravkem Simponi 100 mg a mohli pokračovat v souběžné terapii DMARD (MTX, SSZ a/nebo HCQ). Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů dosahujících ve 14. týdnu odpovědi ASAS 20 (skóre Skupiny pro hodnocení ankylozující spondylitidy Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group). Údaje o účinnosti kontrolované placebem se shromažďovaly a analyzovaly až do 24. týdne.

Klíčové výsledky pro dávku 50 mg jsou zobrazeny v tabulce 6 a popsány níže. Obecně vzato, nebyly do 24. týdne pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v parametrech účinnosti mezi dávkováním přípravku Simponi po 50 mg a dávkováním po 100 mg. Podle designu studie mohli být pacienti v dlouhodobém prodloužení léčby podle rozhodnutí lékaře provádějícího studii převedeni mezi dávkami 50 a 100 mg přípravku Simponi.

Tabulka 6
Klíčové výsledky účinnosti z klinického hodnocení GO-RAISE

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
Respondéři, % pacientů		
ASAS 20		
14. týden	22%	59%
24. týden	23%	56%
ASAS 40		
14. týden	15%	45%
24. týden	15%	44%
ASAS 5/6		
14. týden	8%	50%
24. týden	13%	49%

* p < 0,001 pro všechna porovnávání

^a n vyjadřuje randomizované pacienty, skutečný počet pacientů hodnotitelných pro každý cílový parametr se může v časových bodech lišit.

U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 24. a 256. týdnem podíly pacientů s odpovědí ASAS 20 a ASAS 40 podobné.

Ve 14. a 24. týdnu byly také zaznamenány statisticky signifikantní odpovědi v BASDAI 50, 70 a 90 ($p \leq 0,017$). Zlepšení v klíčových parametrech aktivity onemocnění byla pozorována při prvním hodnocení (4. týden) po první aplikaci přípravku Simponi a přetrvávala až do 24. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 24. a 256. týdnem pozorovány podobné míry změny výchozích hodnot BASDAI. Konzistentní účinnost byla u pacientů při hodnocení ASAS 20 odpovědi ve 14. týdnu patrná bez ohledu na používání DMARDs (MTX, sulfasalazinu a/nebo hydroxychlorochinu), na stav antigenu HLA-B27 nebo na vstupní hladiny CRP.

Léčba přípravkem Simponi vedla k signifikantnímu zlepšení fyzických funkcí, jak bylo hodnoceno změnami oproti výchozí hodnotě v BASFI ve 14. a 24. týdnu. Kvalita života související se zdravím, měřená pomocí skóre fyzické složky dotazníku SF-36, se také ve 14. a 24. týdnu významně zlepšila. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byla mezi 24. a 256. týdnem zlepšení tělesných funkcí a kvality života podobná.

Axiální spondylartritida u dospělých bez radiologického průkazu

Studie GO-AHEAD

Bezpečnost a účinnost přípravku Simponi byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii (GO-AHEAD) u 197 dospělých pacientů s těžkou aktivní nr-AxSpA (definovaných jako pacienti, kteří splňovali kritéria klasifikace axiální spondylartritidy ASAS, ale nesplňovali modifikovaná Newyorská kritéria pro AS). Pacienti zařazení do této studie měli aktivní onemocnění (definované jako BASDAI ≥ 4 na vizuální analogové škále (VAS) pro celkovou bolest zad ≥ 4 , vždy na stupnici 0 až 10 cm) navzdory současné nebo předchozí léčbě nesteroidními antirevmatiky a nebyli dosud léčeni žádnými biologickými léčivy, včetně anti-TNF terapie. Pacienti byli náhodně zařazeni do skupiny léčené placebem nebo přípravkem Simponi 50 mg podávanými subkutánně každé 4 týdny. V 16. týdnu pacienti vstoupili do otevřeného období, kdy všichni dostávali přípravek Simponi 50 mg podávaný subkutánně každé 4 týdny až do 48. týdne s vyhodnocením účinnosti k 52. týdnu a se sledováním bezpečnosti do 60. týdne. Přibližně 93 % pacientů, kteří na začátku otevřené prodloužené fáze (16. týden) dostávali přípravek Simponi, setrvalo na léčbě do konce studie (52. týden). Analýzy byly prováděny jak u populace Všichni léčeni (All Treated - AT, n = 197), tak u populace Objektivní známky zánětu (Objective Signs of Inflammation - OSI, n = 158, definováno jako zvýšené CRP a/nebo průkaz sakroiliitidy na NMR při vstupu do studie). Údaje o placebem kontrolované účinnosti byly shromážděny a analyzovány do 16. týdne. Primárním cílovým parametrem hodnocení byl podíl pacientů, kteří v 16. týdnu dosáhli odpovědi ASAS 20. Klíčové výsledky jsou uvedeny v tabulce 7 a jsou popsány níže.

Tabulka 7
Klíčové výsledky účinnosti z klinického hodnocení GO-AHEAD v 16. týdnu

Zlepšení známek a příznaků				
	Populace Všichni léčeni (AT)		Populace Objektivní známky zánětu (OSI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Respondéři, % pacientů				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS částečná remise	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Inhibice zánětu v sakroiliakálním (SI) skloubení měřená NMR				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Střední hodnota změny skóre SPARCC ^d NMR sakroiliakálního skloubení	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

-
- ^a n odráží randomizované a léčené pacienty
- ^b 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 odráží počet pacientů s výchozími údaji NMR a s údaji NMR v 16. týdnu
- ^d SPARCC (Spondylarthritis Research Consortium of Canada)
- ^{**} $p < 0,0001$ pro srovnání přípravku Simponi s placebem
- ^{*} $p < 0,05$ pro srovnání přípravku Simponi s placebem

U pacientů léčených přípravkem Simponi 50 mg byla v porovnání s placebem v 16. týdnu prokázána statisticky významná zlepšení známek a příznaků těžké aktivní nr-AxSpA (tabulka 6). Zlepšení byla pozorována při prvním hodnocení (4. týden) po prvním podání přípravku Simponi. U pacientů léčených přípravkem Simponi 50 mg vykazovalo v 16. týdnu skóre SPARCC měřené pomocí NMR v porovnání s placebem statisticky významná snížení zánětu sakroiliakálního skloubení (tabulka 6). Celková bolest zad a noční bolest zad hodnocené pomocí VAS a aktivita nemoci měřená pomocí ASDAS-C také v 16. týdnu u pacientů léčených přípravkem Simponi vykazovaly v porovnání s placebem statisticky významná zlepšení výchozích hodnot ($p < 0,0001$).

U pacientů léčených přípravkem Simponi 50 mg v porovnání s pacienty léčenými placebem byla prokázána statisticky významná zlepšení spinální mobility hodnocené pomocí BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) a ve fyzické funkci hodnocené pomocí BASFI ($p < 0,0001$). U pacientů léčených přípravkem Simponi došlo k významně více zlepšením kvality života souvisejícím se zdravím hodnoceným pomocí ASQoL, EQ-5D a fyzických a duševních složek SF-36, a došlo u nich k významně více zlepšením produktivity, hodnocené výraznějším snížením celkového zhoršení práce, a zhoršení aktivity hodnocené pomocí dotazníku WPAI, než u pacientů léčených placebem.

U všech výše popsanych kritérií hodnocení byly v 16. týdnu statisticky významné výsledky také prokázány u populace OSI.

Jak v populaci AT, tak v populaci OSI, zlepšení známek a příznaků onemocnění, spinální mobility, tělesných funkcí, kvality života a produktivity, jež byla v 16. týdnu pozorována u pacientů léčených přípravkem Simponi 50 mg, přetrvávala i u pacientů, kteří setrvali ve studii do 52. týdne.

Studie GO-BACK

Účinnost a bezpečnost pokračující léčby golimumabem (plná nebo redukováná frekvence dávkování) ve srovnání s vysazením léčby byla hodnocena u dospělých pacientů (18 - 45 let) s aktivní nr-AxSpA, kteří vykazovali přetrvávající remisi během 10 měsíců léčby (podání 1x měsíčně) v otevřené studii s přípravkem Simponi (GO-BACK). Vhodní pacienti (kteří dosáhli klinické odpovědi do 4. měsíce a neaktivního stavu onemocnění ($ASDAS < 1,3$) v 7. a 10. měsíci) vstupující do dvojitě zaslepené fáze vysazení přípravku byli randomizováni do pokračující léčby přípravkem Simponi 1x měsíčně (plný léčebný režim, N = 63), léčby přípravkem Simponi každé 2 měsíce (redukový léčebný režim, N = 63) nebo léčby placebem 1x měsíčně (vysazení léčby, N = 62) po dobu přibližně 12 měsíců.

Primárním cílovým parametrem hodnocení účinnosti byl podíl pacientů bez vzplanutí aktivity onemocnění. Pacienti, kteří zaznamenali vzplanutí nemoci, tj. měli ASDAS shromážděný ve 2 po sobě jdoucích hodnoceních, které v obou případech vykazovalo buď absolutní skóre $\geq 2,1$, nebo nárůst po vysazení $\geq 1,1$ vzhledem k 10. měsíci (konec otevřeného období), znovu zahájili otevřenou fázi přelčení přípravkem Simponi 1x měsíčně k charakterizaci klinické odpovědi.

Klinická odpověď po dvojité zaslepené vysazení léčby

Ze 188 pacientů s neaktivním onemocněním, kteří dostali alespoň jednu dávku dvojité zaslepené léčby, významně ($p < 0,001$) větší část pacientů nezaznamenala vzplanutí nemoci při pokračování léčby přípravkem Simponi v plném léčebném režimu (84,1 %), nebo redukovaném léčebném režimu (68,3 %) ve srovnání s vysazením léčby (33,9 %) (tabulka 8).

Tabulka 8
Analýza podílu účastníků bez vzplanutí nemoci^a
Celá analyzovaná populace (Období 2 – dvojité zaslepené)

Léčba	n/N	%	Rozdíl v % vs. Placebo	
			Odhad (95% CI) ^b	p-hodnota ^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		

Celá analyzovaná populace zahrnuje všechny randomizované účastníky, kteří dosáhli neaktivního stavu onemocnění v období 1 a dostali alespoň jednu dávku léčby v zaslepené části studie.

^a Definováno jako ASDAS při 2 po sobě jdoucích návštěvách, které v obou případech vykazovalo buď absolutní skóre $\geq 2,1$, nebo nárůst po vysazení $\geq 1,1$ vzhledem k 10. měsíci (návštěva 23).

^b Četnost chyb typu I při vícenásobných srovnáních léčby (GLM SC QMT vs. Placebo a GLM SC Q2MT vs. Placebo) byla kontrolována pomocí sekvenčního (odstupňovaného) testovacího postupu. Odvozeno na základě stratifikované Miettinenovy a Nurminenovy metody s hladinou CRP (> 6 mg/l nebo ≤ 6 mg/l) jako stratifikačním faktorem.

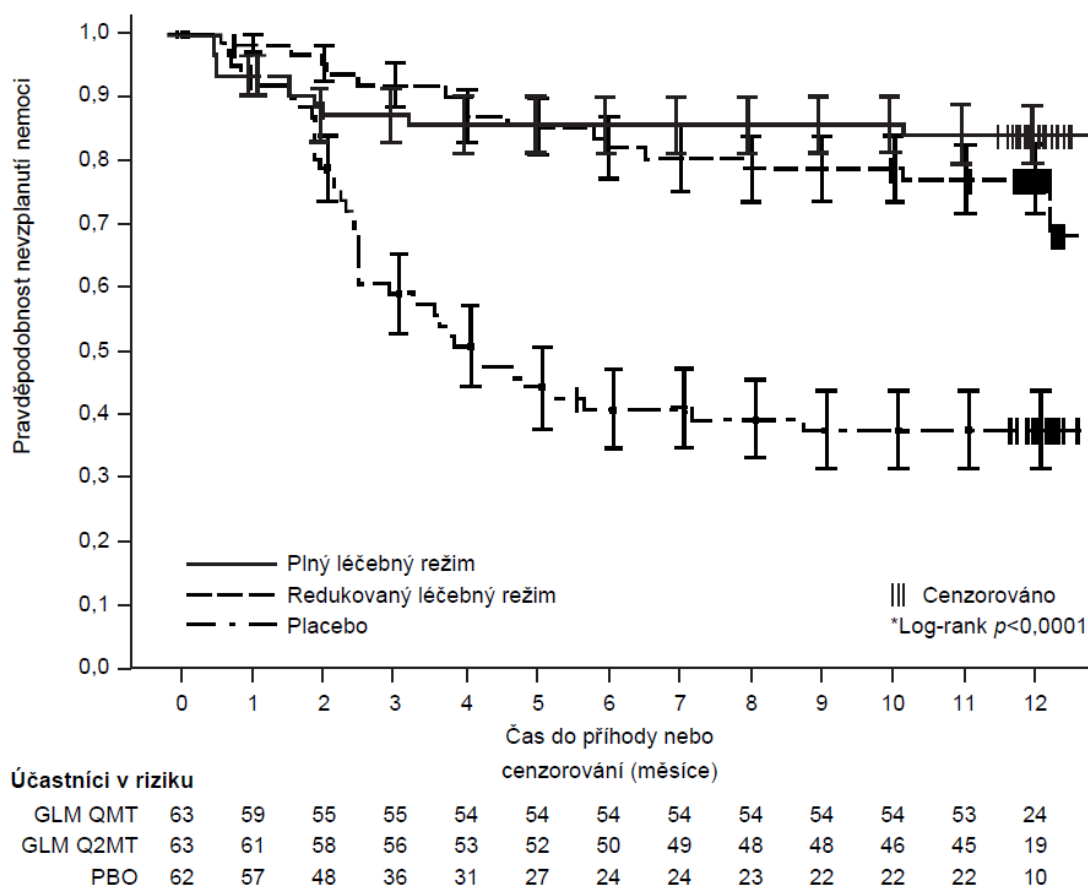
Účastníci, kteří ukončili období 2 předčasně a před „vzplanutím“, budou započítáni jako se „vzplanutím“.

N = Celkový počet účastníků; n = počet účastníků bez vzplanutí; GLM = golimumab; SC = subkutánní podání,

QMT = dávkování každý měsíc; Q2MT = dávkování každé dva měsíce.

Rozdíl v čase do prvního vzplanutí nemoci mezi skupinou s vysazením léčby a kteroukoli ze skupin léčených přípravkem Simponi je znázorněn na obrázku 1 (log-rank $p < 0,0001$ pro každé srovnání). Ve skupině s placebem se vzplanutí nemoci objevilo přibližně 2 měsíce po vysazení přípravku Simponi, přičemž k většině vzplanutí nemoci došlo do 4 měsíců po vysazení léčby (obrázek 1).

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova analýza času do prvního vzplanutí nemoci



*Cílový parametr není upraven pro multiplicitu. Stratifikováno podle hladiny CRP (> 6 mg/l nebo ≤ 6 mg/l). Vzplanutí nemoci bylo definováno jako ASDAS při 2 po sobě jdoucích návštěvách, které v obou případech vykazovalo buď absolutní skóre $\geq 2,1$, nebo nárůst po vysazení $\geq 1,1$ vzhledem k 10. měsíci (návštěva 23). Účastníci, kteří nevykazovali vzplanutí nemoci, byli cenzorováni v době přerušení nebo ve 13. měsíci dvojité zaslepené léčby v období 2. Začátek období 2 představuje den 1 Kaplan-Meierovy analýzy pro celý analyzovaný soubor.

Klinická odpověď na přeléčení při vzplanutí nemoci

Klinická odpověď byla definována jako zlepšení BASDAI o ≥ 2 nebo ≥ 50 % vzhledem k průměru 2 po sobě jdoucích BASDAI skóre připisovaných vzplanutí nemoci. Z 53 účastníků v režimech s redukovaným dávkováním nebo vysazením léčby, u kterých se potvrdilo vzplanutí nemoci, 51 (96,2 %) dosáhlo klinické odpovědi na přípravek Simponi během prvních 3 měsíců po přeléčení, i když méně pacientů (71,7 %) ji dokázalo udržet po celé 3 měsíce.

Ulcerózní kolitida u dospělých

Účinnost přípravku Simponi byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích u dospělých pacientů.

Indukční studie (PURSUIT-Induction) hodnotila pacienty se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (Mayo skóre 6 až 12; endoskopické podskóre ≥ 2), kteří neměli adekvátní odpověď na konvenční léčbu nebo se u nich projevila nesnášenlivost na konvenční léčbu, nebo byli závislí na kortikosteroidech. V části studie k potvrzení dávky bylo 761 pacientů randomizováno k používání 400 mg

přípravku Simponi s.c. v 0. týdnu a 200 mg v 2. týdnu, 200 mg přípravku Simponi s.c. v 0. týdnu a 100 mg v 2. týdnu, nebo placebo s.c. v 0. a 2. týdnu. Souběžné stabilní dávky perorálních aminosalicylátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních látek byly povoleny. V této studii byla hodnocena účinnost přípravku Simponi až do 6. týdne.

Výsledky udržovací studie (PURSUIT-Maintenance) vycházely z hodnocení 456 pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi z předchozí indukce s přípravkem Simponi. Pacienti byli randomizováni k podávání přípravku Simponi 50 mg, Simponi 100 mg, nebo placebo subkutánně každé 4 týdny. Souběžné stabilní dávky perorálních aminosalicylátů a/nebo imunomodulačních látek byly povoleny. Dávky kortikosteroidů se měly snižovat na začátku udržovací studie. V této studii byla hodnocena účinnost přípravku Simponi až do 54. týdne. Pacienti, kteří dokončili udržovací studii do 54. týdne, pokračovali v léčbě v prodloužené fázi, kdy účinnost byla hodnocena do 216. týdne. Hodnocení účinnosti v prodloužené části studie bylo založeno na změnách užívání kortikosteroidů, hodnocení aktivity nemoci pomocí Physician's Global Assessment (PGA) a na zlepšení kvality života měřené pomocí dotazníku pro pacienty se zánětlivým onemocněním střev (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ).

Tabulka 9
Klíčové výsledky účinnosti ze studií PURSUIT-Induction (indukční studie) a PURSUIT-Maintenance (udržovací studie)

PURSUIT-Induction (indukční studie)			
	Placebo n = 251	Simponi 200/100 mg n = 253	
Procento pacientů			
Pacienti s klinickou odpovědí v 6. týdnu ^a	30%	51%**	
Pacienti s klinickou remisí v 6. týdnu ^b	6%	18%**	
Pacienti s hojením sliznic v 6. týdnu ^c	29%	42%*	
PURSUIT-Maintenance (udržovací studie)			
	Placebo ^d n = 154	Simponi 50 mg n = 151	Simponi 100 mg n = 151
Procento pacientů			
Udržování odpovědi (pacienti s klinickou odpovědí do 54. týdne) ^e	31%	47%*	50%**
Trvalá remise (pacienti s klinickou remisí ve 30. týdnu i 54. týdnu) ^f	16%	23% ^g	28%*

n = počet pacientů

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a definováno jako snížení Mayo skóre o ≥ 30% a ≥ 3 body od výchozího stavu, se současným poklesem podskóre rektálního krvácení o ≥ 1 nebo podskóre rektálního krvácení 0 nebo 1.

^b Definováno jako Mayo skóre ≤ 2 body a žádné jednotlivé podskóre > 1

^c Definováno jako endoskopické podskóre 0 nebo 1 z Mayo skóre.

^d Byla pouze provedena indukce přípravkem Simponi.

^e U pacientů byla hodnocena aktivita onemocnění UC pomocí částečného Mayo skóre každé 4 týdny (ztráta odpovědi byla potvrzena endoskopicky). Tudíž pacient, který si udržel odpověď, byl ve stavu kontinuální klinické odpovědi při každém hodnocení až do 54. týdne.

^f Pacient musel být v remisi ve 30. i v 54. týdnu (aniž by vykazoval ztrátu odpovědi kdykoliv do 54. týdne), aby dosáhl trvalé remise.

^g Mezi pacienty s nižší hmotností než 80 kg vykazovali přetrvávající klinickou remisi ve vyšší míře pacienti, kteří dostávali 50 mg udržovací léčbu, oproti těm, kteří dostávali placebo.

Více pacientů léčených přípravkem Simponi vykazalo přetrvávající hojení sliznic (pacienti s hojením sliznic ve 30. týdnu i v 54. týdnu) ve skupině dostávající 50 mg (42 %, nominální $p < 0,05$) a skupině dostávající 100 mg (42 %, $p < 0,005$), než tomu bylo u pacientů ve skupině dostávající placebo (27 %).

Mezi 54 % pacientů (247/456), kteří dostávali souběžně kortikosteroidy na začátku udržovací studie PURSUIT-Maintenance, byl počet pacientů, kteří udržovali klinickou odpověď do 54. týdne a nedostávali souběžně kortikosteroidy, v 54. týdnu větší ve skupině dostávající 50 mg (38 %, 30/78) a skupině dostávající 100 mg (30 %, 25/82) než ve skupině dostávající placebo (21 %, 18/87). Počet pacientů, kteří eliminovali kortikosteroidy do 54. týdne, byl větší ve skupině dostávající 50 mg (41 %, 32/78) a skupině dostávající 100 mg (33 %, 27/82) než ve skupině dostávající placebo (22 %, 19/87). Mezi pacienty, kteří vstoupili do prodloužené fáze studie, byl podíl subjektů, které neužívaly kortikosteroidy, obecně zachován až do 216. týdne.

Pacientům, kteří v indukčních studiích PURSUIT-Induction nedosáhli klinické odpovědi v 6. týdnu, byla v udržovací studii PURSUIT-Maintenance podávána dávka 100 mg každé 4 týdny. Ve 14. týdnu 28 % z těchto pacientů dosáhlo odpovědi definované parciálním Mayo skóre podle Maya (snížení o ≥ 3 body v porovnání se začátkem indukce). V 54. týdnu byly klinické výsledky pozorované u těchto pacientů podobné klinickým výsledkům hlášeným u pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi v 6. týdnu.

V 6. týdnu přípravek Simponi výrazně zlepšil kvalitu života měřenou podle změny specifického hodnocení onemocnění od výchozího stavu v dotazníku pro zánětlivé onemocnění střev (IBDQ). Mezi pacienty, kteří dostávali udržovací léčbu přípravkem Simponi, bylo zlepšení kvality života měřené pomocí IBDQ udržováno do 54. týdne.

Přibližně 63 % pacientů, kteří na začátku prodloužené fáze studie (56. týden) dostávali přípravek Simponi, setrvalo na léčbě do konce studie (poslední podání golimumabu v 212. týdnu).

Pediatrická populace

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Bezpečnost a účinnost přípravku Simponi byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii s vysazením léčiva (GO-KIDS) u 173 dětí (ve věku 2 až 17 let) s aktivní polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou s nejméně 5 aktivními klouby a s nedostatečnou odpovědí na MTX. Do studie byly zařazeny děti s polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy (polyartritida s pozitivním nebo negativním revmatoidním faktorem, rozšířená oligoartritida, juvenilní psoriatická artritida nebo systémová juvenilní idiopatická artritida bez současných systémových symptomů). Výchozí medián počtu aktivních kloubů byl 12 a medián CRP byl 0,17 mg/dl.

První část studie sestávala z 16týdenní otevřené fáze, kdy 173 zařazených dětí dostávalo přípravek Simponi v dávce 30 mg/m² (maximálně 50 mg) subkutánně každé 4 týdny a MTX. Z nich 154 dětí, které v 16. týdnu dosáhly odpovědi ACR Ped 30, vstoupilo do druhé části studie, randomizované fáze s vysazením léčiva, a dostávalo přípravek Simponi v dávce 30 mg/m² (maximálně 50 mg) + MTX nebo placebo + MTX každé 4 týdny. Po vzplanutí nemoci děti dostávaly přípravek Simponi v dávce 30 mg/m² (maximálně 50 mg) + MTX. Ve 48. týdnu děti vstoupily do dlouhodobé prodloužené části studie.

Děti v této studii již od 4. týdne vykazaly odpovědi ACR Ped 30, 50, 70 a 90.

V 16. týdnu bylo 87 % dětí respondéry ACR Ped 30 a 79 % dětí bylo respondéry ACR Ped 50, 66 % dětí bylo respondéry ACR Ped 70 a 36 % dětí bylo respondéry ACR Ped 90. V 16. týdnu mělo 34 % dětí inaktivní chorobu definovanou jako přítomnost všech následujících znaků: žádný kloub s aktivní artritidou; žádná horečka, vyrážka, serositida, splenomegalie, hepatomegalie nebo generalizovaná

lymfadenopatie přiřaditelná juvenilní idiopatické artritidě; žádná aktivní uveitida; normální ESR (< 20 mm/hodinu) nebo CRP (< 1,0 mg/dl); lékařem globálně hodnocená aktivita nemoci (≤ 5 mm na VAS); trvání ranní ztuhlosti < 15 minut.

V 16. týdnu vykázaly všechny složky ACR Ped klinicky relevantní zlepšení oproti výchozím hodnotám (viz tabulka 10).

Tabulka 10
Zlepšení složek ACR Ped v 16. týdnu oproti výchozím hodnotám^a

	Medián procentuálního zlepšení
	Simponi 30 mg/m ² n ^b = 173
Lékařem globálně hodnocená nemoc (VAS ^c 0-10 cm)	88 %
Subjektem/rodičem globálně hodnocená celková pohoda (VAS 0-10 cm)	67 %
Počet aktivních kloubů	92 %
Počet kloubů s omezeným rozsahem pohyblivosti	80 %
Fyzické funkce dle CHAQ ^d	50 %
ESR (mm/h) ^e	33 %

^a výchozí hodnoty = nultý týden

^b “n” odráží zařazené pacienty

^c VAS: Visual Analogue Scale (vizuální analogová škála)

^d CHAQ: Child Health Assessment Questionnaire

^e ESR (mm/h): rychlost sedimentace erytrocytů (erythrocyte sedimentation rate) (milimetry za hodinu)

Primárního cílového parametru, podílu dětí, které byly v 16. týdnu respondéry ACR Ped 30 a u kterých mezi 16. a 48. týdnem nedošlo ke vzplanutí nemoci, nebylo dosaženo. U většiny dětí ke vzplanutí nemoci mezi 16. a 48. týdnem nedošlo (59 % ve skupině léčené přípravkem Simponi + MTX a 53 % ve skupině léčené placebem + MTX, v uvedeném pořadí, $p = 0,41$).

Předem specifikované analýzy podskupin vyhodnocující primární cílový parametr podle výchozích hodnot CRP (≥ 1 mg/dl vs < 1 mg/dl) prokázaly vyšší výskyt vzplanutí nemoci u subjektů léčených placebem + MTX, než u těch, které byly léčeny přípravkem Simponi + MTX u subjektů s výchozí CRP ≥ 1 mg/dl (87 % vs 40 %, $p = 0,0068$).

Ve 48. týdnu bylo 53 % dětí ze skupiny léčené přípravkem Simponi + MTX a 55 % dětí ze skupiny léčené placebem + MTX respondéry ACR Ped 30, přičemž 40 % dětí ze skupiny léčené přípravkem Simponi + MTX a 28 % dětí ze skupiny léčené placebem + MTX dosáhlo inaktivní nemoci.

Pediatrická ulcerózní kolitida

Bezpečnost a účinnost přípravku Simponi byla hodnocena v multicentrické otevřené studii fáze III (PURSUIT 2), která byla navržena pro zařazení dětí od 2 do 17 let se středně těžkou až těžkou aktivní UC definovanou výchozím celkovým Mayo skóre 6 až 12, včetně, s endoskopickým podskóre ≥ 2 . Děti s předchozí expozicí antagonistům TNF- α nebylo možno zařazovat. Většina ze 69 účastníků (97,1 %) dostávala léky související s UC (kortikosteroidy, imunomodulátory a/nebo 5-ASA); 52,2 % účastníků dostávalo kortikosteroidy a 88,4 % dostávalo perorální 5-ASA. Průměrný věk účastníků byl 13,4 roku (rozmezí 4 až 17 let). Celkem 53,6 % (37) účastníků byly dívky. Průměrná tělesná hmotnost byla 52,4 kg (rozmezí 16 až 107 kg). Výchozí charakteristiky onemocnění u celé populace léčené golimumabem byly reprezentativní pro pediatrické pacienty se středně těžkou až těžkou aktivní UC.

V indukční fázi (0. až 6. týden) děti dostávaly golimumab s.c. podle tělesné hmotnosti, a to v 0. a 2. týdnu. Děti s tělesnou hmotností ≥ 45 kg dostávaly fixní indukční dávku 200 mg s.c. v 0. týdnu a 100 mg ve 2. týdnu. Děti s tělesnou hmotností < 45 kg dostávaly indukční dávky upravené podle tělesného povrchu 120 mg/m^2 s.c. (do maximální dávky 200 mg) v 0. týdnu a 60 mg/m^2 s.c. (do maximální dávky 100 mg) ve 2. týdnu. V 6. týdnu byla u dětí vyhodnocena účinnost a bezpečnost léčby.

V udržovací fázi (6. až 54. týden) děti s klinickou odpovědí na golimumab (pokles z výchozích hodnot celkového Mayo skóre o ≥ 30 % a o ≥ 3 body, buď s poklesem z výchozích hodnot podskóre rektálního krvácení o ≥ 1 nebo s podskóre rektálního krvácení 0 nebo 1 pomocí lokálního odečtu endoskopického podskóre) nadále dostávaly s.c. golimumab 100 mg (děti s tělesnou hmotností ≥ 45 kg) nebo 60 mg/m^2 (děti s tělesnou hmotností < 45 kg) každé 4 týdny do 50. týdne. Dětem bez klinické odpovědi v 6. týdnu mohly být v 6. a 10. týdnu podávány další dávky, což bylo následováno hodnocením odpovědi ve 14. týdnu s cílem stanovit, zda bude dětem nadále podáván golimumab každé 4 týdny do 50. týdne. Ze 41 dětí, které vstoupily do udržovací fáze, 39 dětí setrvalo ve studii do 54. týdne (měly stanovenou účinnost podle celkového Mayo skóre).

Primární cílový parametr klinické remise měřený pomocí Mayo skóre byl definován jako Mayo skóre ≤ 2 body bez individuálního podskóre > 1 (na základě Mayo endoskopického podskóre určeného místním endoskopistou). Celkově 22 (31,9 %) dětí vykázalo v 6. týdnu klinickou remisi. V 54. týdnu bylo v klinické remisi 31,7 % klinických respondérů z 6. týdne.

Tabulka 11

Klíčové výsledky účinnosti ze studie PURSUIT 2 – indukční fáze a PURSUIT 2 – udržovací fáze

PURSUIT 2 – indukční fáze	
Primární cílový parametr	Simponi n=69
Subjekty s klinickou remisí podle hodnocení pomocí Mayo skóre v 6. týdnu ^a	22 (31,9 %)
Hlavní sekundární cílové parametry	
Subjekty s klinickou odpovědí v 6. týdnu ^b	39 (56,5 %)
Subjekty s endoskopickým hojením v 6. týdnu ^c	28 (40,6 %)
PURSUIT 2 – udržovací fáze	
Hlavní sekundární cílové parametry	Simponi n=41
Subjekty s klinickou remisí v 54. týdnu podle hodnocení pomocí Mayo skóre ^{a,e}	13 (31,7 %)
Subjekty s endoskopickým hojením v 54. týdnu ^c	15 (36,6 %)
Subjekty s klinickou remisí v 54. týdnu podle hodnocení pomocí Mayo skóre, u účastníků, kteří byli v 6. týdnu v klinické remisi ^{a,d,e}	12 (54,5 %)

n = počet pacientů

^a Klinická remise je definována jako Mayo skóre ≤ 2 body, bez individuálního podskóre > 1 .

^b Klinická odpověď je definována jako pokles z výchozích hodnot Mayo skóre o ≥ 30 % a o ≥ 3 body, buď s poklesem z výchozích hodnot podskóre rektálního krvácení o ≥ 1 nebo s podskóre rektálního krvácení 0 nebo 1.

^c Endoskopické hojení je definováno jako endoskopické podskóre 0 nebo 1 na základě lokální endoskopie.

^d Denominátorem jsou subjekty, které byly v 6. týdnu v klinické remisi.

^e Subjekty, u kterých v 54. týdnu endoskopické skóre chybělo, byly považovány za subjekty, které nejsou v klinické remisi.

Imunogenita

V klinických hodnoceních fáze III s RA, PsA a AS byly až do 52. týdne pomocí metody enzymové imunoanalýzy (EIA - Enzyme Immunoassay, ELISA) detekovány protilátky proti golimumabu u 5 % pacientů léčených golimumabem (105/2 062) a v testovaných případech se jednalo téměř u všech o protilátky s neutralizující aktivitou *in vitro*. U jednotlivých revmatologických indikací byly zaznamenány obdobné frekvence. Podíl pacientů s protilátkami proti golimumabu byl nižší ve skupině, které byl souběžně podáván MTX, ve srovnání s pacienty, kterým byl podáván golimumab bez MTX (přibližně 3 % [41/1 235] versus 8 % [64/827]).

U pacientů s nr-AxSpA byly pomocí metody EIA do 52. týdne protilátky proti golimumabu detekovány u 7 % (14/193) pacientů léčených golimumabem.

V klinických hodnoceních fáze II a III s UC byly až do 54. týdne pomocí metody EIA detekovány protilátky proti golimumabu u 3 % pacientů léčených golimumabem (26/946). Šedesát osm procent (21/31) pacientů pozitivních na protilátky mělo protilátky s neutralizující aktivitou *in vitro*. Podíl pacientů s protilátkami proti golimumabu byl nižší ve skupině, které byly souběžně podávány imunomodulátory (azathioprin, 6-merkaptopurin a MTX), ve srovnání s pacienty, kterým byl podáván golimumab bez imunomodulátorů (1 % [4/308] versus 3 % [22/638]). U pacientů, kteří pokračovali v prodloužené fázi studie a kteří v 228. týdně měli vyhodnotitelné vzorky, byly protilátky proti golimumabu detekovány u 4 % (23/604) pacientů léčených golimumabem. Osmdesát dvě procenta (18/22) pacientů pozitivních na protilátky měla *in vitro* neutralizující protilátky.

Ve studii juvenilní polyartikulární idiopatické artritidy byla k detekci protilátek proti golimumabu použita metoda EIA tolerující léčivou látku. V důsledku vyšší citlivosti a zlepšené toleranci léčiva byla u EIA metody tolerující léčivou látku v porovnání s metodou EIA očekávána detekce vyšší incidence protilátek proti golimumabu. Ve studii juvenilní polyartikulární idiopatické artritidy fáze III byly ve 48. týdně protilátky proti golimumabu detekovány pomocí metody EIA tolerující léčivou látku u 40 % (69/172) dětí léčených golimumabem, z nichž většina měla titr nižší než 1:1000. Vliv na sérové koncentrace golimumabu byl pozorován při titrech > 1:100, zatímco vliv na účinnost nebyl pozorován do titrů > 1:1000, i když počet dětí s titry > 1:1000 byl nízký (N = 8). Mezi dětmi, které byly pozitivně testovány na protilátky proti golimumabu, mělo 39 % (25/65) neutralizující protilátky. Vyšší incidence protilátek u metody EIA tolerující léčivou látku, jelikož šlo hlavně o protilátky s nízkým titrem, neměla zjevný vliv na hladiny léčivé látky, účinnost ani bezpečnost, a proto nepředstavuje žádný nový bezpečnostní signál.

Přítomnost protilátek proti golimumabu může zvyšovat riziko infekcí v místě vpichu injekce (viz bod 4.8). Malý počet pacientů pozitivních na protilátky proti golimumabu neumožňuje učinit definitivní závěry ohledně vztahu mezi protilátkami proti golimumabu a klinickými parametry účinnosti nebo bezpečnosti.

Protože analýzy imunogenity jsou specifické pro daný přípravek a daný test, porovnání frekvence výskytu protilátek s příslušnou frekvencí u jiných přípravků není vhodné.

V pediatrické studii ulcerózní kolitidy fáze III bylo do poslední kontroly bezpečnosti 22 % (15/69) pacientů léčených přípravkem Simponi pozitivních na protilátky proti golimumabu, stanoveno pomocí metody EIA tolerující léčivo. Většina pacientů s protilátkami měla nízké titry. Incidence protilátek proti golimumabu byla mezi pediatrickými a dospělými pacienty s UC srovnatelná. Pacienti s UC, u kterých se vyvinuly protilátky proti golimumabu, měli obecně nižší minimální sérové koncentrace golimumabu v ustáleném stavu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jednorázovém subkutánním podání golimumabu zdravým subjektům nebo pacientům s RA byl medián doby do dosažení maximálních sérových koncentrací ($T_{\max}$) 2 až 6 dní. Po subkutánní injekci 50 mg golimumabu zdravým subjektům byla střední hodnota maximální sérové koncentrace ($C_{\max}$) $3,1 \mu\text{g/ml} \pm$ standardní odchylka $1,4 \mu\text{g/ml}$.

Po jednorázové subkutánní injekci golimumabu 100 mg bylo dosaženo podobné absorpce z horní části paže, břicha i stehna, se střední absolutní biologickou dostupností 51 %. Vzhledem k tomu, že golimumab po subkutánní aplikaci měl farmakokinetické vlastnosti přibližně úměrné dávce, očekává se, že absolutní biologická dostupnost dávky 50 mg nebo 200 mg golimumabu bude podobná.

Distribuce

Po podání jednorázové intravenózní dávky byl střední distribuční objem $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Eliminace

Systémová clearance golimumabu byla odhadnuta v rozmezí $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/den/kg}$. Hodnota terminálního poločasu byla stanovena zhruba 12 ± 3 dní u zdravých subjektů a obdobné hodnoty byly pozorovány u pacientů s RA, PsA, AS nebo UC.

Když se 50 mg golimumabu podávalo subkutánně pacientům s RA, PsA nebo AS každé 4 týdny, sérové koncentrace dosahovaly ustáleného stavu do 12. týdne. Při souběžném podávání MTX s 50 mg golimumabu subkutánně každé 4 týdny u pacientů s aktivní RA navzdory léčbě MTX byla střední hodnota minimální sérové koncentrace v ustáleném stavu přibližně $0,6 \mu\text{g/ml} \pm$ standardní odchylka $0,4 \mu\text{g/ml}$, u pacientů s aktivní PsA to bylo asi $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ a u pacientů s AS $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$. Po subkutánním podávání 50 mg golimumabu každé 4 týdny byly střední hodnoty ustálených sérových koncentrací golimumabu u pacientů s nr-AxSpA podobné středním hodnotám pozorovaným u pacientů s AS.

U pacientů s RA, PsA nebo AS, kterým nebyl souběžně podáván MTX, byly oproti těm, kterým byl podáván golimumab s MTX, nalezeny přibližně o 30% nižší minimální koncentrace golimumabu v ustáleném stavu. U omezeného počtu pacientů s RA léčených golimumabem, podávaným subkutánně po dobu 6 měsíců, snížilo souběžné podávání MTX zdánlivou clearance golimumabu o přibližně 36 %. Populační farmakokinetická analýza však naznačila, že souběžné užívání NSAIDs, perorálních kortikosteroidů nebo sulfasalazinu neovlivnilo zdánlivou clearance golimumabu.

Po indukčních dávkách 200 mg golimumabu v 0. týdně a 100 mg golimumabu v 2. týdně a následných udržovacích dávkách 50 mg nebo 100 mg golimumabu subkutánně každé 4 týdny u pacientů s UC dosáhly sérové koncentrace golimumabu ustáleného stavu přibližně 14 týdnů po zahájení léčby. Léčba golimumabem podávaným subkutánně každé 4 týdny během udržovacího období vedla ke středním hodnotám minimálních rovnovážných sérových koncentrací přibližně $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ pro dávku 50 mg golimumabu a $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ pro dávku 100 mg golimumabu.

U pacientů s UC léčených 50 mg nebo 100 mg golimumabu podávaného subkutánně každé 4 týdny nemělo souběžné užívání imunomodulátorů zásadní vliv na minimální rovnovážné hladiny golimumabu.

Pacienti, u kterých se vyvinuly protilátky proti golimumabu, měli obecně nízké minimální sérové koncentrace golimumabu v ustáleném stavu (viz bod 5.1).

Linearita

Golimumab u pacientů s RA po podání jednorázové intravenózní dávky v rozmezí 0,1 až 10,0 mg/kg dosáhl farmakokinetiky přibližně úměrné dávce. Po jednorázové s.c. dávce u zdravých subjektů byla také pozorována farmakokinetika přibližně proporční dávce v dávkovém rozmezí 50 mg až 400 mg.

Vliv tělesné hmotnosti na farmakokinetiku

S přibývajícím hmotností byla tendence ke zvyšování zdánlivé clearance golimumabu (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Farmakokinetika golimumabu byla stanovena u 173 dětí s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věkovém rozmezí od 2 do 17 let. Ve studii polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy měly děti, které dostávaly golimumab v dávce 30 mg/m² (maximálně 50 mg) subkutánně každé 4 týdny, medián rovnovážných minimálních koncentrací golimumabu, který byl ve všech věkových skupinách podobný, a který byl také podobný mediánu pozorovanému u dospělých pacientů s RA léčených 50 mg golimumabu každé 4 týdny nebo mírně vyšší.

Populační farmakokinetické/farmakodynamické modelování a simulace u dětí s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou potvrdily vztah mezi sérovými expozicemi golimumabu a klinickou účinností a podporují názor, že dávkovací režim golimumabu 50 mg každé 4 týdny u dětí s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou s tělesnou hmotností nejméně 40 kg dosahuje podobných expozic, u jakých se prokázalo, že jsou účinné u dospělých.

Ulcerózní kolitida

Farmakokinetika golimumabu byla u pediatrických a dospělých pacientů s ulcerózní kolitidou podobná. Populační farmakokinetika potvrdila, že doporučený dávkovací režim přípravku Simponi vedl u pediatrických subjektů v porovnání s dospělými k podobné nebo mírně vyšší sérové expozici golimumabu v celém rozmezí tělesné hmotnosti.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

S golimumabem nebyly provedeny žádné studie mutagenity, studie fertility na zvířatech ani dlouhodobé studie kancerogenity.

Ve studii fertility a obecné reprodukční funkce u myší se při použití analogní protilátky, která selektivně inhibuje funkční aktivitu myšího TNF- α , snižoval počet březích myší. Není známo, zda byl tento nález důsledkem účinku na samce a/nebo samice. Ve studii vývojové toxicity provedené u myší po podání stejné analogní protilátky a u makaka jávského, kterým byl podáván golimumab, nebyly žádné indikace mateřské toxicity, embryotoxicity nebo teratogenního potenciálu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sorbitol (E 420)

Histidin

Monohydrát histidin-hydrochloridu
Polysorbát 80 (E 433)
Voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Simponi lze uchovávat při teplotě do 25 °C po jedno období v délce až 30 dní, pokud tato doba nepřekročí původní datum použitelnosti uvedené na krabici. Nové datum použitelnosti musí být napsáno na krabici (až 30 dní od data vyjmutí z chladničky).

Jakmile byl přípravek Simponi uchováván při pokojové teplotě, nesmí být vrácen do chladničky. Pokud přípravek Simponi není použit během 30 dní uchovávání při pokojové teplotě, musí být zlikvidován.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Simponi 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Roztok 0,5 ml v předplněné injekční stříkačce (sklo typu 1), s fixně připevněnou jehlou (nerezová ocel) a krytkou jehly (kaučuk obsahující latex). Přípravek Simponi je dostupný v baleních obsahujících 1 předplněnou injekční stříkačku a ve vícečetných baleních obsahujících 3 (3 balení po 1) předplněné injekční stříkačky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Simponi se dodává v předplněné injekční stříkačce k jednorázovému použití. Každé balení je opatřeno návodem k použití, který podrobně popisuje používání injekční stříkačky. Po vyjmutí předplněné injekční stříkačky z chladničky se musí před podáním přípravku Simponi počkat 30 minut, až dosáhne pokojové teploty. Injekční stříkačkou se nesmí třepat.

Roztok je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý a může obsahovat několik malých, průsvitných nebo bílých částic bílkoviny. Tento vzhled není neobvyklý u roztoků obsahujících bílkovinu. Přípravek Simponi se nemá podávat, pokud je barva roztoku změněná, roztok je zakalený nebo pokud obsahuje viditelné cizí částice.

Úplné pokyny k přípravě a podávání přípravku Simponi v předplněné injekční stříkačce jsou obsaženy v příbalové informaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/09/546/003 1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/09/546/004 3 předplněné injekční stříkačky

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. října 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 19. června 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

01/2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Simponi 50 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné injekční pero 0,5 ml obsahuje 50 mg golimumabu*.

- * Lidská IgG1 κ monoklonální protilátka produkovaná myší hybridomovou buněčnou linií s použitím technologie rekombinantní DNA.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedno předplněné pero obsahuje 20,5 mg sorbitolu (E 420) v 50mg dávce.

Jedno předplněné pero obsahuje 0,075 mg polysorbátu 80 (E 433) v 50mg dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněném peru (SmartJect)

Roztok je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida (RA)

Přípravek Simponi, v kombinaci s methotrexátem (MTX), je indikován:

- k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých, pokud odpověď na léčbu pomocí DMARD (disease-modifying antirheumatic drugs; nemoc modifikující antirevmatická léčiva) včetně MTX nebyla dostatečná.
- k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy u dospělých, kteří dosud nebyli léčeni MTX.

Bylo prokázáno, že přípravek Simponi v kombinaci s MTX zlepšuje tělesnou funkci a pomocí RTG vyšetření bylo prokázáno, že snižuje míru progresy poškození kloubů.

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida (pJIA)

Přípravek Simponi v kombinaci s MTX je indikován k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí od 2 let, které nedostatečně odpověděly na předchozí léčbu MTX.

Psoriatická artritida (PsA)

Přípravek Simponi, samotný nebo v kombinaci s MTX, je indikován k léčbě aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých, pokud odpověď na předchozí léčbu pomocí DMARD nebyla dostatečná. U přípravku Simponi bylo prokázáno, že u pacientů s polyartikulárními symetrickými podtypy

onemocnění snižuje rychlost progresu poškození periferních kloubů hodnoceného pomocí RTG (viz bod 5.1) a že zlepšuje fyzické funkce.

Axiální spondylartritida

Ankylozující spondylitida (AS)

Přípravek Simponi je indikován k léčbě těžké aktivní ankylozující spondylitidy u dospělých, u nichž nebyla odpověď na konvenční léčbu dostatečná.

Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu (nr-AxSpA)

Přípravek Simponi je indikován k léčbě dospělých s těžkou aktivní axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu s objektivními známkami zánětu indikovanými zvýšenou hladinou C-reaktivního proteinu (CRP) a/nebo prokázanými magnetickou rezonancí (MR), kteří měli nedostatečnou odpověď na nesteroidní antirevmatika (NSAID-nonsteroidal anti-inflammatory drugs) nebo je netolerují.

Ulcerózní kolitida (UC)

Přípravek Simponi je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů, u kterých odpověď na konvenční léčbu, včetně kortikosteroidů a 6-merkaptopurinu (6-MP) nebo azathioprinu (AZA), nebyla dostatečná, nebo kteří tuto léčbu netolerovali nebo byli pro tuto léčbu ze zdravotních důvodů kontraindikováni.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit a kontrolovat kvalifikovaný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě revmatoidní artritidy, polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy, psoriatické artritidy, ankylozující spondylitidy, axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu nebo ulcerózní kolitidy. Pacienti léčení přípravkem Simponi musí být vybaveni kartou pacienta.

Dávkování

Revmatoidní artritida

Přípravek Simponi 50 mg podávaný jednou za měsíc, ve stejný den každého měsíce.

Přípravek Simponi se má podávat současně s MTX.

Psoriatická artritida, ankylozující spondylitida nebo axiální spondylartritida bez radiologického průkazu

Přípravek Simponi 50 mg podávaný jednou za měsíc, ve stejný den každého měsíce.

U všech výše uvedených indikací dostupná data naznačují, že klinické odpovědi se obvykle dosáhne do 12 až 14 týdnů léčby (po 3-4 dávkách). U pacientů, u kterých nejsou v tomto časovém období patrné žádné známky léčebného přínosu, je nutno pokračování v léčbě přehodnotit.

Pacienti s tělesnou hmotností vyšší než 100 kg

U všech výše uvedených indikací se u pacientů s RA, PsA, AS nebo nr-AxSpA o tělesné hmotnosti převyšující 100 kg, kteří nedosahují průměrné klinické odpovědi po 3 nebo 4 dávkách, může zvážit zvýšení dávky golimumabu na 100 mg jednou za měsíc, přičemž je nutno brát v úvahu zvýšené riziko určitých závažných nežádoucích účinků při podávání dávky 100 mg v porovnání s dávkou 50 mg (viz bod 4.8). U pacientů, u kterých nejsou patrné žádné známky léčebného přínosu po aplikaci 3 až 4 dalších, 100mg dávek, je nutno pokračování v léčbě přehodnotit.

Ulcerózní kolitida u dospělých

Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 80 kg

Přípravek Simponi podávaný v počáteční dávce 200 mg, poté 100 mg ve 2. týdnu. Pacienti, kteří dosáhli odpovídající klinické odpovědi, mají dostat 50 mg v 6. týdnu a následně mají být léčeni touto dávkou každé 4 týdny. U pacientů, kteří nedosáhli dostatečné odpovědi, může být prospěšné pokračování s dávkou 100 mg v 6. týdnu a následně každé 4 týdny (viz bod 5.1).

Pacienti s tělesnou hmotností 80 kg nebo více

Přípravek Simponi podávaný v počáteční dávce 200 mg, poté 100 mg ve 2. týdnu, poté dále 100 mg každé 4 týdny (viz bod 5.1).

Během udržovací léčby mohou být dávky kortikosteroidů snižovány v souladu s doporučeními pro klinickou praxi.

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 12–14 týdnů léčby (po 4 dávkách). U pacientů, kteří v průběhu tohoto období nevykazují žádný terapeutický prospěch, je třeba znovu zvážit pokračování léčby.

Vynechaná dávka

Pokud si pacient zapomene podat přípravek Simponi v plánovaný den, vynechaná dávka se má podat hned, jakmile si na ni pacient vzpomene. Pacienty je nutno poučit, aby si nepodali dvojitou dávku jako náhradu za vynechanou dávku.

Následující dávku je nutno podat na základě následujících pokynů:

- pokud se podání opozdí o méně než 2 týdny, pacient si má podat svou vynechanou dávku a setrvat ve svém původním rozvrhu.
- pokud se podání opozdí o více než 2 týdny, pacient si má podat svou vynechanou dávku a má si nastavit nový rozvrh dávkování počínaje datem této injekce.

Zvláštní populace

Starší osoby (≥ 65 let)

U starších osob není nutná žádná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin a jater

Přípravek Simponi nebyl u těchto skupin pacientů hodnocen. Nelze uvést žádná dávkovací doporučení.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Simponi u pacientů mladších 18 let v jiné indikaci, než je pJIA a pUC, nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje. Použití přípravku Simponi u dětí mladších 2 let s pJIA nebo pUC není relevantní. Přípravek Simponi 50 mg v předplněném peru nebyl u pediatrické populace s pUC hodnocen a nedoporučuje se použití u této populace. Dávkování a způsob podání u pacientů s pUC (ve věku od 2 let s tělesnou hmotností více než 15 kg) jsou uvedeny v bodě 4.2 Souhrnu údajů o přípravku 50 mg nebo 100 mg v předplněné injekční stříkačce nebo 45 mg/0,45 ml v předplněném peru.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Přípravek Simponi 50 mg podávaný jednou měsíčně, ve stejný den každého měsíce, u dětí s tělesnou hmotností nejméně 40 kg. Předplněné pero 45 mg/0,45 ml je určeno pro podání u dětí s tělesnou hmotností menší než 40 kg s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou.

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi se obvykle dosáhne za 12 až 14 týdnů léčby (po 3-4 dávkách). U dětí, které v tomto období nemají prokázaný terapeutický přínos, je nutno pokračování v léčbě zvážit.

Způsob podání

Přípravek Simponi je určen k subkutánnímu podání. Po správném vyškolení v technice subkutánní injekce, si pacienti mohou přípravek aplikovat sami, pokud to jejich lékař uzná za vhodné s tím, že pacienti budou dle potřeby pod lékařským dohledem. Pacienty je nutno poučit, že obsah přípravku Simponi si musí aplikovat celý, podle podrobných pokynů pro použití uvedených v příbalové informaci. Pokud je nutné podání několika injekcí, injekce musí být aplikovány do různých míst na těle. Jedno předplněné pero je určeno k jednorázovému použití u jednoho pacienta a po použití se musí ihned zlikvidovat.

Pokyny k použití viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní tuberkulóza (TBC) nebo jiné těžké infekce, například sepse a oportunní infekce (viz bod 4.4).

Středně těžké nebo těžké srdeční selhání (třída III/IV dle NYHA) (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

S cílem zlepšit sledovatelnost biologických léčivých přípravků by měly být přehledně zaznamenány název a číslo šarže podávaného přípravku.

Infekce

Před započítím, v průběhu a po ukončení léčby golimumabem musí být pacienti pečlivě monitorováni na přítomnost infekce, včetně tuberkulózy. Protože eliminace golimumabu může trvat až 5 měsíců, monitorování musí pokračovat po celé toto období. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce nebo sepse, nesmí se další léčba golimumabem podávat (viz bod 4.3).

Golimumab se nesmí podávat pacientům s klinicky významnou aktivní infekcí. Pokud se zvažuje použití golimumabu u pacientů s chronickou infekcí nebo anamnézou rekurentní infekce, musí se postupovat opatrně. Pacienti musí být náležitě poučeni a musí se vyhybat expozici potenciálním rizikovým faktorům infekce.

Pacienti používající blokátory TNF jsou náchylnější k závažným infekcím.

U pacientů používajících golimumab byly hlášeny bakteriální infekce (včetně sepse a pneumonie), infekce mykobakteriální (včetně TBC), invazivní mykotické a oportunní infekce, včetně smrtelných. Některé z těchto závažných infekcí se objevily u pacientů užívajících současně imunosupresivní terapii, která spolu s jejich základním onemocněním mohla zvyšovat jejich náchylnost k infekcím. Pacienti, u kterých se vyvine nová infekce v době, kdy podstupují léčbu golimumabem, musí být pečlivě monitorováni a musí podstoupit kompletní diagnostické vyšetření. Pokud se u pacienta vyvine nová závažná infekce nebo sepse, podávání golimumabu se musí přerušit a musí se zahájit příslušná antimikrobiální nebo antimykotická léčba, dokud se infekce nedostane pod kontrolu.

Přínos a rizika léčby golimumabem je nutno pečlivě zvážit ještě před zahájením léčby golimumabem u pacientů, kteří žili nebo cestovali v oblastech s endemickým výskytem invazivních mykotických infekcí, jako je histoplazmóza, kokcidioidomykóza nebo blastomykóza. Pokud se u rizikových pacientů léčených golimumabem vyvine závažné systémové onemocnění, mělo by padnout podezření na invazivní mykotickou infekci. Stanovení diagnózy a podávání empirické antimykotické léčby u těchto pacientů by mělo být, pokud je to uskutečnitelné, provedeno po konzultaci s lékařem s odbornými znalostmi v péči o pacienty s invazivní mykotickou infekcí.

Tuberkulóza

U pacientů používajících golimumab byly hlášeny případy tuberkulózy. Je třeba poznamenat, že ve většině z těchto hlášení byla tuberkulóza extrapulmonální, projevující se jako lokální nebo diseminované onemocnění.

Před zahájením léčby golimumabem musí být všichni pacienti vyšetřeni na aktivní i inaktivní („latentní“) tuberkulózu. Toto vyšetření musí zahrnovat podrobnou anamnézu s osobní anamnézou tuberkulózy nebo možného dřívějšího kontaktu s tuberkulózou a dřívější a/nebo současné imunosupresivní léčby. U všech pacientů je nutno provést příslušná screeningová vyšetření, tj. tuberkulinový kožní nebo krevní test a RTG hrudníku (mohou platit místní doporučení). Doporučuje se zaznamenávat provádění těchto vyšetření do karty pacienta. Předepisující lékaři se upozorňují na riziko falešné negativy výsledků tuberkulinového kožního testu, zvláště u pacientů se závažným onemocněním nebo u imunosuprimovaných pacientů.

Pokud se diagnostikuje aktivní tuberkulóza, léčba golimumabem nesmí být zahájena (viz bod 4.3).

Při podezření na latentní tuberkulózu musí být konzultován lékař specializovaný na léčbu tuberkulózy. Ve všech níže popsaných situacích je třeba velmi pečlivě zvážit poměr přínosu a rizika terapie golimumabem.

Jestliže je diagnostikována inaktivní („latentní“) tuberkulóza, musí být před zahájením léčby golimumabem započata léčba latentní tuberkulózy antituberkulózní terapií podle místních doporučení.

U pacientů s vícečetnými nebo významnými rizikovými faktory tuberkulózy, kteří mají negativní test na latentní tuberkulózu, je třeba před zahájením léčby golimumabem zvážit antituberkulózní terapii. Použití antituberkulózní terapie je třeba také zvážit před zahájením léčby golimumabem u pacientů s anamnézou latentní nebo aktivní tuberkulózy, u kterých nelze ověřit, zda byl průběh léčby odpovídající.

U pacientů léčených golimumabem během léčby latentní tuberkulózy a po této léčbě se objevily případy aktivní tuberkulózy. Pacienti léčení golimumabem musí být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky aktivní tuberkulózy, a to včetně pacientů s negativním testem na latentní tuberkulózu, pacientů léčených na latentní tuberkulózu či pacientů v minulosti léčených na tuberkulózu.

Všichni pacienti musí být informováni o tom, že mají vyhledat radu lékaře, pokud se v průběhu léčby golimumabem nebo po jejím skončení objeví známky/příznaky svědčící pro tuberkulózu (např. perzistující kašel, chrádnutí/úbytek tělesné hmotnosti, mírná horečka).

Reaktivace viru hepatitidy B

Reaktivace hepatitidy B se objevovala u pacientů, kterým byl podáván inhibitor TNF, včetně golimumabu, kteří jsou chronickými nosiči viru (tj. s pozitivitou povrchového antigenu). Některé případy skončily fatálně.

Pacienti před zahájením léčby golimumabem musí být vyšetřeni na HBV infekci. U pacientů s pozitivním výsledkem testu na HBV infekci se doporučuje konzultace s lékařem se zkušenostmi s léčbou hepatitidy B.

Nosiči HBV, u kterých je léčba golimumabem nezbytná, musí být po celou dobu léčby a po několik měsíců po ukončení terapie pečlivě monitorováni, zda se u nich neobjevují známky a příznaky aktivní infekce HBV. Adekvátní údaje o léčbě pacientů, kteří jsou nosiči HBV a užívají spolu s terapií inhibitory TNF antivirovou léčbu jako prevenci reaktivace HBV, nejsou k dispozici. U pacientů, u kterých dojde k reaktivaci HBV, se musí podávání golimumabu ukončit a musí se zahájit účinná antivirová terapie s vhodnou podpůrnou léčbou.

Malignity a lymfoproliferativní onemocnění

Možná úloha léčby blokátory TNF v rozvoji malignit není známa. Na základě současných znalostí nelze vyloučit možné riziko vzniku lymfomů, leukemie nebo jiných malignit u pacientů léčených inhibitory TNF. Obezřetně je třeba postupovat při zvažování léčby blokátory TNF u pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním v anamnéze nebo při zvažování pokračování léčby u pacientů, u nichž se zhoubné nádorové onemocnění objevilo.

Malignity v pediatrii

Malignity, některé končící úmrtím, byly po uvedení přípravku na trh hlášeny u dětí, dospívajících a mladých dospělých (až do 22 let věku), kteří byli léčeni blokátory TNF (začátek léčby ≤ 18 let věku). Přibližně polovina případů byly lymfomy. Ostatní případy představovaly různorodé druhy malignit a zahrnovaly vzácné malignity obvykle spojené s imunosupresí. Riziko rozvoje malignit u dětí a dospívajících léčených blokátory TNF nelze vyloučit.

Lymfom a leukemie

V kontrolovaných klinických hodnoceních se všemi látkami blokujícími TNF, včetně golimumabu, bylo pozorováno více případů lymfomu mezi pacienty používajícími anti-TNF léčbu oproti kontrolním pacientům. V průběhu klinických hodnocení fáze IIb a fáze III s přípravkem Simponi u pacientů s RA, PsA a AS byla incidence lymfomu u pacientů léčených golimumabem vyšší, než incidence předpokládaná v běžné populaci. U pacientů léčených golimumabem byly hlášeny případy leukemie. U pacientů s revmatoidní artritidou s dlouhotrvajícím vysoce aktivním zánětlivým onemocněním je riziko vzniku leukemie a lymfomu vyšší, což stanovení rizika komplikuje.

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených jinými látkami blokujícími TNF hlášeny vzácné případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu (HSTCL) (viz bod 4.8). Tento vzácný typ T-buněčného lymfomu má velmi agresivní průběh onemocnění a je obvykle fatální. K většině případů došlo u dospívajících a mladých mužů, přičemž téměř všichni užívali souběžně azathioprin (AZA) nebo 6-merkaptopurin (6-MP) pro léčbu zánětlivého onemocnění střev. Možné riziko kombinace AZA nebo 6-MP s golimumabem je třeba pečlivě zvážit. Riziko rozvoje hepatosplenického T-buněčného lymfomu nelze u pacientů léčených blokátory TNF vyloučit.

Malignity jiné než lymfom

V kontrolovaných částech klinických hodnocení přípravku Simponi fáze IIb a fáze III u pacientů s RA, PsA, AS a UC byla incidence nelymfomových malignit (s výjimkou nemelanomového kožního karcinomu) obdobná ve skupině s golimumabem i v kontrolní skupině.

Dysplazie/karcinom tračníku

Není známo, zda léčba golimumabem ovlivňuje riziko vzniku dysplazie nebo kolorektálního karcinomu. Všichni pacienti s ulcerózní kolitidou, u kterých existuje zvýšené riziko pro vznik dysplazie nebo kolorektálního karcinomu (např. pacienti s dlouhotrvající ulcerózní kolitidou nebo primární sklerotizující

cholangitidou), nebo kteří mají dysplazii nebo kolorektální karcinom v anamnéze musí podstupovat pravidelné vyšetření na možný rozvoj dysplazie ještě před zahájením léčby a dále pak v jejím průběhu. Toto vyšetření musí, v souladu s místními požadavky, zahrnovat kolonoskopii a biopsie. U pacientů s nově diagnostikovanou dysplazií, kteří jsou léčeni golimumabem, musí být rizika a přínosy pro jednotlivé pacienty pečlivě zhodnoceny a je nutno zvážit, zda v léčbě pokračovat.

V explorativní klinické studii, hodnotící používání golimumabu u pacientů se závažným perzistujícím astmatem, bylo u pacientů léčených golimumabem hlášeno více malignit než u kontrolních pacientů (viz bod 4.8). Význam tohoto nálezu není znám.

V explorativní klinické studii, hodnotící používání jiného antagonisty-TNF, infliximabu, u pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN), bylo hlášeno více malignit, hlavně plic nebo hlavy a krku, u pacientů léčených infliximabem oproti kontrolním pacientům. Všichni pacienti měli v anamnéze těžké kuřáctví. Mělo by se tedy dbát zvýšené opatrnosti při používání jakéhokoli inhibitoru TNF u pacientů s CHOPN, stejně tak jako u pacientů se zvýšeným rizikem malignity v důsledku těžkého kuřáctví.

Nádorová onemocnění kůže

U pacientů, kteří byli léčeni inhibitory TNF, včetně golimumabu, byl hlášen výskyt melanomu a karcinomu z Merkelových buněk (viz bod 4.8). Doporučuje se pravidelné kožní vyšetření, zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik rakoviny kůže.

Městnavé srdeční selhání (CHF)

Při léčbě blokátory TNF, včetně golimumabu, byly popsány případy zhoršení městnavého srdečního selhání (CHF) a nový vznik CHF. Některé případy měly fatální průběh. V jednom klinickém hodnocení s jiným inhibitoru TNF bylo pozorováno zhoršení městnavého srdečního selhání a zvýšení mortality v důsledku CHF. Golimumab nebyl hodnocen u pacientů s CHF. Golimumab se musí u pacientů s mírným srdečním selháním (třída I/II dle NYHA) používat opatrně. Pacienti musí být pečlivě monitorováni a u těch, u kterých se rozvinou nové příznaky srdečního selhání nebo u kterých se zhorší stávající příznaky, se musí léčba golimumabem přerušit (viz bod 4.3).

Neurologické příhody

Používání přípravků blokujících TNF, včetně golimumabu, bylo spojeno s případy nového vzniku nebo exacerbace klinických příznaků a/nebo radiografickými nálezy demyelinizačních onemocnění centrálního nervového systému, včetně sklerózy multiplex a periferních demyelinizačních onemocnění. U pacientů s preexistujícími nebo nedávno vzniklými demyelinizačními onemocněními je nutné před zahájením podávání golimumabu pečlivě zvážit přínosy a rizika léčby blokátorem TNF. V případě vzniku těchto onemocnění je třeba zvážit vysazení léčby golimumabem (viz bod 4.8).

Operace

U pacientů, kteří podstoupili chirurgické zákroky, včetně artroplastik, jsou jen omezené zkušenosti s ohledem na bezpečnost golimumabu. Pokud se plánuje chirurgický zákrok, je třeba brát v úvahu dlouhý poločas přípravku. Pacient, u něhož je nutná operace při současném používání golimumabu, musí být pečlivě monitorován na výskyt infekcí a musí být provedena odpovídající opatření.

Imunosuprese

Přípravky blokující TNF, včetně golimumabu, mohou mít vliv na protiinfekční a protinádorovou obranu hostitele, protože TNF je mediátorem zánětu a moduluje buněčnou imunitní odpověď.

Autoimunitní procesy

Relativní deficit TNF- α způsobený léčbou blokátory TNF může vést ke spuštění autoimunitního procesu. Pokud se u pacienta po léčbě golimumabem objeví příznaky svědčící pro syndrom podobný lupusu (lupus-like syndrom) a pokud je pacient pozitivní na protilátky proti dvouvláknové DNA, léčba golimumabem se musí přerušit (viz bod 4.8).

Hematologické reakce

U pacientů, kterým byly podávány blokátory TNF, včetně golimumabu, byla hlášena pancytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytóza, aplastická anemie a trombocytopenie. Všichni pacienti musí být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou péči, jestliže se u nich objeví známky nebo příznaky připomínající krevní dyskrázii (např. perzistující horečka, podlitiny, krvácení, bledost). Přerušeni léčby golimumabem se musí zvážit u pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami.

Současné podávání inhibitorů TNF a anakinry

V klinických hodnoceních byly při současném podávání anakinry a jiného blokátoru TNF - etanerceptu zaznamenány závažné infekce a neutropenie, bez aditivního klinického přínosu. Vzhledem k povaze nežádoucích účinků pozorovaných při této kombinované léčbě mohou mít podobné toxické účinky také kombinace anakinry a jiných látek blokujiících TNF. Kombinace golimumabu a anakinry se nedoporučuje.

Současné podávání inhibitorů TNF a abataceptu

V klinických hodnoceních bylo současné podávání inhibitorů TNF a abataceptu spojeno s vyšším rizikem infekcí, včetně závažných infekcí, v porovnání s inhibitory TNF samotnými, bez aditivního klinického přínosu. Kombinace golimumabu a abataceptu se nedoporučuje.

Současné podávání s jinou biologickou léčbou

Informace týkající se současného podávání golimumabu s jinou biologickou léčbou používanou k léčbě stejných stavů jako golimumab jsou nedostatečné. Současné používání golimumabu s těmito biologiky se nedoporučuje vzhledem k možnosti zvýšeného rizika infekce a dalších potenciálních farmakologických interakcí.

Převedení mezi biologickými DMARDs

V případě převedení léčby z jednoho biologického přípravku na jiný je nutná zvýšená opatrnost a pacienti musí být i nadále monitorováni, jelikož překrývající se biologická aktivita může dále zvyšovat riziko výskytu nežádoucích účinků, včetně infekce.

Vakcinace/terapeutická infekční agens

Pacienti léčení golimumabem mohou být současně očkováni, s výjimkou očkování živými vakcínami (viz body 4.5 a 4.6). U pacientů léčených antagonisty-TNF jsou k dispozici jen omezené údaje týkající se odpovědi na očkování živými vakcínami nebo sekundárního přenosu infekce živými vakcínami. Použití živých vakcín by mohlo způsobit klinické infekce, včetně diseminovaných infekcí.

Další použití terapeutických infekčních agens, jako jsou živé atenuované bakterie (např. instalace BCG do močového měchýře při léčbě rakoviny), by mohlo způsobit klinické infekce, včetně diseminovaných infekcí. Nedoporučuje se podávat terapeutické infekční agens současně s golimumabem.

Alergické reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy závažných systémových reakcí z precitlivělosti (včetně anafylaktické reakce) po podání golimumabu. Některé z těchto reakcí se vyskytly po prvním podání golimumabu. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiné závažné alergické reakce, podávání golimumabu se musí neprodleně přerušit a musí se zahájit příslušná léčba.

Přecitlivělost na latex

Krytka jehly na předplněném peru nebo na předplněné injekční stříkačce se vyrábí ze suchého přírodního kaučuku obsahujícího latex a může u jedinců citlivých na latex vyvolávat alergické reakce.

Zvláštní populace

Starší osoby (≥ 65 let)

V klinických hodnoceních fáze III u RA, PsA, AS a UC nebyly u pacientů ve věku 65 let nebo starších, kteří používali golimumab, ve srovnání s mladšími pacienty pozorovány žádné celkové rozdíly v nežádoucích příhodách (AEs), závažných nežádoucích příhodách (SAEs) a závažných infekcích. Při léčbě starších osob je však třeba postupovat opatrně a dbát zvýšené pozornosti s ohledem na výskyt infekcí. Ve studii nr-AxSpA nebyl žádný pacient ve věku 45 let a více.

Porucha funkce ledvin a jater

Nebyla provedena žádná specifická klinická hodnocení golimumabu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. Golimumab se musí u subjektů s poruchou funkce jater používat opatrně (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Vakcinace

Pokud je to možné, doporučuje se, aby před zahájením léčby golimumabem byli pediatrickí pacienti proočkováni dle platných pokynů pro očkování (viz Vakcinace/terapeutická infekční agens výše).

Pomocné látky se známým účinkem

Sorbitol

Přípravek Simponi obsahuje sorbitol (E 420). U pacientů se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou (viz bod 2).

Polysorbát 80

Přípravek Simponi obsahuje 0,075 mg polysorbátu 80 (E 433) v jednom předplněném peru. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce (viz bod 2).

Potenciální chyby medikace

Přípravek Simponi je registrován v silách 50 mg a 100 mg pro subkutánní podání. Je důležité, aby byla podána správná síla, jak je uvedeno v dávkování (viz bod 4.2). Je třeba dbát na podávání správné dávky, aby pacienti nebyli poddávkováni nebo předávkováni.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

Současné podávání s jinou biologickou léčbou

Kombinace golimumabu s jinou biologickou léčbou používanou k léčbě stejných stavů jako golimumab, včetně anakinry a abataceptu, se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Živé vakcíny/terapeutická infekční agens

Živé vakcíny by se neměly podávat souběžně s golimumabem (viz body 4.4 a 4.6).

Terapeutická infekční agens se nesmí podávat souběžně s golimumabem (viz bod 4.4).

Methotrexát

Ačkoliv současné užívání MTX vede u pacientů s RA, PsA nebo AS k vyšším minimálním koncentracím golimumabu v ustáleném stavu, údaje nesvědčí pro potřebu úpravy dávky ani u golimumabu, ani u MTX (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí používat vhodnou antikoncepční metodu, aby se zabránilo otěhotnění, a v jejím používání mají pokračovat ještě nejméně 6 měsíců po poslední injekci golimumabu.

Těhotenství

Existuje středně velký soubor (přibližně 400) prospektivně shromážděných údajů z těhotenství vystavených golimumabu, vedoucích k porodu živého dítěte se známými výsledky, včetně 220 těhotenství vystavených golimumabu během prvního trimestru. V populační studii ze severní Evropy zahrnující 131 těhotenství (a 134 novorozenců) se vyskytlo 6/134 (4,5 %) příhod závažných vrozených anomálií po *in utero* expozici přípravku Simponi ve srovnání s 599/10 823 (5,5 %) příhodami po nebiologické systémové terapii v porovnání se 4,6 % v běžné populaci studie. Poměry pravděpodobností (OR – *odds ratios*), upravené na rušivé faktory, byly 0,79 (95% interval spolehlivosti - CI 0,35 - 1,81) pro přípravek Simponi vs. nebiologická systémová terapie a 0,95 (95% interval spolehlivosti - CI 0,42 - 2,16) pro přípravek Simponi vs. běžná populace, v uvedeném pořadí.

Vzhledem k jeho inhibici TNF může podávání golimumabu v průběhu těhotenství ovlivnit normální imunitní odpovědi u novorozenceho dítěte. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Dostupné klinické zkušenosti jsou omezené. Golimumab má být používán během těhotenství pouze v případě nutné potřeby.

Golimumab prochází placentou. Po léčbě monoklonální protilátkou blokující TNF v době těhotenství jsou po dobu 6 měsíců zachycovány protilátky v séru novorozence narozeného léčené matce. Tito novorozenci následně mohou vykazovat zvýšené riziko infekcí.

Podávání živých vakcín novorozencům vystavených golimumabu v děloze se nedoporučuje po dobu 6 měsíců po podání poslední injekce matce během jejího těhotenství (viz. body 4.4 a 4.5).

Kojení

Není známo, zda se golimumab vylučuje do mateřského mléka, ani zda se po požití systémově vstřebává. U golimumabu se prokázalo, že u opic přestupuje do mateřského mléka, a protože lidské imunoglobuliny se do mléka vylučují, ženy v průběhu léčby golimumabem a po alespoň 6 měsíců po jejím ukončení nesmí kojit.

Fertilita

S golimumabem nebyly prováděny studie fertility na zvířatech. Studie fertility u myší, ve kterých se používala analogní protilátka, která selektivně inhibuje funkční aktivitu myšího TNF- α , neprokázala významné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Simponi má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání přípravku Simponi se nicméně mohou objevit závratě (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení u pacientů s RA, PsA, AS, nr-AxSpA a UC byla infekce horních cest dýchacích, která se vyskytla u 12,6 % pacientů léčených golimumabem ve srovnání s 11,0% u kontrolních pacientů. Nejzávažnější nežádoucí účinky, které byly hlášeny při léčbě golimumabem, byly závažné infekce (včetně sepse, pneumonie, tuberkulózy, invazivních mykotických a oportunních infekcí), demyelinizační poruchy, reaktivace HBV, městnavé srdeční selhání, autoimunní procesy (lupus-like syndrom), hematologické reakce, závažná systémová hypersensitivita (zahrnující anafylaktickou reakci), vaskulitida, lymfom a leukemie (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických hodnoceních a hlášené z celosvětových sledování po uvedení golimumabu na trh jsou uvedené v tabulce 2. V rámci stanovených tříd orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny pod příslušnou skupinou četností a pomocí následující konvence: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1
Seznam nežádoucích účinků

Infekce a infestace	Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích (nasofaryngitida, faryngitida, laryngitida a rinitida)
	Časté: Bakteriální infekce (jako je celulitida), infekce dolních cest dýchacích (jako je pneumonie), virové infekce (jako je chřipka a herpes), bronchitida, sinusitida, superficiální mykotická infekce, absces
	Méně časté: Sepse včetně septického šoku, pyelonefritida
	Vzácné: Tuberkulóza, oportunní infekce (jako jsou invazivní mykotické infekce [histoplazmóza, kokcidiodomykóza, pneumocystóza], bakteriální, atypická mykobakteriální a protozoární infekce), reaktivace hepatitidy B, bakteriální artritida, infekční burzitida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené	Méně časté: Neoplazmata (jako je nádorové onemocnění kůže, skvamocelulární karcinom a melanocytární névus)
	Vzácné: Lymfom, leukemie, melanom, karcinom z Merkelových buněk
	Není známo: Hepatosplenický T-buněčný lymfom*, Kaposiho sarkom
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté: Leukopenie (včetně neutropenie), anemie
	Méně časté: Trombocytopenie, pancytopenie
	Vzácné: Aplastická anemie, agranulocytóza
Poruchy imunitního systému	Časté: Alergické reakce (bronchospasmus, hypersenzitivita, kopřivka), pozitivní autoprotilátky

	Vzácné:	Závažné systémové reakce z přecitlivělosti (včetně anafylaktické reakce), vaskulitida (systémová), sarkoidóza
Endokrinní poruchy	Méně časté:	Porucha štítné žlázy (jako je hypotyreóza, hypertyreóza a struma)
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté:	Zvýšení glykemie, zvýšení lipidů
Psychiatrické poruchy	Časté:	Deprese, insomnie
Poruchy nervového systému	Časté:	Závrať, bolest hlavy, parestezie
	Méně časté:	Poruchy rovnováhy
	Vzácné:	Demyelinizační onemocnění (centrální a periferní), poruchy chuti
Poruchy oka	Méně časté:	Poruchy zraku (jako je rozostřené vidění a snížení zrakové ostrosti), konjunktivitida, alergie oka (jako je svědění a podráždění)
Srdeční poruchy	Méně časté:	Arytmie, ischemická choroba srdeční
	Vzácné:	Městnavé srdeční selhání (nově vzniklé nebo zhoršující se)
Cévní poruchy	Časté:	Hypertenze
	Méně časté:	Trombóza (jako je hluboká venózní a aortální), návaly/zrudnutí
	Vzácné:	Raynaudův syndrom
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté:	Astma a příbuzné symptomy (jako jsou pískoty a bronchiální hyperaktivita)
	Méně časté:	Intersticiální plicní onemocnění
Gastrointestinální poruchy	Časté:	Dyspepsie, gastrointestinální a abdominální bolest, nauzea, gastrointestinální zánětlivé poruchy (jako je gastritida a kolitida), stomatitida
	Méně časté:	Obstipace, gastroezofageální reflux
Poruchy jater a žlučových cest	Časté:	Zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy
	Méně časté:	Cholelitiáza, porucha jater
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté:	Svědění, vyrážka, alopecie, dermatitida
	Méně časté:	Kožní bulózní reakce, psoriáza (nově vzniklá nebo zhoršení preexistující psoriázy, palmární/plantární a pustulózní), kopřivka
	Vzácné:	Lichenoidní reakce, exfoliace kůže, vaskulitida (kožní)
	Není známo:	Zhoršení příznaků dermatomyozitidy
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Vzácné:	Lupus-like syndrom

Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné: Poruchy močového měchýře, poruchy ledvin
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté: Poruchy prsu, menstruační poruchy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté: Horečka, astenie, reakce v místě vpichu injekce (jako je erytém, kopřivka, zatvrdnutí, bolest, podlitina, svědění, podráždění a parestezie v místě vpichu injekce), hrudní diskomfort Vzácné: Porucha hojení
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté: Fraktury kostí

* Pozorováno u jiných látek blokujících TNF.

V celém tomto bodě je pro všechna použití golimumabu medián trvání následného pozorování (přibližně 4 roky) uváděn obecně. Tam, kde je použití golimumabu popsáno pomocí dávky, je medián trvání následného pozorování proměnlivý (přibližně 2 roky u 50mg dávky, přibližně 3 roky u 100mg dávky), protože pacienti mohli přecházet z jedné dávky na druhou.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení byla infekce horních cest dýchacích, která se vyskytla u 12,6 % pacientů léčených golimumabem (incidence na 100 subjektoroků: 60,8; 95% interval spolehlivosti: 55,0; 67,1), ve srovnání s 11,0% u kontrolních pacientů (incidence na 100 subjektoroků: 54,5; 95% interval spolehlivosti: 46,1; 64,0). V kontrolovaných i nekontrolovaných částech klinických hodnocení s mediánem následného sledování přibližně 4 roky byla incidence infekcí horních cest dýchacích na 100 subjektoroků 34,9 příhody; 95% interval spolehlivosti – CI: 33,8; 36,0 u golimumabem léčených pacientů.

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení byly pozorovány infekce u 23,0% pacientů léčených golimumabem (incidence na 100 subjektoroků: 132,0; 95% interval spolehlivosti: 123,3; 141,1), oproti 20,2% u kontrolních pacientů (incidence na 100 subjektoroků: 122,3; 95% interval spolehlivosti: 109,5; 136,2). V kontrolovaných i nekontrolovaných částech klinických hodnocení s mediánem následného sledování přibližně 4 roky byla incidence na 100 subjektoroků 81,1 příhody; 95% interval spolehlivosti: 79,5; 82,8 u pacientů léčených golimumabem.

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení RA, PsA, AS a nr-AxSpA byly pozorovány závažné infekce u 1,2% pacientů léčených golimumabem a u 1,2% pacientů užívajících kontrolní léčbu. Incidence závažných infekcí na 100 subjektoroků byla u následného sledování v kontrolovaném období klinických hodnocení RA, PsA, AS a nr-AxSpA 7,3; 95% interval spolehlivosti: 4,6; 11,1 u pacientů ze skupiny léčené golimumabem 100 mg, 2,9; 95% interval spolehlivosti: 1,2; 6,0 u pacientů ze skupiny léčené golimumabem 50 mg a 3,6; 95% interval spolehlivosti: 1,5; 7,0 u skupiny s placebem.

V kontrolovaném období klinických hodnocení indukce golimumabem u pacientů s UC byly pozorovány závažné infekce u 0,8% pacientů léčených golimumabem oproti 1,5% pacientů užívajících kontrolní léčbu. Závažné infekce pozorované u pacientů léčených golimumabem zahrnovaly tuberkulózu, bakteriální infekce zahrnující sepsi a pneumonii, invazivní mykotické infekce a jiné oportunní infekce. Některé z těchto infekcí byly fatální. V kontrolovaných a nekontrolovaných částech pivotních klinických

hodnocení s mediánem následného sledování až 3 roky byl pozorován větší výskyt závažných infekcí, včetně oportunních infekcí a tuberkulózy u pacientů léčených golimumabem 100 mg, v porovnání s pacienty léčenými golimumabem 50 mg. Incidence všech závažných infekcí na 100 subjektoroků byla 4,1; 95% interval spolehlivosti: 3,6; 4,5 u pacientů léčených golimumabem 100 mg a 2,5; 95% interval spolehlivosti: 2,0; 3,1 u pacientů léčených golimumabem 50 mg.

Malignity

Lymfom

Incidence lymfomu u pacientů léčených golimumabem byla v průběhu pivotních klinických hodnocení vyšší, než se očekává v běžné populaci. V kontrolovaných a nekontrolovaných částech těchto klinických hodnocení při mediánu sledování až 3 roky byl pozorován větší výskyt lymfomu u pacientů léčených golimumabem 100 mg v porovnání s pacienty léčenými golimumabem 50 mg. Lymfom byl diagnostikován u 11 subjektů (1 ze skupin léčených golimumabem 50 mg a 10 ze skupin léčených golimumabem 100 mg), s incidencí (95% interval spolehlivosti) na 100 subjektoroků následného sledování 0,03 (0,00; 0,15) pro golimumab 50 mg a 0,13 (0,06; 0,24) příhody pro golimumab 100 mg a 0,00 (0,00; 0,57) pro placebo. Většina lymfomů se vyskytla v klinickém hodnocení GO-AFTER, do kterého byli zařazeni pacienti již v minulosti léčení antagonisty-TNF a delší dobou trvání choroby, jejichž onemocnění bylo více refrakterní (viz bod 4.4).

Malignity jiné než lymfom

V kontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení a v období přibližně 4 let následného sledování byla incidence nelymfomových malignit (s výjimkou nemelanomové rakoviny kůže) ve skupinách s golimumabem a skupinách kontrolních obdobná. V průběhu přibližně 4 let následného sledování byla incidence nelymfomových malignit (s výjimkou nemelanomové rakoviny kůže) podobná jako u běžné populace.

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s mediánem následného sledování až 3 roky byla nemelanomová rakovina kůže diagnostikována u 5 subjektů léčených placebem, 10 subjektů léčených golimumabem 50 mg a 31 subjektů léčených golimumabem 100 mg, s incidencí (95% interval spolehlivosti) na 100 subjektoroků následného sledování 0,36 (0,26; 0,49) pro kombinovaný golimumab a 0,87 (0,28; 2,04) pro placebo.

V kontrolovaném a nekontrolovaném období pivotních klinických hodnocení s mediánem následného sledování až 3 roky byly malignity s výjimkou melanomu, nemelanomové rakoviny kůže a lymfomu diagnostikovány u 5 subjektů léčených placebem, 21 subjektů léčených golimumabem 50 mg a 34 subjektů léčených golimumabem 100 mg, s incidencí (95% interval spolehlivosti) na 100 subjektoroků následného sledování 0,48 (0,36; 0,62) pro kombinovaný golimumab a 0,87 (0,28; 2,04) pro placebo (viz bod 4.4).

Případy hlášené v klinických hodnoceních u astmatu

V jednom explorativním klinickém hodnocení se pacientům s těžkým perzistujícím astmatem v týdnu 0 podávala subkutánně nasycovací dávka golimumabu (150% přiřazené léčebné dávky), následovaná golimumabem v dávce 200 mg, 100 mg nebo 50 mg každé 4 týdny subkutánně až do 52. týdne. Ve sloučených skupinách léčených golimumabem (n = 230) bylo hlášeno 8 malignit a v placebové skupině (n = 79) žádná. Lymfom byl hlášen u 1 pacienta, nemelanomová rakovina kůže u 2 pacientů a další malignity u 5 pacientů. Nebylo pozorováno žádné specifické sdružení některého typu malignity.

V průběhu placebem kontrolovaných částí klinického hodnocení byla incidence (95% interval spolehlivosti) všech malignit na 100 subjektoroků ve skupině s golimumabem 3,19 (1,38; 6,28). V tomto klinickém hodnocení byla incidence (95% interval spolehlivosti) lymfomu na 100 subjektoroků následného sledování u subjektů léčených golimumabem 0,40 (0,01; 2,20), u nemelanomové rakoviny

kůže to bylo 0,79 (0,10; 2,86) a u jiných malignit 1,99 (0,64, 4,63). U subjektů s placebem byla incidence (95% interval spolehlivosti) těchto malignit na 100 subjektoroků následného sledování 0,00 (0,00; 2,94). Význam tohoto nálezu není znám.

Neurologické příhody

V kontrolovaných i nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s průměrnou dobou trvání následného sledování až 3 roky byl u pacientů léčených 100 mg golimumabu pozorován vyšší výskyt demyelinizace oproti pacientům léčeným 50 mg golimumabu (viz bod 4.4).

Zvýšení jaterních enzymů

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení u RA a PsA se objevovala mírná zvýšení ALT (> 1 a < 3 x horní hranice normy (HHN)), a to u obdobné části pacientů léčených golimumabem a kontrolní skupiny pacientů v klinických hodnoceních s RA a PsA (22,1 % až 27,4 % pacientů); v klinických hodnoceních s AS a nr-AxSpA docházelo k mírnému zvýšení ALT více u pacientů léčených golimumabem (26,9 %) než u kontrolní skupiny pacientů (10,6 %). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s RA a PsA s průměrnou dobou následného sledování přibližně 5 let byla incidence mírných zvýšení ALT v klinických hodnoceních s RA a PsA obdobná u pacientů léčených golimumabem a kontrolní skupiny pacientů. V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení indukce golimumabem u UC došlo k mírnému zvýšení ALT (> 1 a < 3 x HHN) s podobným poměrem u pacientů léčených golimumabem (8,0 %) a u kontrolních pacientů (6,9 %). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních hodnocení pacientů s UC a mediánem následného sledování přibližně 2 roky byl podíl pacientů s mírným zvýšením ALT 24,7 % u pacientů používajících golimumab během udržovací části studie UC.

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení s RA a AS byla zvýšení ALT ≥ 5 x HHN méně častá a byla zaznamenávána častěji u pacientů léčených golimumabem (0,4 % až 0,9 %) než u kontrolní skupiny pacientů (0,0 %). Tato tendence nebyla pozorována v populaci s PsA. V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s RA, PsA a AS s průměrnou dobou následného sledování přibližně 5 let byla incidence zvýšení ALT ≥ 5 x HHN obdobná u pacientů léčených golimumabem i kontrolní skupiny pacientů. Tato zvýšení byla vesměs asymptomatická a hladiny se snižovaly nebo upravily při pokračování léčby golimumabem nebo jejím přerušení či úpravě souběžně podávaných léčivých přípravků. V kontrolovaném a nekontrolovaném období studie nr-AxSpA (až 1 rok) nebyly hlášeny žádné případy. V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení indukce golimumabem u UC došlo ke zvýšení ALT ≥ 5 x HHN s podobným poměrem u pacientů léčených golimumabem (0,3 %) a u pacientů léčených placebem (1,0 %). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních hodnocení pacientů s UC a mediánem následného sledování přibližně 2 roky byl podíl pacientů se zvýšením ALT ≥ 5 x HHN u pacientů používajících golimumab 0,8 % během udržovací části studie UC.

V rámci pivotních klinických hodnocení u RA, PsA, AS a nr-AxSpA se u jednoho pacienta v klinickém hodnocení u RA s preexistujícími abnormalitami jaterních testů, léčený dalšími léčivými přípravky s možnými obdobnými účinky, který byl léčen golimumabem, rozvinula neinfekční fatální hepatitida se žloutenkou. Role golimumabu jako přispívajícího nebo zhoršujícího faktoru nemůže být vyloučena.

Reakce v místě vpichu injekce

V kontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení došlo u 5,4% pacientů léčených golimumabem k reakcím v místě vpichu injekce, oproti 2,0% u kontrolní skupiny pacientů. Přítomnost protilátek proti golimumabu může zvyšovat riziko reakcí v místě vpichu injekce. Většina reakcí v místě vpichu injekce byla mírného až středního stupně a nejčastějším projevem byl erytém v místě vpichu injekce. Reakce v místě vpichu injekce všeobecně nevyžadovaly nutnost vysazení léčivého přípravku.

V kontrolovaném klinickém hodnocení fáze IIb a/nebo III u RA, PsA, AS, nr-AxSpA, těžkého perzistujícího astmatu a klinickém hodnocení fáze II/III u UC se u žádného pacienta léčeného golimumabem neobjevily anafylaktické reakce.

Autoimunitní protilátky

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení se v období 1 roku následného sledování nově objevila pozitivita ANA (v titrech 1:160 nebo více) u 3,5% pacientů léčených golimumabem a u 2,3% kontrolní skupiny pacientů. Frekvence anti-dsDNA protilátek v období 1 roku následného sledování byla u pacientů, kteří byli na počátku anti-dsDNA negativní, 1,1 %.

Pediatrická populace

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Bezpečnost golimumabu byla hodnocena ve studii fáze III u 173 pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věku od 2 do 17 let. Průměrná doba následného pozorování byla přibližně 2 roky. V této studii byly typ a četnost hlášených nežádoucích příhod obecně podobné typům a četnostem nežádoucích příhod ze studií RA u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

V jednom klinickém hodnocení byly bez toxicity limitující dávku podávány intravenózně jednorázové dávky až 10 mg/kg. V případě předávkování se doporučuje pacienta monitorovat a sledovat, zda se neobjevují jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích účinků a neprodleně podat vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α), ATC kód: L04AB06

Mechanismus účinku

Golimumab je lidská monoklonální protilátka, která vytváří vysoce afinitní, stabilní komplexy se solubilními i transmembránovými bioaktivními formami lidského TNF- α , čímž brání vazbě TNF- α na jeho receptory.

Farmakodynamické účinky

Bylo prokázáno, že vazba lidského TNF golimumabem, neutralizuje TNF- α -indukovanou expresi adhezních molekul- E-selektinu, adhezních molekul cévních buněk VCAM-1 (*vascular cell adhesion*

molecule) a mezibuněčných adhezních molekul ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*) na buněčném povrchu lidských endoteliálních buněk. *In vitro* golimumab také potlačoval TNF-indukovanou sekreci interleukinu (IL)-6, IL-8 a faktoru stimulujícího kolonie granulocytů-makrofágů (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*, GM-CSF) lidskými endoteliálními buňkami.

Oproti placebo bylo pozorováno snížení hladin C-reaktivního proteinu (CRP) a léčba přípravkem Simponi vedla ve srovnání s kontrolní léčbou k významnému snížení sérových hladin IL-6, ICAM-1, MMP-3 (matrix-metaloproteinázy) a VEGF -vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (*vascular endothelial growth factor*) oproti výchozím hodnotám. Navíc došlo ke snížení hladin TNF- α u pacientů s RA a AS a snížily se i hladiny IL-8 u pacientů s PsA. Tyto změny byly pozorovány při prvním hodnocení (4. týden) po iniciální aplikaci přípravku Simponi a obecně přetrvávaly až do 24. týdne.

Klinická účinnost

Revmatoidní artritida u dospělých

Účinnost přípravku Simponi byla prokázána ve třech multicentrických, randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických hodnoceních u více než 1 500 pacientů ve věku ≥ 18 let, se středně těžkou až těžkou aktivní RA diagnostikovanou podle kritérií Americké revmatologické společnosti (American College of Rheumatology, ACR), která před skríníngem trvala alespoň po dobu 3 měsíců. Pacienti měli minimálně 4 oteklé a 4 citlivé klouby. Přípravek Simponi nebo placebo se podávaly subkutánně každé 4 týdny.

Klinické hodnocení GO-FORWARD hodnotilo 444 pacientů, kteří trpěli aktivní RA navzdory stabilní dávce MTX alespoň 15 mg/týden a nebyli dříve léčeni inhibitory TNF. Pacienti byli randomizováni do skupin placebo + MTX, přípravek Simponi 50 mg + MTX, přípravek Simponi 100 mg + MTX nebo přípravek Simponi 100 mg + placebo. Pacienti, kteří dostávali placebo + MTX byli po 24. týdnu převedeni na přípravek Simponi 50 mg + MTX. V 52. týdnu vstoupili pacienti do otevřeného dlouhodobého prodloužení léčby.

Klinické hodnocení GO-AFTER posuzovalo 445 pacientů, kteří byli dříve léčeni jedním nebo více blokátory TNF, adalimumabem, etanerceptem nebo infliximabem. Pacienti byli randomizováni do skupiny s placebem, přípravkem Simponi 50 mg nebo přípravkem Simponi 100 mg. Pacientům bylo dovoleno během klinického hodnocení pokračovat v souběžné léčbě nemoc modifikujícími antirevmatickými léčivy, a to MTX, sulfasalazinem (SSZ), a/nebo hydroxychlorochinem (HCQ). Za důvod přerušeni předchozí anti-TNF léčby byla uváděna nedostatečná účinnost (58 %), nesnášenlivost (13 %), a/nebo jiné důvody než bezpečnost či účinnost (29 %, většinou finanční důvody).

Do klinického hodnocení GE-BEFORE bylo zařazeno 637 pacientů s aktivní revmatoidní artritidou, kteří dosud nebyli léčeni MTX a také nebyli v minulosti léčeni antagonistou-TNF. Pacienti byli randomizováni k léčbě placebem + MTX, přípravkem Simponi 50 mg + MTX, přípravkem Simponi 100 mg + MTX nebo přípravkem Simponi 100 mg + placebem. V 52. týdnu vstoupili pacienti do otevřené dlouhodobé prodloužené fáze, ve které pacienti léčeni placebem + MTX, kteří měli alespoň 1 bolestivý nebo oteklý kloub, byli převedeni na přípravek Simponi 50 mg + MTX.

(Ko)primárním cílovým parametrem klinického hodnocení GO-FORWARD bylo procento pacientů dosahujících ve 14. týdnu odpovědi ACR 20 a zlepšení v dotazníku na hodnocení zdraví (Health Assessment Questionnaire, HAQ) ve 24. týdnu. V klinickém hodnocení GO-AFTER bylo primárním cílovým parametrem procento pacientů, kteří ve 14. týdnu dosáhli odpovědi ACR 20. V klinickém hodnocení GO-BEFORE byly koprímárními cílovými faktory procento pacientů, kteří dosáhli v 24. týdnu odpovědi ACR 50 a změna modifikovaného van der Heijde-Sharpova (vdH-S) skóre v 52. týdnu. Spolu s primárním cílovým parametrem/primárními cílovými parametry se prováděla další hodnocení vlivu

lčby přípravkem Simponi na známky a příznaky artritidy, na rentgenologickou odpověď, na fyzické funkce a se zdravím související kvalitu života.

Obecně vzato, mezi dávkovacími režimy přípravku Simponi 50 mg a 100 mg se souběžně podávaným MTX nebyly do 104. týdne ve studiích GO-FORWARD a GO-BEFORE a do 24. týdne ve studii GO-AFTER pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v parametrech účinnosti. V každé ze studií RA mohli být pacienti podle designu studie v dlouhodobém prodloužení léčby podle rozhodnutí lékaře provádějícího studii převedeni mezi dávkami 50 a 100 mg přípravku Simponi.

Známky a příznaky

Klíčové výsledky ACR pro dávku přípravku Simponi 50 mg ve 14., 24. a 52. týdnů klinického hodnocení GO-FORWARD, GO-AFTER a GO-BEFORE jsou zobrazeny v tabulce 2 a popsány níže. Odpovědi byly zaznamenány při prvním hodnocení (4. týden) po iniciálním podání přípravku Simponi.

V klinickém hodnocení GO-FORWARD bylo mezi 89 pacienty, kteří byli randomizováni k léčbě přípravkem Simponi 50 mg + MTX, ve 104. týdně 48 pacientů stále na této léčbě. Z nich pak 40 pacientů mělo ve 104. týdně odpověď ACR 20, 33 pacientů ACR 50 a 24 pacientů ACR 70. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem pozorovány podobné míry odpovědi ACR 20/50/70.

V klinickém hodnocení GO-AFTER bylo procento pacientů dosahujících odpovědi ACR 20 vyšší mezi pacienty používajícími přípravek Simponi než mezi pacienty používajícími placebo, bez ohledu na udávaný důvod přerušení podávání jedné nebo více předchozích anti-TNF terapií.

Tabulka 2
Klíčové výsledky účinnosti z kontrolovaných částí klinických hodnocení GO-FORWARD, GO-AFTER a GO-BEFORE

	GO-FORWARD Aktivní RA navzdory MTX		GO-AFTER Aktivní RA, dříve léčená jednou nebo více látkami blokujícími TNF		GO-BEFORE Aktivní RA, pacienti dosud neléčení 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
Respondéři, % pacientů						
ACR 20						
14. týden	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
24. týden	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
52. týden	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
14. týden	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
24. týden	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
52. týden	NA	NA	NA	NA	36%	42%

ACR 70						
14. týden	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
24. týden	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
52. týden	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n vyjadřuje randomizované pacienty, skutečný počet pacientů hodnotitelných pro každý z cílových parametrů se může v časových bodech lišit.

* p ≤ 0,001

NA: Neuplatňuje se

V klinickém hodnocení GO-BEFORE primární analýza u pacientů se středně těžkou až těžkou revmatoidní artritidou (kombinované skupiny s přípravkem Simponi 50 a 100 mg + MTX oproti MTX v monoterapii pro ACR50) nebyla v 24. týdnu významná (p = 0,053). U celkové populace pacientů v 52. týdnu procento pacientů ve skupině s přípravkem Simponi 50 mg + MTX, kteří dosáhli odpovědi ACR, bylo obecně vyšší, avšak nebylo významně odlišné při porovnání se skupinou léčenou monoterapií MTX (viz tabulka 2). Další analýzy byly provedeny v podskupinách reprezentativních pro určenou populaci pacientů s těžkou aktivní a progredující RA. V určené populaci byl pozorován obecně větší efekt léčby přípravkem Simponi 50 mg + MTX než monoterapie MTX.

V klinických hodnoceních GO-FORWARD a GO-AFTER byly klinicky významné a statisticky signifikantní odpovědi hodnocené dle stupnice aktivity onemocnění (Disease Activity Scale (DAS) 28) pozorovány v obou předem určených časových bodech, ve 14. týdnu a ve 24. týdnu (p ≤ 0,001). Mezi pacienty, kteří zůstali na léčbě přípravkem Simponi, ke které byli na začátku studie randomizováni, byly DAS28 odpovědi zachovány až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem míry odpovědi DAS28 podobné.

V klinickém hodnocení GO-BEFORE byla sledována velká klinická odpověď, definovaná jako udržení odpovědi ACR 70 po dobu 6 měsíců. V 52. týdnu dosáhlo velké klinické odpovědi 15% pacientů ve skupině léčené přípravkem Simponi 50 mg + MTX, ve srovnání se 7% pacientů ze skupiny, které se podávalo placebo + MTX (p = 0,018). Ze 159 pacientů randomizovaných k léčbě přípravkem Simponi 50 mg + MTX, bylo ve 104. týdnu na této léčbě ještě 96 osob. Z nich mělo ve 104. týdnu 85 nemocných odpověď ACR 20, 66 pacientů odpověď ACR 50 a 53 pacientů mělo odpověď ACR 70. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem pozorovány podobné míry odpovědi ACR 20/50/70.

Rentgenologická odpověď

V klinickém hodnocení GO-BEFORE byla k vyhodnocení stupně strukturálního poškození použita změna výchozího vdH-S skóre, což je složené skóre, které rentgenologicky měří počet a velikost kloubních erozí a stupeň zúžení kloubní šterbiny na ruce/zápěstích a nohách. Klíčové výsledky v 52. týdnu u pacientů léčených přípravkem Simponi 50 mg jsou uvedeny v tabulce 3.

Počet pacientů bez nových erozí nebo se změnou oproti výchozí hodnotě celkového vdH-S skóre ≤ 0 byl významně vyšší v léčebné skupině s přípravkem Simponi než v kontrolní skupině (p = 0,003). Rentgenologické účinky pozorované v 52. týdnu se udržely až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem radiologické účinky podobné.

Tabulka 3
Průměrné (SD) rentgenologické změny celkového vdH-S skóre v 52. týdnu oproti výchozí hodnotě
v celkové populaci pacientů v klinickém hodnocení GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Celkové skóre		
Výchozí hodnota	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Změna oproti výchozí hodnotě	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Skóre erozí		
Výchozí hodnota	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Změna oproti výchozí hodnotě	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Skóre JSN		
Výchozí hodnota	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Změna oproti výchozí hodnotě	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n = počet randomizovaných pacientů

* p = 0,015

** p = 0,044

Fyzické funkce a kvalita života související se zdravím

V klinických hodnoceních GO-FORWARD a GO-AFTER se fyzické funkce a invalidita posuzovaly jako zvláštní cílový parametr pomocí indexu invalidity z dotazníku HAQ DI. V těchto klinických hodnoceních se při kontrole ve 24. týdnu ve srovnání s kontrolní skupinou prokázalo u přípravku Simponi klinicky významné a statisticky signifikantní zlepšení v dotazníku HAQ DI oproti výchozímu stavu. Mezi pacienty, kteří zůstali na léčbě přípravkem Simponi, ke které byli na začátku studie randomizováni, bylo zlepšení v dotazníku HAQ DI zachováno až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi bylo mezi 104. a 256. týdnem zlepšení v HAQ DI podobné.

V klinickém hodnocení GO-FORWARD bylo u pacientů léčených přípravkem Simponi prokázáno oproti placebo ve 24. týdnu klinicky významné a statisticky signifikantní zlepšení v kvalitě života související se zdravím, měřené pomocí skóre fyzikální složky dotazníku SF-36. Mezi pacienty, kteří zůstali na léčbě přípravkem Simponi, ke které byli na začátku studie randomizováni, bylo zlepšení fyzikální složky SF-36 zachováno až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi bylo mezi 104. a 256. týdnem zlepšení fyzické složky dle SF-36 podobné. V klinických hodnoceních GO-FORWARD a GO-AFTER bylo pozorováno statisticky signifikantní zlepšení únavy měřené pomocí stupnice funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění únavy (functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale, FACIT-F).

Psoriatická artritida u dospělých

Bezpečnost a účinnost přípravku Simponi byla posuzována v multicentrickém, randomizovaném, dvojité zaslepeném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení (GO-REVEAL) u 405 dospělých pacientů s aktivní PsA (≥ 3 oteklé klouby a ≥ 3 citlivé klouby) navzdory léčbě nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID) nebo DMARD. Pacienti v tomto klinickém hodnocení měli PsA diagnostikovanou již alespoň 6 měsíců a měli minimálně mírné psoriatické onemocnění. Zařazeni byli pacienti se všemi podtypy psoriatické artritidy, včetně polyartikulární artritidy bez revmatoidních uzlíků (43 %), asymetrické periferní artritidy (30 %), artritidy distálních interfalangeálních (DIP) kloubů (15 %), spondylitidy s periferní artritidou (11 %) a mutilující artritidy (1 %). Předchozí léčba inhibitory TNF nebyla povolena. Přípravek Simponi nebo placebo se podávaly subkutánně každé 4 týdny. Pacienti byli náhodně přiřazováni do skupiny s placebem, přípravkem Simponi 50 mg nebo Simponi 100 mg. Pacienti používající placebo byli po 24. týdnu převedeni na přípravek Simponi 50 mg. V 52. týdnu pacienti vstoupili do otevřeného dlouhodobého prodloužení klinického hodnocení. Přibližně čtyřicet osm procent

pacientů pokračovalo ve stabilní dávce methotrexátu (≤ 25 mg/týden). Ko-primárními cílovými parametry bylo procento pacientů dosahujících ve 14. týdnu odpovědi ACR 20 a změna celkového skóre vdH-S modifikovaného pro PsA oproti výchozímu stavu ve 24. týdnu.

Obecně vzato, nebyly do 104. týdne pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v parametrech účinnosti mezi dávkovacími režimy s přípravkem Simponi 50 mg a 100 mg. Podle designu studie mohli být pacienti v dlouhodobém prodloužení léčby podle rozhodnutí lékaře provádějícího studii převedeni mezi dávkami 50 a 100 mg přípravku Simponi.

Známky a příznaky

Klíčové výsledky pro dávku 50 mg ve 14. a 24. týdnu jsou zobrazeny v tabulce 4 a popsány níže.

Tabulka 4
Klíčové výsledky účinnosti z klinického hodnocení GO-REVEAL

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Respondéři, % pacientů		
ACR 20		
14. týden	9%	51%
24. týden	12%	52%
ACR 50		
14. týden	2%	30%
24. týden	4%	32%
ACR 70		
14. týden	1%	12%
24. týden	1%	19%
PASI^b 75^c		
14. týden	3%	40%
24. týden	1%	56%

* p < 0,05 pro všechna porovnávání;

^a n vyjadřuje randomizované pacienty, skutečný počet pacientů hodnotitelných pro každý cílový parametr se může v časových bodech lišit

^b *Plocha kůže postižené psoriázou a index závažnosti*

^c Založeno na podskupině pacientů se vstupní plochou postižené kůže -BSA (plocha tělesného povrchu- body surface area) $\geq 3\%$, 79 pacientech (69,9 %) z placebové skupiny a 109 pacientech (74,3 %) ze skupiny s přípravkem Simponi 50 mg.

Odpovědi byly pozorovány při prvním hodnocení (4. týden) po první aplikaci přípravku Simponi. Obdobné odpovědi ACR 20 byly ve 14. týdnu pozorovány u pacientů s podtypy PsA - polyartikulární artritidou bez revmatoidních uzlíků a asymetrickou periferní artritidou. Počet pacientů s jinými podtypy PsA byl pro smysluplné hodnocení příliš nízký. Odpovědi pozorované ve skupinách léčených přípravkem Simponi byly u pacientů, kteří současně užívali MTX, podobné jako u pacientů, kteří MTX souběžně neužívali. Ze 146 pacientů randomizovaných k přípravku Simponi 50 mg zůstávalo na této léčbě ve 104. týdnu ještě 70 pacientů. Z těchto 70 pacientů mělo odpověď ACR 20/50/70 64, respektive 46 a 31 pacientů. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem pozorovány podobné míry odpovědi ACR 20/50/70.

Statisticky významné odpovědi v DAS28 byly pozorovány také ve 14. a 24. týdnu (p < 0,05).

U pacientů léčených přípravkem Simponi bylo ve 24. týdnu zaznamenáno zlepšení v parametrech periferní aktivity charakteristických pro psoriatickou artritidu (např. v počtu oteklých kloubů, počtu bolestivých/citlivých kloubů, v daktilitidě a entezitidě). Léčba přípravkem Simponi vedla k významnému zlepšení ve fyzických funkcích posuzovaných pomocí dotazníku HAQ DI i k významnému zlepšení v kvalitě života související se zdravím, měřené pomocí souhrnného skóre fyzické a duševní složky dotazníku SF-36. U pacientů, kteří zůstali na léčbě přípravkem Simponi, ke které byli randomizováni na začátku klinického hodnocení, přetrvávaly odpovědi DAS28 a HAQ DI až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem odpovědi DAS28 a HAQ DI podobné.

Rentgenologická odpověď

Strukturální poškození rukou a nohou bylo hodnoceno radiograficky podle změny ve skóre vdH-S, modifikovaného pro PsA přidáním distálních interfalangeálních (DIP) kloubů rukou, oproti výchozímu stavu.

Léčba přípravkem Simponi 50 mg snižovala podle měření změny celkového modifikovaného vdH-S skóre ve 24. týdnu oproti léčbě placebem rychlost progresu poškození periferních kloubů (průměrné skóre $\pm$ standardní odchylka bylo v placebové skupině $0,27 \pm 1,3$, ve srovnání s $-0,16 \pm 1,3$ ve skupině s přípravkem Simponi; $p = 0,011$). Ze 146 pacientů, kteří byli randomizováni k přípravku Simponi 50 mg, byly k dispozici rentgenologické údaje z 52. týdne od 126 pacientů, ze kterých nebyla oproti výchozímu stavu prokázána žádná progresse u 77 %. Ve 104. týdnu byly k dispozici rentgenologické údaje u 114 pacientů, ze kterých nebyla žádná progresse oproti výchozímu stavu prokázána u 77 %. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi nevykázaly mezi 104. a 256. týdnem žádnou progresi od výchozích hodnot podobné podíly pacientů.

Axiální spondylartritida u dospělých

Ankylozující spondylitida u dospělých

Bezpečnost a účinnost přípravku Simponi se posuzovaly v multicentrickém, randomizovaném, dvojitém zaslepeném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení (GO-RAISE) u 356 dospělých pacientů s aktivní ankylozující spondylitidou (definovanou indexem aktivity ankylozující spondylitidy (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) ≥ 4 a VAS (vizuální analogová škála) u celkové bolesti zad ≥ 4 na škále 0 až 10 cm). Pacienti zařazení do tohoto klinického hodnocení měli aktivní onemocnění navzdory probíhající nebo dřívější léčbě pomocí NSAID či DMARD a dříve nebyli blokátorem TNF léčeni. Přípravek Simponi nebo placebo se podávaly subkutánně každé 4 týdny. Pacienti byli náhodně přiřazováni do skupiny s placebem, přípravkem Simponi 50 mg a k přípravkem Simponi 100 mg a mohli pokračovat v souběžné terapii DMARD (MTX, SSZ a/nebo HCQ). Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů dosahujících ve 14. týdnu odpovědi ASAS 20 (skóre Skupiny pro hodnocení ankylozující spondylitidy Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group). Údaje o účinnosti kontrolované placebem se shromažďovaly a analyzovaly až do 24. týdne.

Klíčové výsledky pro dávku 50 mg jsou zobrazeny v tabulce 5 a popsány níže. Obecně vzato, nebyly do 24. týdne pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v parametrech účinnosti mezi dávkováním přípravku Simponi po 50 mg a dávkováním po 100 mg. Podle designu studie mohli být pacienti v dlouhodobém prodloužení léčby podle rozhodnutí lékaře provádějícího studii převedeni mezi dávkami 50 a 100 mg přípravku Simponi.

Tabulka 5
Klíčové výsledky účinnosti z klinického hodnocení GO-RAISE

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
Respondéři, % pacientů		
ASAS 20		
14. týden	22%	59%
24. týden	23%	56%
ASAS 40		
14. týden	15%	45%
24. týden	15%	44%
ASAS 5/6		
14. týden	8%	50%
24. týden	13%	49%

* p < 0,001 pro všechna porovnávání

^a n vyjadřuje randomizované pacienty, skutečný počet pacientů hodnotitelných pro každý cílový parametr se může v časových bodech lišit.

U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 24. a 256. týdnem podíly pacientů s odpovědí ASAS 20 a ASAS 40 podobné.

Ve 14. a 24. týdnu byly také zaznamenány statisticky signifikantní odpovědi v BASDAI 50, 70 a 90 ($p \leq 0,017$). Zlepšení v klíčových parametrech aktivity onemocnění byla pozorována při prvním hodnocení (4. týden) po první aplikaci přípravku Simponi a přetrvávala až do 24. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 24. a 256. týdnem pozorovány podobné míry změny výchozích hodnot BASDAI. Konzistentní účinnost byla u pacientů při hodnocení ASAS 20 odpovědí ve 14. týdnu patrná bez ohledu na používání DMARDs (MTX, sulfasalazinu a/nebo hydroxychlorochinu), na stav antigenu HLA-B27 nebo na vstupní hladiny CRP.

Léčba přípravkem Simponi vedla k signifikantnímu zlepšení fyzických funkcí, jak bylo hodnoceno změnami oproti výchozí hodnotě v BASFI ve 14. a 24. týdnu. Kvalita života související se zdravím, měřená pomocí skóre fyzické složky dotazníku SF-36, se také ve 14. a 24. týdnu významně zlepšila. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byla mezi 24. a 256. týdnem zlepšení tělesných funkcí a kvality života podobná.

Axiální spondylartritida u dospělých bez radiologického průkazu

Studie GO-AHEAD

Bezpečnost a účinnost přípravku Simponi byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii (GO-AHEAD) u 197 dospělých pacientů s těžkou aktivní nr-AxSpA (definovaných jako pacienti, kteří splňovali kritéria klasifikace axiální spondylartritidy ASAS, ale nesplňovali modifikovaná Newyorská kritéria pro AS). Pacienti zařazení do této studie měli aktivní onemocnění (definované jako BASDAI ≥ 4 na vizuální analogové škále (VAS) pro celkovou bolest zad ≥ 4 , vždy na stupnici 0 až 10 cm) navzdory současné nebo předchozí léčbě nesteroidními antirevmatiky a nebyli dosud léčeni žádnými biologickými léčivými, včetně anti-TNF terapie. Pacienti byli náhodně zařazení do skupiny léčené placebem nebo přípravkem Simponi 50 mg podávanými subkutánně každé 4 týdny. V 16. týdnu pacienti vstoupili do otevřeného období, kdy všichni dostávali přípravek Simponi 50 mg podávaný subkutánně každé 4 týdny až do 48. týdne s vyhodnocením účinnosti k 52. týdnu a se

sledováním bezpečnosti do 60. týdne. Přibližně 93% pacientů, kteří na začátku otevřené prodloužené fáze (16. týden) dostávali přípravek Simponi, setrvalo na léčbě do konce studie (52. týden). Analýzy byly prováděny jak u populace Všichni léčení (All Treated - AT, n = 197), tak u populace Objektivní známky zánětu (Objective Signs of Inflammation - OSI, n = 158, definováno jako zvýšené CRP a/nebo průkaz sakroiliitidy na NMR při vstupu do studie). Údaje o placebem kontrolované účinnosti byly shromážděny a analyzovány do 16. týdne. Primárním cílovým parametrem hodnocení byl podíl pacientů, kteří v 16. týdnu dosáhli odpovědi ASAS 20. Klíčové výsledky jsou uvedeny v tabulce 6 a jsou popsány níže.

Tabulka 6
Klíčové výsledky účinnosti z klinického hodnocení GO-AHEAD v 16. týdnu

Zlepšení známek a příznaků				
	Populace Všichni léčení (AT)		Populace Objektivní známky zánětu (OSI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Respondéři, % pacientů				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS částečná remise	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Inhibice zánětu v sakroiliakálním (SI) skloubení měřená NMR				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Střední hodnota změny skóre SPARCC ^d NMR sakroiliakálního skloubení	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n odráží randomizované a léčené pacienty

^b 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 odráží počet pacientů s výchozími údaji NMR a s údaji NMR v 16. týdnu

^d SPARCC (Spondylarthritis Research Consortium of Canada)

** p < 0,0001 pro srovnání přípravku Simponi s placebem

* p < 0,05 pro srovnání přípravku Simponi s placebem

U pacientů léčených přípravkem Simponi 50 mg byla v porovnání s placebem v 16. týdnu prokázána statisticky významná zlepšení známek a příznaků těžké aktivní nr-AxSpA (tabulka 6). Zlepšení byla pozorována při prvním hodnocení (4. týden) po prvním podání přípravku Simponi. U pacientů léčených přípravkem Simponi 50 mg vykazalo v 16. týdnu skóre SPARCC měřené pomocí NMR v porovnání s placebem statisticky významná snížení zánětu sakroiliakálního skloubení (tabulka 6). Celková bolest zad a noční bolest zad hodnocené pomocí VAS a aktivita nemoci měřená pomocí ASDAS-C také v 16. týdnu u pacientů léčených přípravkem Simponi vykazaly v porovnání s placebem statisticky významná zlepšení výchozích hodnot (p < 0,0001).

U pacientů léčených přípravkem Simponi 50 mg v porovnání s pacienty léčenými placebem byla prokázána statisticky významná zlepšení spinální mobility hodnocené pomocí BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) a ve fyzické funkci hodnocené pomocí BASFI (p < 0,0001). U pacientů léčených přípravkem Simponi došlo k významně více zlepšením kvality života souvisejícím se zdravím hodnoceným pomocí ASQoL, EQ-5D a fyzických a duševních složek SF-36, a došlo u nich k významně

více zlepšením produktivity, hodnocené výraznějším snížením celkového zhoršení práce, a zhoršení aktivity hodnocené pomocí dotazníku WPAI, než u pacientů léčených placebem.

U všech výše popsaných kritérií hodnocení byly v 16. týdnu statisticky významné výsledky také prokázány u populace OSI.

Jak v populaci AT, tak v populaci OSI, zlepšení známek a příznaků onemocnění, spinální mobility, tělesných funkcí, kvality života a produktivity, jež byla v 16. týdnu pozorována u pacientů léčených přípravkem Simponi 50 mg, přetrvávala i u pacientů, kteří setrvali ve studii do 52. týdne.

Studie GO-BACK

Účinnost a bezpečnost pokračující léčby golimumabem (plná nebo redukováná frekvence dávkování) ve srovnání s vysazením léčby byla hodnocena u dospělých pacientů (18 - 45 let) s aktivní nr-AxSpA, kteří vykazovali přetrvávající remisi během 10 měsíců léčby (podání 1x měsíčně) v otevřené studii s přípravkem Simponi (GO-BACK). Vhodní pacienti (kteří dosáhli klinické odpovědi do 4. měsíce a neaktivního stavu onemocnění (ASDAS < 1,3) v 7. a 10. měsíci) vstupující do dvojité zaslepené fáze vysazení přípravku byli randomizováni do pokračující léčby přípravkem Simponi 1x měsíčně (plný léčebný režim, N = 63), léčby přípravkem Simponi každé 2 měsíce (redukový léčebný režim, N = 63) nebo léčby placebem 1x měsíčně (vysazení léčby, N = 62) po dobu přibližně 12 měsíců.

Primárním cílovým parametrem hodnocení účinnosti byl podíl pacientů bez vzplanutí aktivity onemocnění. Pacienti, kteří zaznamenali vzplanutí nemoci, tj. měli ASDAS shromážděný ve 2 po sobě jdoucích hodnoceních, které v obou případech vykazovalo buď absolutní skóre $\geq 2,1$, nebo nárůst po vysazení $\geq 1,1$ vzhledem k 10. měsíci (konec otevřeného období), znovu zahájili otevřenou fázi přeléčení přípravkem Simponi 1x měsíčně k charakterizaci klinické odpovědi.

Klinická odpověď po dvojité zaslepeném vysazení léčby

Ze 188 pacientů s neaktivním onemocněním, kteří dostali alespoň jednu dávku dvojité zaslepené léčby, významně ($p < 0,001$) větší část pacientů nezaznamenala vzplanutí nemoci při pokračování léčby přípravkem Simponi v plném léčebném režimu (84,1 %), nebo redukovaném léčebném režimu (68,3 %) ve srovnání s vysazením léčby (33,9 %) (tabulka 7).

Tabulka 7
Analýza podílu účastníků bez vzplanutí nemoci^a
Celá analyzovaná populace (Období 2 – dvojité zaslepené)

Léčba	n/N	%	Rozdíl v % vs. Placebo	
			Odhad (95% CI) ^b	p-hodnota ^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		

Celá analyzovaná populace zahrnuje všechny randomizované účastníky, kteří dosáhli neaktivního stavu onemocnění v období 1 a dostali alespoň jednu dávku léčby v zaslepené části studie.

^a Definováno jako ASDAS při 2 po sobě jdoucích návštěvách, které v obou případech vykazovalo buď absolutní skóre $\geq 2,1$, nebo nárůst po vysazení $\geq 1,1$ vzhledem k 10. měsíci (návštěva 23).

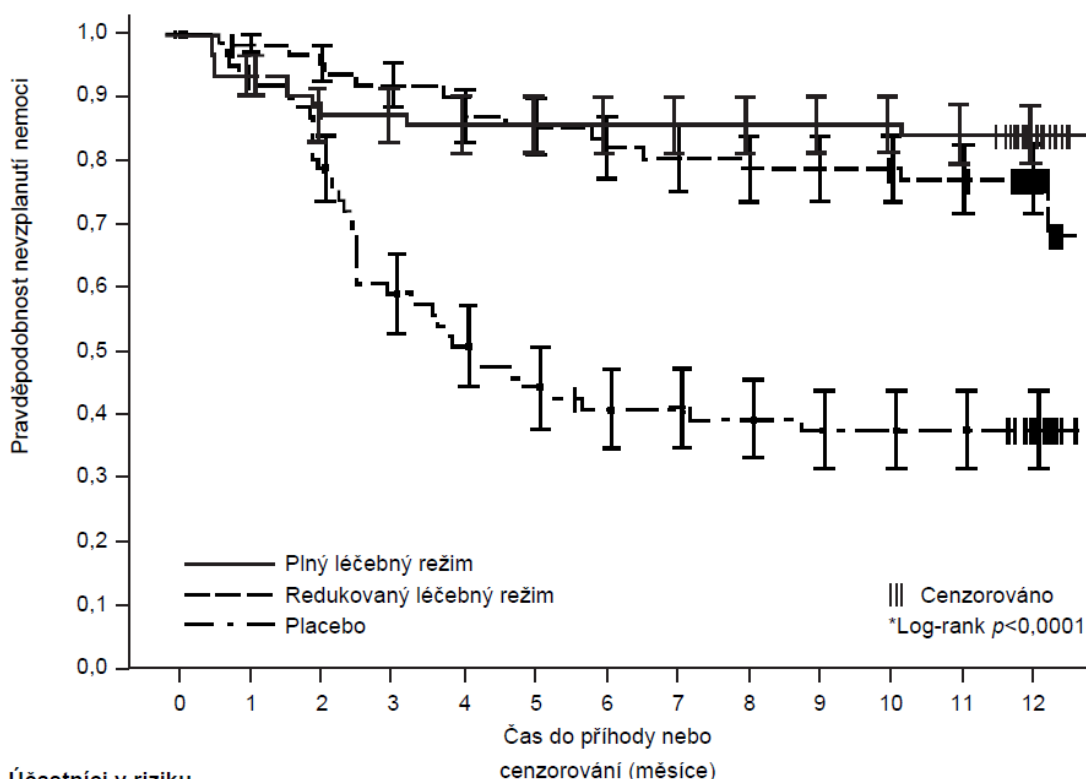
^b Četnost chyb typu I při vícenásobných srovnáních léčby (GLM SC QMT vs. Placebo a GLM SC Q2MT vs. Placebo) byla kontrolována pomocí sekvenčního (odstupňovaného) testovacího postupu. Odvozeno na základě stratifikované Miettinenovy a Nurminenovy metody s hladinou CRP (> 6 mg/l nebo ≤ 6 mg/l) jako stratifikačním faktorem.

Účastníci, kteří ukončili období 2 předčasně a před „vzplanutím“, budou započítáni jako se „vzplanutím“.

N = Celkový počet účastníků; n = počet účastníků bez vzplanutí; GLM = golimumab; SC = subkutánní podání, QMT = dávkování každý měsíc; Q2MT = dávkování každé dva měsíce.

Rozdíl v čase do prvního vzplanutí nemoci mezi skupinou s vysazením léčby a kteroukoli ze skupin léčených přípravkem Simponi je znázorněn na obrázku 1 (log-rank $p < 0,0001$ pro každé srovnání). Ve skupině s placebem se vzplanutí nemoci objevilo přibližně 2 měsíce po vysazení přípravku Simponi, přičemž k většině vzplanutí nemoci došlo do 4 měsíců po vysazení léčby (obrázek 1).

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova analýza času do prvního vzplanutí nemoci



Účastníci v riziku

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

*Cílový parametr není upraven pro multiplicitu. Stratifikováno podle hladiny CRP (> 6 mg/l nebo ≤ 6 mg/l). Vzplanutí nemoci bylo definováno jako ASDAS při 2 po sobě jdoucích návštěvách, které v obou případech vykazovalo buď absolutní skóre $\geq 2,1$, nebo nárůst po vysazení $\geq 1,1$ vzhledem k 10. měsíci (návštěva 23). Účastníci, kteří nevykazovali vzplanutí nemoci, byli cenzorováni v době přerušení nebo ve 13. měsíci dvojité zaslepené léčby v období 2. Začátek období 2 představuje den 1 Kaplan-Meierovy analýzy pro celý analyzovaný soubor.

Klinická odpověď na přeléčení při vzplanutí nemoci

Klinická odpověď byla definována jako zlepšení BASDAI o ≥ 2 nebo ≥ 50 % vzhledem k průměru 2 po sobě jdoucích BASDAI skóre připisovaných vzplanutí nemoci. Z 53 účastníků v režimech s redukovaným dávkováním nebo vysazením léčby, u kterých se potvrdilo vzplanutí nemoci, 51 (96,2 %) dosáhlo klinické odpovědi na přípravek Simponi během prvních 3 měsíců po přeléčení, i když méně pacientů (71,7 %) ji dokázalo udržet po celé 3 měsíce.

Ulcerózní kolitida u dospělých

Účinnost přípravku Simponi byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích u dospělých pacientů.

Indukční studie (PURSUIT-Induction) hodnotila pacienty se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (Mayo skóre 6 až 12; endoskopické podskóre ≥ 2), kteří neměli adekvátní odpověď na konvenční léčbu nebo se u nich projevila nesnášenlivost na konvenční léčbu, nebo byli závislí na kortikosteroidech. V části studie k potvrzení dávky bylo 761 pacientů randomizováno k používání 400 mg přípravku Simponi s.c. v 0. týdnu a 200 mg v 2. týdnu, 200 mg přípravku Simponi s.c. v 0. týdnu a 100 mg v 2. týdnu, nebo placebo s.c. v 0. a 2. týdnu. Souběžné stabilní dávky perorálních aminosalicylátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních látek byly povoleny. V této studii byla hodnocena účinnost přípravku Simponi až do 6. týdne.

Výsledky udržovací studie (PURSUIT-Maintenance) vycházely z hodnocení 456 pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi z předchozí indukce s přípravkem Simponi. Pacienti byli randomizováni k podávání přípravku Simponi 50 mg, Simponi 100 mg, nebo placebo subkutánně každé 4 týdny. Souběžné stabilní dávky perorálních aminosalicylátů a/nebo imunomodulačních látek byly povoleny. Dávky kortikosteroidů se měly snižovat na začátku udržovací studie. V této studii byla hodnocena účinnost přípravku Simponi až do 54. týdne. Pacienti, kteří dokončili udržovací studii do 54. týdne, pokračovali v léčbě v prodloužené fázi, kdy účinnost byla hodnocena do 216. týdne. Hodnocení účinnosti v prodloužené části studie bylo založeno na změnách užívání kortikosteroidů, hodnocení aktivity nemoci pomocí Physician's Global Assessment (PGA) a na zlepšení kvality života měřené pomocí otazníku pro pacienty se zánětlivým onemocněním střev (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ).

Tabulka 8
Klíčové výsledky účinnosti ze studií PURSUIT-Induction (indukční studie) a PURSUIT-Maintenance (udržovací studie)

PURSUIT-Induction (indukční studie)			
	Placebo n = 251	Simponi 200/100 mg n = 253	
Procento pacientů			
Pacienti s klinickou odpovědí v 6. týdnu ^a	30%	51%**	
Pacienti s klinickou remisí v 6. týdnu ^b	6%	18%**	
Pacienti s hojením sliznic v 6. týdnu ^c	29%	42%*	
PURSUIT-Maintenance (udržovací studie)			
	Placebo ^d n = 154	Simponi 50 mg n = 151	Simponi 100 mg n = 151
Procento pacientů			
Udržování odpovědi (pacienti s klinickou odpovědí do 54. týdne) ^e	31%	47%*	50%**
Trvalá remise (pacienti s klinickou remisí ve 30. týdnu i 54. týdnu) ^f	16%	23% ^g	28%*

n = počet pacientů

** $p \leq 0,001$

* $p \leq 0,01$

a definováno jako snížení Mayo skóre o $\geq 30\%$ a ≥ 3 body od výchozího stavu, se současným poklesem podskóre rektálního krvácení o ≥ 1 nebo podskóre rektálního krvácení 0 nebo 1.

b Definováno jako Mayo skóre ≤ 2 body a žádné jednotlivé podskóre > 1

c Definováno jako endoskopické podskóre 0 nebo 1 z Mayo skóre.

d Byla pouze provedena indukce přípravkem Simponi.

e U pacientů byla hodnocena aktivita onemocnění UC pomocí částečného Mayo skóre každé 4 týdny (ztráta odpovědi byla potvrzena endoskopicky). Tudíž pacient, který si udržel odpověď, byl ve stavu kontinuální klinické odpovědi při každém hodnocení až do 54. týdne.

f Pacient musel být v remisi ve 30. i v 54. týdnu (aniž by vykazoval ztrátu odpovědi kdykoliv do 54. týdne), aby dosáhl trvalé remise.

g Mezi pacienty s nižší hmotností než 80 kg vykazovali přetrvávající klinickou remisi ve vyšší míře pacienti, kteří dostávali 50 mg udržovací léčbu, oproti těm, kteří dostávali placebo.

Více pacientů léčených přípravkem Simponi vykazalo přetrvávající hojení sliznic (pacienti s hojením sliznic ve 30. týdnu i v 54. týdnu) ve skupině dostávající 50 mg (42%, nominální $p < 0,05$) a skupině dostávající 100 mg (42%, $p < 0,005$), než tomu bylo u pacientů ve skupině dostávající placebo (27%).

Mezi 54% pacientů (247/456), kteří dostávali souběžně kortikosteroidy na začátku udržovací studie PURSUIT-Maintenance, byl počet pacientů, kteří udržovali klinickou odpověď do 54. týdne a nedostávali souběžně kortikosteroidy, v 54. týdnu větší ve skupině dostávající 50 mg (38 %, 30/78) a skupině dostávající 100 mg (54 %, 25/82) než ve skupině dostávající placebo (21 %, 18/87). Počet pacientů, kteří eliminovali kortikosteroidy do 54. týdne, byl větší ve skupině dostávající 50 mg (41 %, 32/78) a skupině dostávající 100 mg (33 %, 27/82) než ve skupině dostávající placebo (22 %, 19/87). Mezi pacienty, kteří vstoupili do prodloužené fáze studie, byl podíl subjektů, které neužívaly kortikosteroidy, obecně zachován až do 216. týdne.

Pacientům, kteří v indukčních studiích PURSUIT-Induction nedosáhli klinické odpovědi v 6. týdnu, byla v udržovací studii PURSUIT-Maintenance podávána dávka 100 mg každé 4 týdny. Ve 14. týdnu 28 % z těchto pacientů dosáhlo odpovědi definované parciálním Mayo skóre podle Maya (snížení o ≥ 3 body v porovnání se začátkem indukce). V 54. týdnu byly klinické výsledky pozorované u těchto pacientů podobné klinickým výsledkům hlášeným u pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi v 6. týdnu.

V 6. týdnu přípravek Simponi výrazně zlepšil kvalitu života měřenou podle změny specifického hodnocení onemocnění od výchozího stavu v dotazníku pro pacienty se zánětlivým onemocněním střev (IBDQ). Mezi pacienty, kteří dostávali udržovací léčbu přípravkem Simponi, bylo zlepšení kvality života měřené pomocí IBDQ udržováno do 54. týdne.

Přibližně 63% pacientů, kteří na začátku prodloužené fáze studie (56. týden) dostávali přípravek Simponi, setrvalo na léčbě do konce studie (poslední podání golimumabu v 212. týdnu).

Imunogenita

V klinických hodnoceních fáze III s RA, PsA a AS byly až do 52. týdne pomocí metody enzymové imunoanalýzy (EIA - Enzyme Immunoassay, ELISA) detekovány protilátky proti golimumabu u 5% pacientů léčených golimumabem (105/2 062) a v testovaných případech se jednalo téměř u všech o protilátky s neutralizující aktivitou *in vitro*. U jednotlivých revmatologických indikací byly zaznamenány obdobné frekvence. Podíl pacientů s protilátkami proti golimumabu byl nižší ve skupině, které byl souběžně podáván MTX, ve srovnání s pacienty, kterým byl podáván golimumab bez MTX (přibližně 3 % [41/1 235] versus 8 % [64/827]).

U pacientů s nr-AxSpA byly pomocí metody EIA do 52. týdne protilátky proti golimumabu detekovány u 7% (14/193) pacientů léčených golimumabem.

V klinických hodnoceních fáze II a III s UC byly až do 54. týdne pomocí metody EIA detekovány protilátky proti golimumabu u 3% pacientů léčených golimumabem (26/946). Šedesát osm procent (21/31) pacientů pozitivních na protilátky mělo protilátky s neutralizující aktivitou *in vitro*. Podíl pacientů s protilátkami proti golimumabu byl nižší ve skupině, které byly souběžně podávány imunomodulátory (azathioprin, 6-merkaptopurin a MTX), ve srovnání s pacienty, kterým byl podáván golimumab bez imunomodulátorů (1 % [4/308] versus 3 % [22/638]). U pacientů, kteří pokračovali v prodloužené fázi studie a kteří v 228. týdně měli vyhodnotitelné vzorky, byly protilátky proti golimumabu detekovány u 4 % (23/604) pacientů léčených golimumabem. Osmdesát dvě procenta (18/22) pacientů pozitivních na protilátky měla *in vitro* neutralizující protilátky.

Ve studii juvenilní polyartikulární idiopatické artritidy byla k detekci protilátek proti golimumabu použita metoda EIA tolerující léčivou látku. V důsledku vyšší citlivosti a zlepšené toleranci léčiva byla u EIA metody tolerující léčivou látku v porovnání s metodou EIA očekávána detekce vyšší incidence protilátek proti golimumabu. Ve studii juvenilní polyartikulární idiopatické artritidy fáze III byly ve 48. týdně protilátky proti golimumabu detekovány pomocí metody EIA tolerující léčivou látku u 40% (69/172) dětí léčených golimumabem, z nichž většina měla titr nižší než 1:1000. Vliv na sérové koncentrace golimumabu byl pozorován při titrech > 1:100, zatímco vliv na účinnost nebyl pozorován do titrů > 1:1000, i když počet dětí s titry > 1:1000 byl nízký (N = 8). Mezi dětmi, které byly pozitivně testovány na protilátky proti golimumabu, mělo 39 % (25/65) neutralizující protilátky. Vyšší incidence protilátek u metody EIA tolerující léčivou látku, jelikož šlo hlavně o protilátky s nízkým titrem, neměla zjevný vliv na hladiny léčivé látky, účinnost ani bezpečnost, a proto nepředstavuje žádný nový bezpečnostní signál.

Přítomnost protilátek proti golimumabu může zvyšovat riziko infekcí v místě vpichu injekce (viz bod 4.8). Malý počet pacientů pozitivních na protilátky proti golimumabu neumožňuje učinit definitivní závěry ohledně vztahu mezi protilátkami proti golimumabu a klinickými parametry účinnosti nebo bezpečnosti.

Protože analýzy imunogenity jsou specifické pro daný přípravek a daný test, porovnání frekvence výskytu protilátek s příslušnou frekvencí u jiných přípravků není vhodné.

Pediatrická populace

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Bezpečnost a účinnost přípravku Simponi byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii s vysazením léčiva (GO-KIDS) u 173 dětí (ve věku 2 až 17 let) s aktivní polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou s nejméně 5 aktivními klouby a s nedostatečnou odpovědí na MTX. Do studie byly zařazeny děti s polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy (polyartritida s pozitivním nebo negativním revmatoidním faktorem, rozšířená oligoartritida, juvenilní psoriatická artritida nebo systémová juvenilní idiopatická artritida bez současných systémových symptomů). Výchozí medián počtu aktivních kloubů byl 12 a medián CRP byl 0,17 mg/dl.

První část studie sestávala z 16týdenní otevřené fáze, kdy 173 zařazených dětí dostávalo přípravek Simponi v dávce 30 mg/m² (maximálně 50 mg) subkutánně každé 4 týdny a MTX. Z nich 154 dětí, které v 16. týdně dosáhly odpovědi ACR Ped 30, vstoupilo do druhé části studie, randomizované fáze s vysazením léčiva, a dostávalo přípravek Simponi v dávce 30 mg/m² (maximálně 50 mg) + MTX nebo placebo + MTX každé 4 týdny. Po vzplanutí nemoci děti dostávaly přípravek Simponi v dávce 30 mg/m² (maximálně 50 mg) + MTX. Ve 48. týdně děti vstoupily do dlouhodobé prodloužené části studie.

Děti v této studii již od 4. týdne vykázaly odpovědi ACR Ped 30, 50, 70 a 90.

V 16. týdnu bylo 87 % dětí respondéry ACR Ped 30 a 79% dětí bylo respondéry ACR Ped 50, 66 % dětí bylo respondéry ACR Ped 70 a 36 % dětí bylo respondéry ACR Ped 90. V 16. týdnu mělo 34% dětí inaktivní chorobu definovanou jako přítomnost všech následujících znaků: žádný kloub s aktivní artritidou; žádná horečka, vyrážka, serositida, splenomegalie, hepatomegalie nebo generalizovaná lymfadenopatie přiřaditelná juvenilní idiopatické artritidě; žádná aktivní uveitida; normální ESR (< 20 mm/hodinu) nebo CRP ($< 1,0$ mg/dl); lékařem globálně hodnocená aktivita nemoci (≤ 5 mm na VAS); trvání ranní ztuhlosti < 15 minut.

V 16. týdnu vykázaly všechny složky ACR Ped klinicky relevantní zlepšení oproti výchozím hodnotám (viz tabulka 9).

Tabulka 9
Zlepšení složek ACR Ped v 16. týdnu oproti výchozím hodnotám^a

	Medián procenta zlepšení
	Simponi 30 mg/m ² n ^b = 173
Lékařem globálně hodnocená nemoc (VAS ^c 0-10 cm)	88%
Subjektem/rodičem globálně hodnocená celková pohoda (VAS 0-10 cm)	67%
Počet aktivních kloubů	92%
Počet kloubů s omezeným rozsahem pohyblivosti	80%
Fyzické funkce dle CHAQ ^d	50%
ESR (mm/h) ^e	33%

^a výchozí hodnoty = nultý týden

^b “n” odráží zařazené pacienty

^c VAS: Visual Analogue Scale (vizuální analogová škála)

^d CHAQ: Child Health Assessment Questionnaire

^e ESR (mm/h): rychlost sedimentace erytrocytů (erythrocyte sedimentation rate) (milimetry za hodinu)

Primárního cílového parametru, podílu dětí, které byly v 16. týdnu respondéry ACR Ped 30 a u kterých mezi 16. a 48. týdnem nedošlo ke vzplanutí nemoci, nebylo dosaženo. U většiny dětí ke vzplanutí nemoci mezi 16. a 48. týdnem nedošlo (59 % ve skupině léčené přípravkem Simponi + MTX a 53 % ve skupině léčené placebem + MTX, v uvedeném pořadí, $p = 0,41$).

Předem specifikované analýzy podskupin vyhodnocující primární cílový parametr podle výchozích hodnot CRP (≥ 1 mg/dl vs < 1 mg/dl) prokázaly vyšší výskyt vzplanutí nemoci u subjektů léčených placebem + MTX, než u těch, které byly léčeny přípravkem Simponi + MTX u subjektů s výchozí CRP ≥ 1 mg/dl (87 % vs 40 % $p = 0,0068$).

Ve 48. týdnu bylo 53 % dětí ze skupiny léčené přípravkem Simponi + MTX a 55 % dětí ze skupiny léčené placebem + MTX respondéry ACR Ped 30, přičemž 40 % dětí ze skupiny léčené přípravkem Simponi + MTX a 28 % dětí ze skupiny léčené placebem + MTX dosáhlo inaktivní nemoci.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jednorázovém subkutánním podání golimumabu zdravým subjektům nebo pacientům s RA byl medián doby do dosažení maximálních sérových koncentrací (T_{max}) 2 až 6 dní. Po subkutánní injekci 50 mg golimumabu zdravým subjektům byla střední hodnota maximální sérové koncentrace (C_{max}) $3,1 \mu\text{g/ml} \pm$ standardní odchylka $1,4 \mu\text{g/ml}$.

Po jednorázové subkutánní injekci golimumabu 100 mg bylo dosaženo podobné absorpce z horní části paže, břicha i stehna, se střední absolutní biologickou dostupností 51 %. Vzhledem k tomu, že golimumab po subkutánní aplikaci měl farmakokinetické vlastnosti přibližně úměrné dávce, očekává se, že absolutní biologická dostupnost dávky 50 mg nebo 200 mg golimumabu bude podobná.

Distribuce

Po podání jednorázové intravenózní dávky byl střední distribuční objem $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Eliminace

Systémová clearance golimumabu byla odhadnuta v rozmezí $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/den/kg}$. Hodnota terminálního poločasu byla stanovena zhruba 12 ± 3 dní u zdravých subjektů a obdobné hodnoty byly pozorovány u pacientů s RA, PsA, AS nebo UC.

Když se 50 mg golimumabu podávalo subkutánně pacientům s RA, PsA nebo AS každé 4 týdny, sérové koncentrace dosahovaly ustáleného stavu do 12. týdne. Při souběžném podávání MTX s 50 mg golimumabu subkutánně každé 4 týdny u pacientů s aktivní RA navzdory léčbě MTX byla střední hodnota minimální sérové koncentrace v ustáleném stavu přibližně $0,6 \mu\text{g/ml} \pm$ standardní odchylka $0,4 \mu\text{g/ml}$, u pacientů s aktivní PsA to bylo asi $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ a u pacientů s AS $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$. Po subkutánním podávání 50 mg golimumabu každé 4 týdny byly střední hodnoty ustálených sérových koncentrací golimumabu u pacientů s nr-AxSpA podobné středním hodnotám pozorovaným u pacientů s AS.

U pacientů s RA, PsA nebo AS, kterým nebyl souběžně podáván MTX, byly oproti těm, kterým byl podáván golimumab s MTX, nalezeny přibližně o 30 % nižší minimální koncentrace golimumabu v ustáleném stavu. U omezeného počtu pacientů s RA léčených golimumabem, podávaným subkutánně po dobu 6 měsíců, snížilo souběžné podávání MTX zdánlivou clearance golimumabu o přibližně 36 %. Populační farmakokinetická analýza však naznačila, že souběžné užívání NSAIDs, perorálních kortikosteroidů nebo sulfasalazinu neovlivnilo zdánlivou clearance golimumabu.

Po indukčních dávkách 200 mg golimumabu v 0. týdně a 100 mg golimumabu v 2. týdně a následných udržovacích dávkách 50 mg nebo 100 mg golimumabu subkutánně každé 4 týdny u pacientů s UC dosáhly sérové koncentrace golimumabu ustáleného stavu přibližně 14 týdnů po zahájení léčby. Léčba golimumabem podávaným subkutánně každé 4 týdny během udržovacího období vedla ke středním hodnotám minimálních rovnovážných sérových koncentrací přibližně $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ pro dávku 50 mg golimumabu a $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ pro dávku 100 mg golimumabu.

U pacientů s UC léčených 50 mg nebo 100 mg golimumabu podávaného subkutánně každé 4 týdny nemělo souběžné užívání imunomodulátorů zásadní vliv na minimální rovnovážné hladiny golimumabu.

Pacienti, u kterých se vyvinuly protilátky proti golimumabu, měli obecně nízké minimální sérové koncentrace golimumabu v ustáleném stavu (viz bod 5.1).

Linearita

Golimumab u pacientů s RA po podání jednorázové intravenózní dávky v rozmezí 0,1 až 10,0 mg/kg dosáhl farmakokinetiky přibližně úměrné dávce. Po jednorázové s.c. dávce u zdravých subjektů byla také pozorována farmakokinetika přibližně proporční dávce v dávkovém rozmezí 50 mg až 400 mg.

Vliv tělesné hmotnosti na farmakokinetiku

S přibývajícím hmotností byla tendence ke zvyšování zdánlivé clearance golimumabu (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Polyartrická juvenilní idiopatická artritida

Farmakokinetika golimumabu byla stanovena u 173 dětí s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věkovém rozmezí od 2 do 17 let. Ve studii polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy měly děti, které dostávaly golimumab v dávce 30 mg/m² (maximálně 50 mg) subkutánně každé 4 týdny, medián rovnovážných minimálních koncentrací golimumabu, který byl ve všech věkových skupinách podobný, a který byl také podobný mediánu pozorovanému u dospělých pacientů s RA léčených 50 mg golimumabu každé 4 týdny nebo mírně vyšší.

Populační farmakokinetické/farmakodynamické modelování a simulace u dětí s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou potvrdily vztah mezi sérovými expozicemi golimumabu a klinickou účinností a podporují názor, že dávkovací režim golimumabu 50 mg každé 4 týdny u dětí s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou s tělesnou hmotností nejméně 40 kg dosahuje podobných expozic, u jakých se prokázalo, že jsou účinné u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

S golimumabem nebyly provedeny žádné studie mutagenity, studie fertility na zvířatech ani dlouhodobé studie kancerogenity.

Ve studii fertility a obecné reprodukční funkce u myší se při použití analogní protilátky, která selektivně inhibuje funkční aktivitu myšího TNF- α , snižoval počet březích myší. Není známo, zda byl tento nález důsledkem účinku na samce a/nebo samice. Ve studii vývojové toxicity provedené u myší po podání stejné analogní protilátky a u makaka jávského, kterým byl podáván golimumab, nebyly žádné indikace mateřské toxicity, embryotoxicity nebo teratogenního potenciálu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sorbitol (E 420)

Histidin

Monohydrát histidin-hydrochloridu

Polysorbát 80 (E 433)

Voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Předplněné pero uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Simponi lze uchovávat při teplotě do 25 °C po jedno období v délce až 30 dní, pokud tato doba nepřekročí původní datum použitelnosti uvedené na krabičce. Nové datum použitelnosti musí být napsáno na krabičku (až 30 dní od data vyjmutí z chladničky).

Jakmile byl přípravek Simponi uchováván při pokojové teplotě, nesmí být vrácen do chladničky. Pokud přípravek Simponi není použit během 30 dní uchovávání při pokojové teplotě, musí být zlikvidován.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Simponi 50 mg injekční roztok v předplněném peru

Roztok 0,5 ml v předplněné injekční stříkačce (sklo typu 1), s fixně připevněnou jehlou (nerezová ocel) a krytkou jehly (kaučuk obsahující latex). Přípravek Simponi je dostupný v baleních obsahujících 1 předplněné pero a ve vícečetných baleních obsahujících 3 (3 balení po 1) předplněná pera.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Simponi se dodává v předplněném peru k jednorázovému použití nazývaném SmartJect. Každé balení je opatřeno návodem k použití, který podrobně popisuje používání pera. Po vyjmutí předplněného pera z chladničky se musí před podáním přípravku Simponi počkat 30 minut, až dosáhne pokojové teploty. Perem se nesmí třepat.

Roztok je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý a může obsahovat několik malých, průsvitných nebo bílých částic bílkoviny. Tento vzhled není neobvyklý u roztoků obsahujících bílkovinu. Přípravek Simponi se nemá podávat, pokud je barva roztoku změněná, roztok je zakalený nebo pokud obsahuje viditelné cizí částice.

Úplné pokyny k přípravě a podávání přípravku Simponi v předplněném peru jsou obsaženy v příbalové informaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/09/546/001 1 předplněné pero
EU/1/09/546/002 3 předplněná pera

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. října 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 19. června 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

01/2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Simponi 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka 1 ml obsahuje 100 mg golimumabu*.

* Lidská IgG1 κ monoklonální protilátka produkovaná myší hybridomovou buněčnou linií s použitím technologie rekombinantní DNA.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 41 mg sorbitolu (E 420) ve 100mg dávce.

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,15 mg polysorbátu 80 (E 433) ve 100mg dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Roztok je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida (RA)

Přípravek Simponi, v kombinaci s methotrexátem (MTX), je indikován:

- k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých, pokud odpověď na léčbu pomocí DMARD (disease-modifying antirheumatic drugs; nemoc modifikující antirevmatická léčiva) včetně MTX nebyla dostatečná.
- k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy u dospělých, kteří dosud nebyli léčeni MTX.

Bylo prokázáno, že přípravek Simponi v kombinaci s MTX zlepšuje tělesnou funkci a pomocí RTG vyšetření bylo prokázáno, že snižuje míru progresivního poškození kloubů.

Informace o indikaci polyartikulární juvenilní idiopatické artritida naleznete v Souhrnu údajů o přípravku Simponi 50 mg.

Psoriatická artritida (PsA)

Přípravek Simponi, samotný nebo v kombinaci s MTX, je indikován k léčbě aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých, pokud odpověď na předchozí léčbu pomocí DMARD nebyla dostatečná. U přípravku Simponi bylo prokázáno, že u pacientů s polyartikulárními symetrickými podtypy

onemocnění snižuje rychlost progresu poškození periferních kloubů hodnoceného pomocí RTG (viz bod 5.1) a že zlepšuje fyzické funkce.

Axiální spondylartritida

Ankylozující spondylitida (AS)

Přípravek Simponi je indikován k léčbě těžké aktivní ankylozující spondylitidy u dospělých, u nichž nebyla odpověď na konvenční léčbu dostatečná.

Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu (nr-AxSpA)

Přípravek Simponi je indikován k léčbě dospělých s těžkou aktivní axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu s objektivními známkami zánětu indikovanými zvýšenou hladinou C-reaktivního proteinu (CRP) a/nebo prokázanými magnetickou rezonancí (MR), kteří měli nedostatečnou odpověď na nesteroidní antirevmatika (NSAID-nonsteroidal anti-inflammatory drugs) nebo je netolerují.

Ulcerózní kolitida (UC)

Přípravek Simponi je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů, u kterých odpověď na konvenční léčbu, včetně kortikosteroidů a 6-merkaptopurinu (6-MP) nebo azathioprinu (AZA), nebyla dostatečná, nebo kteří tuto léčbu netolerovali nebo byli pro tuto léčbu ze zdravotních důvodů kontraindikováni.

Pediatrická ulcerózní kolitida (pUC)

Přípravek Simponi je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u pediatrických pacientů od 2 let s tělesnou hmotností nejméně 15 kg, u kterých odpověď na konvenční léčbu, včetně kortikosteroidů a 6-merkaptopurinu (6-MP) nebo azathioprinu (AZA), nebyla dostatečná, nebo kteří tuto léčbu netolerovali nebo byli pro tuto léčbu ze zdravotních důvodů kontraindikováni.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit a kontrolovat kvalifikovaný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy, ankylozující spondylitidy, axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu nebo ulcerózní kolitidy. Pacienti léčení přípravkem Simponi musí být vybaveni kartou pacienta.

Dávkování

Revmatoidní artritida

Přípravek Simponi 50 mg podávaný jednou za měsíc, ve stejný den každého měsíce.

Přípravek Simponi by se měl podávat současně s MTX.

Psoriatická artritida, ankylozující spondylitida nebo axiální spondylartritida bez radiologického průkazu

Přípravek Simponi 50 mg podávaný jednou za měsíc, ve stejný den každého měsíce.

U všech výše uvedených indikací dostupná data naznačují, že klinické odpovědi se obvykle dosáhne do 12 až 14 týdnů léčby (po 3-4 dávkách). U pacientů, u kterých nejsou v tomto časovém období patrné žádné známky léčebného přínosu, je nutno pokračování v léčbě přehodnotit.

Pacienti s tělesnou hmotností vyšší než 100 kg

U všech výše uvedených indikací se u pacientů s RA, PsA, AS nebo nr-AxSpA o tělesné hmotnosti převyšující 100 kg, kteří nedosahují přiměřené klinické odpovědi po 3 nebo 4 dávkách, může zvážit zvýšení dávky golimumabu na 100 mg jednou za měsíc, přičemž je nutno brát v úvahu zvýšené riziko určitých závažných nežádoucích účinků při podávání dávky 100 mg v porovnání s dávkou 50 mg (viz

bod 4.8). U pacientů, u kterých nejsou patrné žádné známky léčebného přínosu po aplikaci 3 až 4 dalších, 100mg dávek, je nutno pokračování v léčbě přehodnotit.

Ulcerózní kolitida u dospělých

Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 80 kg

Přípravek Simponi podávaný v počáteční dávce 200 mg, poté 100 mg ve 2. týdnu. Pacienti, kteří dosáhli odpovídající klinické odpovědi, mají dostat 50 mg v 6. týdnu a následně mají být léčeni touto dávkou každé 4 týdny. U pacientů, kteří nedosáhli dostatečné odpovědi, může být prospěšné pokračování s dávkou 100 mg v 6. týdnu a následně každé 4 týdny (viz bod 5.1).

Pacienti s tělesnou hmotností 80 kg nebo více

Přípravek Simponi podávaný v počáteční dávce 200 mg, poté 100 mg ve 2. týdnu, poté dále 100 mg každé 4 týdny (viz bod 5.1).

Během udržovací léčby mohou být dávky kortikosteroidů snižovány v souladu s doporučeními pro klinickou praxi.

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 12–14 týdnů léčby (po 4 dávkách). U pacientů, kteří v průběhu tohoto období nevykazují žádný terapeutický prospěch, je třeba pokračování léčby znovu zvážit.

Pediatrická ulcerózní kolitida (pUC)

Doporučená dávka přípravku Simponi u pacientů od 2 do 17 let věku s ulcerózní kolitidou je stanovena na základě tělesné hmotnosti (tabulka 1). Přípravek Simponi se podává subkutánní injekcí.

Tabulka 1: dávka přípravku Simponi u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou

Tělesná hmotnost pacienta	Indukční dávka	Udržovací dávka od 6. týdne	Volitelné snížení udržovací dávky*
≥ 80 kg	• 200 mg v 0. týdnu a • 100 mg ve 2. týdnu	• 100 mg každé 4 týdny	Neuplatní se
≥ 40 kg až < 80 kg	• 200 mg v 0. týdnu a • 100 mg ve 2. týdnu	• 100 mg každé 4 týdny	• 50 mg každé 4 týdny
≥ 15 kg až < 40 kg	• 100 mg v 0. týdnu a • 50 mg ve 2. týdnu	• 50 mg každé 4 týdny	• 25 mg každé 4 týdny

* U pacientů, kteří budou v 54. týdnu nebo poté v remisi, může lékař zvážit snížení udržovací dávky.

Dávkování a podávání dávky 25 mg golimumabu je uvedeno v bodě 4.2 Souhrnu údajů o přípravku 45 mg/0,45 ml injekční roztok v předplněném peru.

Dávkování a podávání dávky 50 mg golimumabu je uvedeno v bodě 4.2 Souhrnu údajů o přípravku 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi se obvykle dosáhne za 12 až 14 týdnů léčby (po 4 dávkách). U dětí, které v tomto období nemají prokázaný terapeutický přínos, je nutno pokračování v léčbě zvážit.

Vynechaná dávka

Pokud si pacient zapomene podat přípravek Simponi v plánovaný den, vynechaná dávka se má podat hned, jakmile si na ni pacient vzpomene. Pacienty je nutno poučit, aby si nepodali dvojitou dávku jako náhradu za vynechanou dávku.

Následující dávku je nutno podat na základě následujících pokynů:

- pokud se podání opozdí o méně než 2 týdny, pacient si má podat svou vynechanou dávku a setrvat ve svém původním rozvrhu.
- pokud se podání opozdí o více než 2 týdny, pacient si má podat svou vynechanou dávku a má si nastavit nový rozvrh dávkování počínaje datem této injekce.

Zvláštní populace

Starší osoby (≥ 65 let)

U starších osob není nutná žádná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin a jater

Přípravek Simponi nebyl u těchto skupin pacientů hodnocen. Nelze uvést žádná dávkovací doporučení.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Simponi u pacientů mladších 18 let v jiné indikaci, než je pJIA a pUC, nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje. Použití přípravku Simponi u dětí mladších 2 let s pJIA nebo pUC není relevantní.

Způsob podání

Přípravek Simponi je určen k subkutánnímu podání. Po správném vyškolení v technice subkutánní injekce, si pacienti mohou přípravek aplikovat sami, pokud to jejich lékař uzná za vhodné s tím, že pacienti budou dle potřeby pod lékařským dohledem. Pacienty je nutno poučit, že obsah přípravku Simponi si musí aplikovat celý, podle podrobných pokynů pro použití uvedených v příbalové informaci. Pokud je nutné podání několika injekcí, injekce musí být aplikovány do různých míst na těle. Jedna předplněná injekční stříkačka je určena k jednorázovému použití u jednoho pacienta a po použití se musí ihned zlikvidovat.

Pokyny k použití viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní tuberkulóza (TBC) nebo jiné těžké infekce, například sepse a oportunní infekce (viz bod 4.4).

Středně těžké nebo těžké srdeční selhání (třída III/IV dle NYHA) (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

S cílem zlepšit sledovatelnost biologických léčivých přípravků by měly být přehledně zaznamenány název a číslo šarže podávaného přípravku.

Infekce

Před započítím, v průběhu a po ukončení léčby golimumabem musí být pacienti pečlivě monitorováni na přítomnost infekce, včetně tuberkulózy. Protože eliminace golimumabu může trvat až 5 měsíců, monitorování musí pokračovat po celé toto období. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce nebo sepse, nesmí se další léčba golimumabem podávat (viz bod 4.3).

Golimumab se nesmí podávat pacientům s klinicky významnou aktivní infekcí. Pokud se zvažuje použití golimumabu u pacientů s chronickou infekcí nebo anamnézou rekurentní infekce, musí se postupovat opatrně. Pacienti musí být náležitě poučeni a musí se vyhýbat expozici potenciálním rizikovým faktorům infekce.

Pacienti používající blokátory TNF jsou náchylnější k závažným infekcím.

U pacientů používajících golimumab byly hlášeny bakteriální infekce (včetně sepse a pneumonie), infekce mykobakteriální (včetně TBC), invazivní mykotické a oportunní infekce, včetně smrtelných. Některé z těchto závažných infekcí se objevily u pacientů užívajících současně imunosupresivní terapii, která spolu s jejich základním onemocněním mohla zvyšovat jejich náchylnost k infekcím. Pacienti, u kterých se vyvine nová infekce v době, kdy podstupují léčbu golimumabem, musí být pečlivě monitorováni a musí podstoupit kompletní diagnostické vyšetření. Pokud se u pacienta vyvine nová závažná infekce nebo sepsa, podávání golimumabu se musí přerušit a musí se zahájit příslušná antimikrobiální nebo antimykotická léčba, dokud se infekce nedostane pod kontrolu.

Přínos a rizika léčby golimumabem je nutno pečlivě zvážit ještě před zahájením léčby golimumabem u pacientů, kteří žili nebo cestovali v oblastech s endemickým výskytem invazivních mykotických infekcí, jako je histoplazmóza, kokcidioidomykóza nebo blastomykóza. Pokud se u rizikových pacientů léčených golimumabem vyvine závažné systémové onemocnění, mělo by padnout podezření na invazivní mykotickou infekci. Stanovení diagnózy a podávání empirické antimykotické léčby u těchto pacientů by mělo být, pokud je to uskutečnitelné, provedeno po konzultaci s lékařem s odbornými znalostmi v péči o pacienty s invazivní mykotickou infekcí.

Tuberkulóza

U pacientů používajících golimumab byly hlášeny případy tuberkulózy. Je třeba poznamenat, že ve většině z těchto hlášení byla tuberkulóza extrapulmonální, projevující se jako lokální nebo diseminované onemocnění.

Před zahájením léčby golimumabem musí být všichni pacienti vyšetřeni na aktivní i inaktivní („latentní“) tuberkulózu. Toto vyšetření musí zahrnovat podrobnou anamnézu s osobní anamnézou tuberkulózy nebo možného dřívějšího kontaktu s tuberkulózou a dřívější a/nebo současné imunosupresivní léčby. U všech pacientů je nutno provést příslušná skríníngová vyšetření, tj. tuberkulinový kožní nebo krevní test a RTG hrudníku (mohou platit místní doporučení). Doporučuje se zaznamenávat provádění těchto vyšetření do karty pacienta. Předepisující lékaři se upozorňují na riziko falešné negativy výsledků tuberkulinového kožního testu, zvláště u pacientů se závažným onemocněním nebo u imunosuprimovaných pacientů.

Pokud se diagnostikuje aktivní tuberkulóza, léčba golimumabem nesmí být zahájena (viz bod 4.3).

Při podezření na latentní tuberkulózu musí být konzultován lékař specializovaný na léčbu tuberkulózy. Ve všech níže popsanych situacích je třeba velmi pečlivě zvážit poměr přínosu a rizika terapie golimumabem.

Jestliže je diagnostikována inaktivní („latentní“) tuberkulóza, musí být před zahájením léčby golimumabem započata léčba latentní tuberkulózy antituberkulózní terapií podle místních doporučení.

U pacientů s vícečetnými nebo významnými rizikovými faktory tuberkulózy, kteří mají negativní test na latentní tuberkulózu, je třeba před zahájením léčby golimumabem zvážit antituberkulózní terapii. Použití antituberkulózní terapie je třeba také zvážit před zahájením léčby golimumabem u pacientů s anamnézou latentní nebo aktivní tuberkulózy, u kterých nelze ověřit, zda byl průběh léčby odpovídající.

U pacientů léčených golimumabem během léčby latentní tuberkulózy a po této léčbě se objevily případy aktivní tuberkulózy. Pacienti léčení golimumabem musí být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky aktivní tuberkulózy, a to včetně pacientů s negativním testem na latentní tuberkulózu, pacientů léčených na latentní tuberkulózu či pacientů v minulosti léčených na tuberkulózu.

Všichni pacienti musí být informováni o tom, že mají vyhledat radu lékaře, pokud se v průběhu léčby golimumabem nebo po jejím skončení objeví známky/příznaky svědčící pro tuberkulózu (např. perzistující kašel, chrádnutí/úbytek tělesné hmotnosti, mírná horečka).

Reaktivace viru hepatitidy B

Reaktivace hepatitidy B se objevovala u pacientů, kterým byl podáván inhibitor TNF, včetně golimumabu, kteří jsou chronickými nosiči viru (tj. s pozitivitou povrchového antigenu). Některé případy skončily fatálně.

Pacienti před zahájením léčby golimumabem musí být vyšetřeni na HBV infekci. U pacientů s pozitivním výsledkem testu na HBV infekci se doporučuje konzultace s lékařem se zkušenostmi s léčbou hepatitidy B.

Nosiči HBV, u kterých je léčba golimumabem nezbytná, musí být po celou dobu léčby a po několik měsíců po ukončení terapie pečlivě monitorováni, zda se u nich neobjevují známky a příznaky aktivní infekce HBV. Adekvátní údaje o léčbě pacientů, kteří jsou nosiči HBV a užívají spolu s terapií inhibitorem TNF antivirovou léčbu jako prevenci reaktivace HBV, nejsou k dispozici. U pacientů, u kterých dojde k reaktivaci HBV, se musí podávání golimumabu ukončit a musí se zahájit účinná antivirová terapie s vhodnou podpůrnou léčbou.

Malignity a lymfoproliferativní onemocnění

Možná úloha léčby blokátory TNF v rozvoji malignit není známa. Na základě současných znalostí nelze vyloučit možné riziko vzniku lymfomů, leukemie nebo jiných malignit u pacientů léčených inhibitory TNF. Obezřetně je třeba postupovat při zvažování léčby blokátory TNF u pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním v anamnéze nebo při zvažování pokračování léčby u pacientů, u nichž se zhoubné nádorové onemocnění objevilo.

Malignity v pediatrii

Malignity, některé končící úmrtím, byly po uvedení přípravku na trh hlášeny u dětí, dospívajících a mladých dospělých (až do 22 let věku), kteří byli léčení blokátory TNF (začátek léčby ≤ 18 let věku). Přibližně polovina případů byly lymfomy. Ostatní případy představovaly různorodé druhy malignit a zahrnovaly vzácné malignity obvykle spojené s imunosupresí. Riziko rozvoje malignit u dětí a dospívajících léčených blokátory TNF nelze vyloučit.

Lymfom a leukemie

V kontrolovaných klinických hodnoceních se všemi látkami blokujícími TNF, včetně golimumabu, bylo pozorováno více případů lymfomu mezi pacienty používajícími anti-TNF léčbu oproti kontrolním pacientům. V průběhu klinických hodnocení fáze IIb a fáze III s přípravkem Simponi u pacientů s RA, PsA a AS byla incidence lymfomu u pacientů léčených golimumabem vyšší, než incidence předpokládaná v běžné populaci. U pacientů léčených golimumabem byly hlášeny případy leukemie. U pacientů s revmatoidní artritidou s dlouhotrvajícím vysoce aktivním zánětlivým onemocněním je riziko vzniku leukemie a lymfomu vyšší, což stanovení rizika komplikuje.

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených jinými látkami blokujícími TNF hlášeny vzácné případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu (HSTCL) (viz bod 4.8). Tento vzácný typ T-buněčného lymfomu má velmi agresivní průběh onemocnění a je obvykle fatální. K většině případů

došlo u dospívajících a mladých mužů, přičemž téměř všichni užívali souběžně azathioprin (AZA) nebo 6-merkaptopurin (6-MP) pro léčbu zánětlivého onemocnění střev. Možné riziko kombinace AZA nebo 6-MP s golimumabem je třeba pečlivě zvážit. Riziko rozvoje hepatosplenického T-buněčného lymfomu nelze u pacientů léčených blokátory TNF vyloučit.

Malignity jiné než lymfom

V kontrolovaných částech klinických hodnocení přípravku Simponi fáze IIb a fáze III u pacientů s RA, PsA, AS a UC byla incidence nelymfomových malignit (s výjimkou nemelanomového kožního karcinomu) obdobná ve skupině s golimumabem i v kontrolní skupině.

Dysplazie/karcinom tračníku

Není známo, zda léčba golimumabem ovlivňuje riziko vzniku dysplazie nebo kolorektálního karcinomu. Všichni pacienti s ulcerózní kolitidou, u kterých existuje zvýšené riziko pro vznik dysplazie nebo kolorektálního karcinomu (např. pacienti s dlouhotrvající ulcerózní kolitidou nebo primární sklerotizující cholangitidou), nebo kteří mají dysplazii nebo kolorektální karcinom v anamnéze musí podstupovat pravidelné vyšetření na možný rozvoj dysplazie ještě před zahájením léčby a dále pak v jejím průběhu. Toto vyšetření musí, v souladu s místními požadavky, zahrnovat kolonoskopii a biopsie. U pacientů s nově diagnostikovanou dysplazií, kteří jsou léčeni golimumabem, musí být rizika a přínosy pro jednotlivé pacienty pečlivě zhodnoceny a je nutno zvážit, zda v léčbě pokračovat.

V explorativní klinické studii, hodnotící používání golimumabu u pacientů se závažným perzistujícím astmatem, bylo u pacientů léčených golimumabem hlášeno více malignit než u kontrolních pacientů (viz bod 4.8). Význam tohoto nálezu není znám.

V explorativní klinické studii, hodnotící používání jiného antagonisty-TNF, infliximabu, u pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN), bylo hlášeno více malignit, hlavně plic nebo hlavy a krku, u pacientů léčených infliximabem oproti kontrolním pacientům. Všichni pacienti měli v anamnéze těžké kuřáctví. Mělo by se tedy dbát zvýšené opatrnosti při používání jakéhokoli inhibitoru TNF u pacientů s CHOPN, stejně tak jako u pacientů se zvýšeným rizikem malignity v důsledku těžkého kuřáctví.

Nádorová onemocnění kůže

U pacientů, kteří byli léčeni inhibitory TNF, včetně golimumabu, byl hlášen výskyt melanomu a karcinomu z Merkelových buněk (viz bod 4.8). Doporučuje se pravidelné kožní vyšetření, zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik rakoviny kůže.

Městnavé srdeční selhání (CHF)

Při léčbě blokátory TNF, včetně golimumabu, byly popsány případy zhoršení městnavého srdečního selhání (CHF) a nový vznik CHF. Některé případy měly fatální průběh. V jednom klinickém hodnocení s jiným inhibitorem TNF bylo pozorováno zhoršení městnavého srdečního selhání a zvýšení mortality v důsledku CHF. Golimumab nebyl hodnocen u pacientů s CHF. Golimumab se musí u pacientů s mírným srdečním selháním (třída I/II dle NYHA) používat opatrně. Pacienti musí být pečlivě monitorováni a u těch, u kterých se rozvinou nové příznaky srdečního selhání nebo u kterých se zhorší stávající příznaky, se musí léčba golimumabem přerušit (viz bod 4.3).

Neurologické příhody

Používání přípravků blokujících TNF, včetně golimumabu, bylo spojeno s případy nového vzniku nebo exacerbace klinických příznaků a/nebo radiografickými nálezy demyelinizačních onemocnění centrálního nervového systému, včetně sklerózy multiplex a periferních demyelinizačních onemocnění. U pacientů s preexistujícími nebo nedávno vzniklými demyelinizačními onemocněními je nutné před zahájením

podávání golimumabu pečlivě zvážit přínosy a rizika léčby blokátorem TNF. V případě vzniku těchto onemocnění je třeba zvážit vysazení léčby golimumabem (viz bod 4.8).

Operace

U pacientů, kteří podstoupili chirurgické zákroky, včetně artroplastik, jsou jen omezené zkušenosti s ohledem na bezpečnost golimumabu. Pokud se plánuje chirurgický zákrok, je třeba brát v úvahu dlouhý poločas přípravku. Pacient, u něhož je nutná operace při současném používání golimumabu, musí být pečlivě monitorován na výskyt infekcí a musí být provedena odpovídající opatření.

Imunosuprese

Přípravky blokující TNF, včetně golimumabu, mohou mít vliv na protiinfekční a protinádorovou obranu hostitele, protože TNF je mediátorem zánětu a moduluje buněčnou imunitní odpověď.

Autoimunitní procesy

Relativní deficit TNF- α způsobený léčbou blokátory TNF může vést ke spuštění autoimunitního procesu. Pokud se u pacienta po léčbě golimumabem objeví příznaky svědčící pro syndrom podobný lupusu (lupus-like syndrom) a pokud je pacient pozitivní na protilátky proti dvouvláknové DNA, léčba golimumabem se musí přerušit (viz bod 4.8).

Hematologické reakce

U pacientů, kterým byly podávány blokátory TNF, včetně golimumabu, byla hlášena pancytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytóza, aplastická anémie a trombocytopenie. Všichni pacienti musí být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou péči, jestliže se u nich objeví známky nebo příznaky připomínající krevní dyskrázii (např. perzistující horečka, podlitiny, krvácení, bledost). Přerušeni léčby golimumabem se musí zvážit u pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami.

Současné podávání inhibitorů TNF a anakinry

V klinických hodnoceních byly při současném podávání anakinry a jiného blokátoru TNF - etanerceptu zaznamenány závažné infekce a neutropenie, bez aditivního klinického přínosu. Vzhledem k povaze nežádoucích účinků pozorovaných při této kombinované léčbě mohou mít podobné toxické účinky také kombinace anakinry a jiných látek blokujících TNF. Kombinace golimumabu a anakinry se nedoporučuje.

Současné podávání inhibitorů TNF a abataceptu

V klinických hodnoceních bylo současné podávání inhibitorů TNF a abataceptu spojeno s vyšším rizikem infekcí, včetně závažných infekcí, v porovnání s inhibitory TNF samotnými, bez aditivního klinického přínosu. Kombinace golimumabu a abataceptu se nedoporučuje.

Současné podávání s jinou biologickou léčbou

Informace týkající se současného podávání golimumabu s jinou biologickou léčbou používanou k léčbě stejných stavů jako golimumab jsou nedostatečné. Současné používání golimumabu s těmito biologiky se nedoporučuje vzhledem k možnosti zvýšeného rizika infekce a dalších potenciálních farmakologických interakcí.

Převedení mezi biologickými DMARDs

V případě převedení léčby z jednoho biologického přípravku na jiný je nutná zvýšená opatrnost a pacienti musí být i nadále monitorováni, jelikož překrývající se biologická aktivita může dále zvyšovat riziko výskytu nežádoucích účinků, včetně infekce.

Vakcinace/terapeutická infekční agens

Pacienti léčení golimumabem mohou být současně očkováni, s výjimkou očkování živými vakcínami (viz body 4.5 a 4.6). U pacientů léčených antagonisty-TNF jsou k dispozici jen omezené údaje týkající se

odpovědi na očkování živými vakcínami nebo sekundárního přenosu infekce živými vakcínami. Použití živých vakcín by mohlo způsobit klinické infekce, včetně diseminovaných infekcí.

Další použití terapeutických infekčních agens, jako jsou živé atenuované bakterie (např. instilace BCG do močového měchýře při léčbě rakoviny), by mohlo způsobit klinické infekce, včetně diseminovaných infekcí. Nedoporučuje se podávat terapeutické infekční agens současně s golimumabem.

Alergické reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy závažných systémových reakcí z přecitlivělosti (včetně anafylaktické reakce) po podání golimumabu. Některé z těchto reakcí se vyskytly po prvním podání golimumabu. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiné závažné alergické reakce, podávání golimumabu se musí neprodleně přerušit a musí se zahájit příslušná léčba.

Přecitlivělost na latex

Krytka jehly na předplněném peru nebo na předplněné injekční stříkačce se vyrábí ze suchého přírodního kaučuku obsahujícího latex a může u jedinců citlivých na latex vyvolávat alergické reakce.

Zvláštní populace

Starší osoby (≥ 65 let)

V klinických hodnoceních fáze III u RA, PsA, AS a UC nebyly u pacientů ve věku 65 let nebo starších, kteří používali golimumab, ve srovnání s mladšími pacienty pozorovány žádné celkové rozdíly v nežádoucích příhodách (AEs), závažných nežádoucích příhodách (SAEs) a závažných infekcích. Při léčbě starších osob je však třeba postupovat opatrně a dbát zvýšené pozornosti s ohledem na výskyt infekcí. Ve studii nr-AxSpA nebyl žádný pacient ve věku 45 let a více.

Porucha funkce ledvin a jater

Nebyla provedena žádná specifická klinická hodnocení golimumabu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. Golimumab se musí u subjektů s poruchou funkce jater používat opatrně (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Vakcinace

Pokud je to možné, doporučuje se, aby před zahájením léčby golimumabem byli pediatrickí pacienti proočkováni dle platných pokynů pro očkování (viz Vakcinace/terapeutická infekční agens výše).

Pomocné látky se známým účinkem

Sorbitol

Přípravek Simponi obsahuje sorbitol (E 420). U pacientů se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou (viz bod 2).

Polysorbát 80

Přípravek Simponi obsahuje 0,15 mg polysorbátu 80 (E 433) v jedné předplněné injekční stříkačce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce (viz bod 2).

Potenciální chyby medikace

Přípravek Simponi je registrován v silách 50 mg a 100 mg pro subkutánní podání. Je důležité, aby byla podána správná síla, jak je uvedeno v dávkování (viz bod 4.2). Je třeba dbát na podávání správné dávky, aby pacienti nebyli poddávkováni nebo předávkováni.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

Současné podávání s jinou biologickou léčbou

Kombinace golimumabu s jinou biologickou léčbou používanou k léčbě stejných stavů jako golimumab, včetně anakinry a abataceptu, se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Živé vakcíny/terapeutická infekční agens

Živé vakcíny by se neměly podávat souběžně s golimumabem (viz body 4.4 a 4.6).

Terapeutická infekční agens se nesmí podávat souběžně s golimumabem (viz bod 4.4).

Methotrexát

Ačkoliv současné užívání MTX vede u pacientů s RA, PsA nebo AS k vyšším minimálním koncentracím golimumabu v ustáleném stavu, údaje nesvědčí pro potřebu úpravy dávky ani u golimumabu, ani u MTX (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí používat vhodnou antikoncepční metodu, aby se zabránilo otěhotnění, a v jejím používání mají pokračovat ještě nejméně 6 měsíců po poslední injekci golimumabu.

Těhotenství

Existuje středně velký soubor (přibližně 400) prospektivně shromážděných údajů z těhotenství vystavených golimumabu, vedoucích k porodu živého dítěte se známými výsledky, včetně 220 těhotenství vystavených golimumabu během prvního trimestru. V populační studii ze severní Evropy zahrnující 131 těhotenství (a 134 novorozenců) se vyskytlo 6/134 (4,5 %) příhod závažných vrozených anomálií po *in utero* expozici přípravku Simponi ve srovnání s 599/10 823 (5,5 %) příhodami po nebiologické systémové terapii v porovnání se 4,6 % v běžné populaci studie. Poměry pravděpodobností (OR – *odds ratios*), upravené na rušivé faktory, byly 0,79 (95% interval spolehlivosti - CI 0,35 - 1,81) pro přípravek Simponi vs. nebiologická systémová terapie a 0,95 (95% interval spolehlivosti - CI 0,42 - 2,16) pro přípravek Simponi vs. běžná populace, v uvedeném pořadí.

Vzhledem k jeho inhibici TNF může podávání golimumabu v průběhu těhotenství ovlivnit normální imunitní odpovědi u novorozence dítěte. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Dostupné klinické zkušenosti jsou omezené. Golimumab má být používán během těhotenství pouze v případě nutné potřeby.

Golimumab prochází placentou. Po léčbě monoklonální protilátkou blokující TNF v době těhotenství jsou po dobu 6 měsíců zachycovány protilátky v séru novorozence narozeného léčené matce. Tito novorozenci následně mohou vykazovat zvýšené riziko infekcí.

Podávání živých vakcín novorozencům vystavených golimumabu v děloze se nedoporučuje po dobu 6 měsíců po podání poslední injekce matce během jejího těhotenství (viz. body 4.4 a 4.5).

Kojení

Není známo, zda se golimumab vylučuje do mateřského mléka, ani zda se po požití systémově vstřebává. U golimumabu se prokázalo, že u opic přestupuje do mateřského mléka, a protože lidské imunoglobuliny

se do mléka vylučují, ženy v průběhu léčby golimumabem a po alespoň 6 měsíců po jejím ukončení nesmí kojit.

Fertilita

S golimumabem nebyly prováděny studie fertility na zvířatech. Studie fertility u myši, ve kterých se používala analogní protilátka, která selektivně inhibuje funkční aktivitu myšího TNF- α , neprokázala významné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Simponi má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání přípravku Simponi se nicméně mohou objevit závratě (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v kontrolovaném období pivotalních klinických hodnocení u pacientů s RA, PsA, AS, nr-AxSpA a UC byla infekce horních cest dýchacích, která se vyskytla u 12,6% pacientů léčených golimumabem ve srovnání s 11,0% u kontrolních pacientů. Nejzávažnější nežádoucí účinky, které byly hlášeny při léčbě golimumabem, byly závažné infekce (včetně sepse, pneumonie, tuberkulózy, invazivních mykotických a oportunních infekcí), demyelinizační poruchy, reaktivace HBV, městnavé srdeční selhání, autoimunní procesy (lupus-like syndrom), hematologické reakce, závažná systémová hypersensitivita (zahrnující anafylaktickou reakci), vaskulitida, lymfom a leukemie (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických hodnoceních a hlášené z celosvětových sledování po uvedení golimumabu na trh jsou uvedené v tabulce 2. V rámci stanovených tříd orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny pod příslušnou skupinou četností a pomocí následující konvence: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2
Seznam nežádoucích účinků

Infekce a infestace	
Velmi časté:	Infekce horních cest dýchacích (nasofaryngitida, faryngitida, laryngitida a rinitida)
Časté:	Bakteriální infekce (jako je celulitida), infekce dolních cest dýchacích (jako je pneumonie), virové infekce (jako je chřipka a herpes), bronchitida, sinusitida, superficiální mykotická infekce, absces
Méně časté:	Sepse včetně septického šoku, pyelonefritida
Vzácné:	Tuberkulóza, oportunní infekce (jako jsou invazivní mykotické infekce [histoplazmóza, kokcidiodomykóza, pneumocystóza], bakteriální, atypická mykobakteriální a protozoární infekce), reaktivace hepatitidy B, bakteriální artritida, infekční burzitida

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené	Méně časté: Neoplazmata (jako je nádorové onemocnění kůže, skvamocelulární karcinom a melanocytární névus) Vzácné: Lymfom, leukemie, melanom, karcinom z Merkelových buněk Není známo: Hepatosplenický T-buněčný lymfom*, Kaposiho sarkom
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté: Leukopenie (včetně neutropenie), anemie Méně časté: Trombocytopenie, pancytopenie Vzácné: Aplastická anemie, agranulocytóza
Poruchy imunitního systému	Časté: Alergické reakce (bronchospasmus, hypersenzitivita, kopřivka), pozitivní autoprotilátky Vzácné: Závažné systémové reakce z přecitlivělosti (včetně anafylaktické reakce), vaskulitida (systémová), sarkoidóza
Endokrinní poruchy	Méně časté: Porucha štítné žlázy (jako je hypotyreóza, hypertyreóza a struma)
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté: Zvýšení glykemie, zvýšení lipidů
Psychiatrické poruchy	Časté: Deprese, insomnie
Poruchy nervového systému	Časté: Závrať, bolest hlavy, parestezie Méně časté: Poruchy rovnováhy Vzácné: Demyelinizační onemocnění (centrální a periferní), poruchy chuti
Poruchy oka	Méně časté: Poruchy zraku (jako je rozostřené vidění a snížení zrakové ostrosti), konjunktivitida, alergie oka (jako je svědění a podráždění)
Srdeční poruchy	Méně časté: Arytmie, ischemická choroba srdeční Vzácné: Městnavé srdeční selhání (nově vzniklé nebo zhoršující se)
Cévní poruchy	Časté: Hypertenze Méně časté: Trombóza (jako je hluboká venózní a aortální), návaly/zrudnutí Vzácné: Raynaudův syndrom
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté: Astma a příbuzné symptomy (jako jsou pískoty a bronchiální hyperaktivita) Méně časté: Intersticiální plicní onemocnění
Gastrointestinální poruchy	Časté: Dyspepsie, gastrointestinální a abdominální bolest, nauzea, gastrointestinální zánětlivé poruchy (jako je gastritida a kolitida), stomatitida

	Méně časté: Obstipace, gastroezofageální reflux
Poruchy jater a žlučových cest	Časté: Zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy Méně časté: Cholelitiáza, porucha jater
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté: Svědění, vyrážka, alopecie, dermatitida Méně časté: Kožní bulózní reakce, psoriáza (nově vzniklá nebo zhoršení preexistující psoriázy, palmární/plantární a pustulózní), kopřivka Vzácné: Lichenoidní reakce, exfoliace kůže, vaskulitida (kožní) Není známo: Zhoršení příznaků dermatomyozitidy
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Vzácné: Lupus-like syndrom
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné: Poruchy močového měchýře, poruchy ledvin
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté: Poruchy prsu, menstruační poruchy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté: Horečka, astenie, reakce v místě vpichu injekce (jako je erytém, kopřivka, zatvrdnutí, bolest, podlitina, svědění, podráždění a parestezie v místě vpichu injekce), hrudní diskomfort Vzácné: Porucha hojení
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté: Fraktury kostí

* Pozorováno u jiných látek blokujících TNF.

V celém tomto bodě je pro všechna použití golimumabu medián trvání následného pozorování (přibližně 4 roky) uváděn obecně. Tam, kde je použití golimumabu popsáno pomocí dávky, je medián trvání následného pozorování proměnlivý (přibližně 2 roky u 50mg dávky, přibližně 3 roky u 100mg dávky), protože pacienti mohli přecházet z jedné dávky na druhou.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení byla infekce horních cest dýchacích, která se vyskytla u 12,6% pacientů léčených golimumabem (incidence na 100 subjektoroků: 60,8; 95% interval spolehlivosti: 55,0; 67,1), ve srovnání s 11,0% u kontrolních pacientů (incidence na 100 subjektoroků: 54,5; 95% interval spolehlivosti: 46,1; 64,0). V kontrolovaných i nekontrolovaných částech klinických hodnocení s mediánem následného sledování přibližně 4 roky byla incidence infekcí horních cest dýchacích na 100 subjektoroků 34,9 příhody; 95% interval spolehlivosti – CI: 33,8; 36,0 u golimumabem léčených pacientů.

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení byly pozorovány infekce u 23,0% pacientů léčených golimumabem (incidence na 100 subjektoroků: 132,0; 95% interval spolehlivosti: 123,3; 141,1), oproti 20,2% u kontrolních pacientů (incidence na 100 subjektoroků: 122,3; 95% interval spolehlivosti:

109,5; 136,2). V kontrolovaných i nekontrolovaných částech klinických hodnocení s mediánem následného sledování přibližně 4 roky byla incidence na 100 subjektoroků 81,1 příhody; 95% interval spolehlivosti: 79,5; 82,8 u pacientů léčených golimumabem.

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení RA, PsA, AS a nr-AxSpA byly pozorovány závažné infekce u 1,2% pacientů léčených golimumabem a u 1,2% pacientů užívajících kontrolní léčbu. Incidence závažných infekcí na 100 subjektoroků byla u následného sledování v kontrolovaném období klinických hodnocení RA, PsA, AS a nr-AxSpA 7,3; 95% interval spolehlivosti: 4,6; 11,1 u pacientů ze skupiny léčené golimumabem 100 mg, 2,9; 95% interval spolehlivosti: 1,2; 6,0 u pacientů ze skupiny léčené golimumabem 50 mg a 3,6; 95% interval spolehlivosti: 1,5; 7,0 u skupiny s placebem. V kontrolovaném období klinických hodnocení indukce golimumabem u pacientů s UC byly pozorovány závažné infekce u 0,8% pacientů léčených golimumabem oproti 1,5% pacientů užívajících kontrolní léčbu. Závažné infekce pozorované u pacientů léčených golimumabem zahrnovaly tuberkulózu, bakteriální infekce zahrnující sepsi a pneumonii, invazivní mykotické infekce a jiné oportunní infekce. Některé z těchto infekcí byly fatální. V kontrolovaných a nekontrolovaných částech pivotních klinických hodnocení s mediánem následného sledování až 3 roky byl pozorován větší výskyt závažných infekcí, včetně oportunních infekcí a tuberkulózy u pacientů léčených golimumabem 100 mg, v porovnání s pacienty léčenými golimumabem 50 mg. Incidence všech závažných infekcí na 100 subjektoroků byla 4,1; 95% interval spolehlivosti: 3,6; 4,5 u pacientů léčených golimumabem 100 mg a 2,5; 95% interval spolehlivosti: 2,0; 3,1 u pacientů léčených golimumabem 50 mg.

Malignity

Lymfom

Incidence lymfomu u pacientů léčených golimumabem byla v průběhu pivotních klinických hodnocení vyšší, než se očekává v běžné populaci. V kontrolovaných a nekontrolovaných částech těchto klinických hodnocení při mediánu sledování až 3 roky byl pozorován větší výskyt lymfomu u pacientů léčených golimumabem 100 mg v porovnání s pacienty léčenými golimumabem 50 mg. Lymfom byl diagnostikován u 11 subjektů (1 ze skupin léčených golimumabem 50 mg a 10 ze skupin léčených golimumabem 100 mg), s incidencí (95% interval spolehlivosti) na 100 subjektoroků následného sledování 0,03 (0,00; 0,15) pro golimumab 50 mg a 0,13 (0,06; 0,24) příhody pro golimumab 100 mg a 0,00 (0,00; 0,57) pro placebo. Většina lymfomů se vyskytla v klinickém hodnocení GO-AFTER, do kterého byli zařazeni pacienti již v minulosti léčení antagonisty-TNF a delší dobou trvání choroby, jejichž onemocnění bylo více refrakterní (viz bod 4.4).

Malignity jiné než lymfom

V kontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení a v období přibližně 4 let následného sledování byla incidence nelymfomových malignit (s výjimkou nemelanomové rakoviny kůže) ve skupinách s golimumabem a skupinách kontrolních obdobná. V průběhu přibližně 4 let následného sledování byla incidence nelymfomových malignit (s výjimkou nemelanomové rakoviny kůže) podobná jako u běžné populace.

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s mediánem následného sledování až 3 roky byla nemelanomová rakovina kůže diagnostikována u 5 subjektů léčených placebem, 10 subjektů léčených golimumabem 50 mg a 31 subjektů léčených golimumabem 100 mg, s incidencí (95% interval spolehlivosti) na 100 subjektoroků následného sledování 0,36 (0,26; 0,49) pro kombinovaný golimumab a 0,87 (0,28; 2,04) pro placebo.

V kontrolovaném a nekontrolovaném období pivotních klinických hodnocení s mediánem následného sledování až 3 roky byly malignity s výjimkou melanomu, nemelanomové rakoviny kůže a lymfomu diagnostikovány u 5 subjektů léčených placebem, 21 subjektů léčených golimumabem 50 mg a 34 subjektů léčených golimumabem 100 mg, s incidencí (95% interval spolehlivosti) na 100 subjektoroků

následného sledování 0,48 (0,36; 0,62) pro kombinovaný golimumab a 0,87 (0,28; 2,04) pro placebo (viz bod 4.4).

Případy hlášené v klinických hodnoceních u astmatu

V jednom explorativním klinickém hodnocení se pacientům s těžkým perzistujícím astmatem v týdnu 0 podávala subkutánně nasycovací dávka golimumabu (150% přiřazené léčebné dávky), následovaná golimumabem v dávce 200 mg, 100 mg nebo 50 mg každé 4 týdny subkutánně až do 52. týdne. Ve sloučených skupinách léčených golimumabem (n = 230) bylo hlášeno 8 malignit a v placebové skupině (n = 79) žádná. Lymfom byl hlášen u 1 pacienta, nemelanomová rakovina kůže u 2 pacientů a další malignity u 5 pacientů. Nebylo pozorováno žádné specifické sdružení některého typu malignity.

V průběhu placebem kontrolovaných částí klinického hodnocení byla incidence (95% interval spolehlivosti) všech malignit na 100 subjektoroků ve skupině s golimumabem 3,19 (1,38; 6,28). V tomto klinickém hodnocení byla incidence (95% interval spolehlivosti) lymfomu na 100 subjektoroků následného sledování u subjektů léčených golimumabem 0,40 (0,01; 2,20), u nemelanomové rakoviny kůže to bylo 0,79 (0,10; 2,86) a u jiných malignit 1,99 (0,64; 4,63). U subjektů s placebem byla incidence (95% interval spolehlivosti) těchto malignit na 100 subjektoroků následného sledování 0,00 (0,00; 2,94). Význam tohoto nálezu není znám.

Neurologické příhody

V kontrolovaných i nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s průměrnou dobou trvání následného sledování až 3 roky byl u pacientů léčených 100 mg golimumabu pozorován vyšší výskyt demyelinizace oproti pacientům léčeným 50 mg golimumabu (viz bod 4.4).

Zvýšení jaterních enzymů

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení u RA a PsA se objevovala mírná zvýšení ALT (> 1 a < 3 x horní hranice normy (HHN)), a to u obdobné části pacientů léčených golimumabem a kontrolní skupiny pacientů v klinických hodnoceních s RA a PsA (22,1 % až 27,4 % pacientů); v klinických hodnoceních s AS a nr-AxSpA docházelo k mírnému zvýšení ALT více u pacientů léčených golimumabem (26,9 %) než u kontrolní skupiny pacientů (10,6 %). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s RA a PsA s průměrnou dobou následného sledování přibližně 5 let byla incidence mírných zvýšení ALT v klinických hodnoceních s RA a PsA obdobná u pacientů léčených golimumabem a kontrolní skupiny pacientů. V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení indukce golimumabem u UC došlo k mírnému zvýšení ALT (> 1 a < 3 x HHN) s podobným poměrem u pacientů léčených golimumabem (8,0 %) a u kontrolních pacientů (6,9 %). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních hodnocení pacientů s UC a mediánem následného sledování přibližně 2 roky byl podíl pacientů s mírným zvýšením ALT 24,7 % u pacientů používajících golimumab během udržovací části studie UC.

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení s RA a AS byla zvýšení ALT ≥ 5 x HHN méně častá a byla zaznamenávána častěji u pacientů léčených golimumabem (0,4 % až 0,9 %) než u kontrolní skupiny pacientů (0,0 %). Tato tendence nebyla pozorována v populaci s PsA. V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s RA, PsA a AS s průměrnou dobou následného sledování přibližně 5 let byla incidence zvýšení ALT ≥ 5 x HHN obdobná u pacientů léčených golimumabem i kontrolní skupiny pacientů. Tato zvýšení byla vesměs asymptomatická a hladiny se snižovaly nebo upravily při pokračování léčby golimumabem nebo jejím přerušení či úpravě souběžně podávaných léčivých přípravků. V kontrolovaném a nekontrolovaném období studie nr-AxSpA (až 1 rok) nebyly hlášeny žádné případy. V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení indukce golimumabem u UC došlo ke zvýšení ALT ≥ 5 x HHN s podobným poměrem u pacientů léčených golimumabem (0,3 %) a u pacientů léčených placebem (1,0 %). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních hodnocení pacientů s UC a mediánem následného sledování přibližně 2 roky byl podíl

pacientů se zvýšením ALT $\geq 5 \times$ HHN u pacientů používajících golimumab 0,8 % během udržovací části studie UC.

V rámci pivotních klinických hodnocení u RA, PsA, AS a nr-AxSpA se u jednoho pacienta v klinickém hodnocení u RA s preexistujícími abnormalitami jaterních testů, léčený dalšími léčivými přípravky s možnými obdobnými účinky, který byl léčen golimumabem, rozvinula neinfekční fatální hepatitida se žloutenkou. Role golimumabu jako přispívajícího nebo zhoršujícího faktoru nemůže být vyloučena.

Reakce v místě vpichu injekce

V kontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení došlo u 5,4% pacientů léčených golimumabem k reakcím v místě vpichu injekce, oproti 2,0% u kontrolní skupiny pacientů. Přítomnost protilátek proti golimumabu může zvyšovat riziko reakcí v místě vpichu injekce. Většina reakcí v místě vpichu injekce byla mírného až středního stupně a nejčastějším projevem byl erytém v místě vpichu injekce. Reakce v místě vpichu injekce všeobecně nevyžadovaly nutnost vysazení léčivého přípravku.

V kontrolovaném klinickém hodnocení fáze IIb a/nebo III u RA, PsA, AS, nr-AxSpA, těžkého perzistujícího astmatu a klinickém hodnocení fáze II/III u UC se u žádného pacienta léčeného golimumabem neobjevily anafylaktické reakce.

Autoimunitní protilátky

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení se v období 1 roku následného sledování nově objevila pozitivita ANA (v titrech 1:160 nebo více) u 3,5% pacientů léčených golimumabem a u 2,3% kontrolní skupiny pacientů. Frekvence anti-dsDNA protilátek v období 1 roku následného sledování byla u pacientů, kteří byli na počátku anti-dsDNA negativní, 1,1 %.

Pediatrická populace

Ulcerózní kolitida

Bezpečnost golimumabu byla hodnocena ve studii fáze III u 69 pacientů ve věku od 4 do 17 let se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou. V této studii byly pozorované nežádoucí účinky konzistentní se stanoveným bezpečnostním profilem golimumabu u dospělých pacientů s UC.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

V jednom klinickém hodnocení byly bez toxicity limitující dávku podávány intravenózně jednorázové dávky až 10 mg/kg. V případě předávkování se doporučuje pacienta monitorovat a sledovat, zda se neobjevují jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích účinků a neprodleně podat vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α), ATC kód: L04AB06

Mechanismus účinku

Golimumab je lidská monoklonální protilátka, která vytváří vysoce afinitní, stabilní komplexy se solubilními i transmembránovými bioaktivními formami lidského TNF- α , čímž brání vazbě TNF- α na jeho receptory.

Farmakodynamické účinky

Bylo prokázáno, že vazba lidského TNF golimumabem, neutralizuje TNF- α -indukovanou expresi adhezních molekul- E-selektinu, adhezních molekul cévních buněk VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*) a mezibuněčných adhezních molekul ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*) na buněčném povrchu lidských endoteliálních buněk. *In vitro* golimumab také potlačoval TNF-indukovanou sekreci interleukinu (IL)-6, IL-8 a faktoru stimulujícího kolonie granulocytů-makrofágů (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*, GM-CSF) lidskými endoteliálními buňkami.

Oproti placebo bylo pozorováno snížení hladin C-reaktivního proteinu (CRP) a léčba přípravkem Simponi vedla ve srovnání s kontrolní léčbou k významnému snížení sérových hladin IL-6, ICAM-1, MMP-3 (matrix-metaloproteinázy) a VEGF -vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (*vascular endothelial growth factor*) oproti výchozím hodnotám. Navíc došlo ke snížení hladin TNF- α u pacientů s RA a AS a snížily se i hladiny IL-8 u pacientů s PsA. Tyto změny byly pozorovány při prvním hodnocení (4. týden) po iniciální aplikaci přípravku Simponi a obecně přetrvávaly až do 24. týdne.

Klinická účinnost

Revmatoidní artritida u dospělých

Účinnost přípravku Simponi byla prokázána ve třech multicentrických, randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických hodnoceních u více než 1500 pacientů ve věku ≥ 18 let, se středně těžkou až těžkou aktivní RA diagnostikovanou podle kritérií Americké revmatologické společnosti (American College of Rheumatology, ACR), která před skríníngem trvala alespoň po dobu 3 měsíců. Pacienti měli minimálně 4 oteklé a 4 citlivé klouby. Přípravek Simponi nebo placebo se podávaly subkutánně každé 4 týdny.

Klinické hodnocení GO-FORWARD hodnotilo 444 pacientů, kteří trpěli aktivní RA navzdory stabilní dávce MTX alespoň 15 mg/týden a nebyli dříve léčeni inhibitory TNF. Pacienti byli randomizováni do skupin placebo + MTX, přípravek Simponi 50 mg + MTX, přípravek Simponi 100 mg + MTX nebo přípravek Simponi 100 mg + placebo. Pacienti, kteří dostávali placebo + MTX byli po 24. týdnu převedeni na přípravek Simponi 50 mg + MTX. V 52. týdnu vstoupili pacienti do otevřeného dlouhodobého prodloužení léčby.

Klinické hodnocení GO-AFTER posuzovalo 445 pacientů, kteří byli dříve léčeni jedním nebo více blokátory TNF, adalimumabem, etanerceptem nebo infliximabem. Pacienti byli randomizováni do skupiny s placebem, přípravkem Simponi 50 mg nebo přípravkem Simponi 100 mg. Pacientům bylo dovoleno během klinického hodnocení pokračovat v souběžné léčbě nemoc modifikujícími antirevmatickými léčivy, a to MTX, sulfasalazinem (SSZ), a/nebo hydroxychlorochinem (HCQ). Za důvod přerušeni předchozí anti-TNF léčby byla uváděna nedostatečná účinnost (58 %), nesnášenlivost (13 %), a/nebo jiné důvody než bezpečnost či účinnost (29 %, většinou finanční důvody).

Do klinického hodnocení GE-BEFORE bylo zařazeno 637 pacientů s aktivní revmatoidní artritidou, kteří dosud nebyli léčeni MTX a také nebyli v minulosti léčeni antagonistou-TNF. Pacienti byli randomizováni k léčbě placebem + MTX, přípravkem Simponi 50 mg + MTX, přípravkem Simponi 100 mg + MTX nebo přípravkem Simponi 100 mg + placebem. V 52. týdnu vstoupili pacienti do otevřené dlouhodobé prodloužené fáze, ve které pacienti léčeni placebem + MTX, kteří měli alespoň 1 bolestivý nebo oteklý kloub, byli převedeni na přípravek Simponi 50 mg + MTX.

(Ko)primárním cílovým parametrem klinického hodnocení GO-FORWARD bylo procento pacientů dosahujících ve 14. týdnu odpovědi ACR 20 a zlepšení v dotazníku na hodnocení zdraví (Health Assessment Questionnaire, HAQ) ve 24. týdnu. V klinickém hodnocení GO-AFTER bylo primárním cílovým parametrem procento pacientů, kteří ve 14. týdnu dosáhli odpovědi ACR 20. V klinickém hodnocení GO-BEFORE byly koprímárními cílovými faktory procento pacientů, kteří dosáhli v 24. týdnu odpovědi ACR 50 a změna modifikovaného van der Heijde-Sharpova (vdH-S) skóre v 52. týdnu. Spolu s primárním cílovým parametrem/primárními cílovými parametry se prováděla další hodnocení vlivu léčby přípravkem Simponi na známky a příznaky artritidy, na rentgenologickou odpověď, na fyzické funkce a se zdravím související kvalitu života.

Obecně vzato, mezi dávkovacími režimy přípravku Simponi 50 mg a 100 mg se souběžně podávaným MTX nebyly do 104. týdne ve studiích GO-FORWARD a GO-BEFORE a do 24. týdne ve studii GO-AFTER pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v parametrech účinnosti. V každé ze studií RA mohli být pacienti podle designu studie v dlouhodobém prodloužení léčby podle rozhodnutí lékaře provádějícího studii převedeni mezi dávkami 50 a 100 mg přípravku Simponi.

Známky a příznaky

Klíčové výsledky ACR pro dávku přípravku Simponi 50 mg ve 14., 24. a 52. týdnu klinického hodnocení GO-FORWARD, GO-AFTER a GO-BEFORE jsou zobrazeny v tabulce 3 a popsány níže. Odpovědi byly zaznamenány při prvním hodnocení (4. týden) po iniciálním podání přípravku Simponi.

V klinickém hodnocení GO-FORWARD bylo mezi 89 pacienty, kteří byli randomizováni k léčbě přípravkem Simponi 50 mg + MTX, ve 104. týdnu 48 pacientů stále na této léčbě. Z nich pak 40 pacientů mělo ve 104. týdnu odpověď ACR 20, 33 pacientů ACR 50 a 24 pacientů ACR 70. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem pozorovány podobné míry odpovědi ACR 20/50/70.

V klinickém hodnocení GO-AFTER bylo procento pacientů dosahujících odpovědi ACR 20 vyšší mezi pacienty používajícími přípravek Simponi než mezi pacienty používajícími placebo, bez ohledu na udávaný důvod přerušení podávání jedné nebo více předchozích anti-TNF terapií.

Tabulka 3
Klíčové výsledky účinnosti z kontrolovaných částí klinických hodnocení GO-FORWARD, GO-AFTER a GO-BEFORE

	GO-FORWARD Aktivní RA navzdory MTX		GO-AFTER Aktivní RA, dříve léčená jednou nebo více látkami blokujícími TNF		GO-BEFORE Aktivní RA, pacienti dosud neléčení 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
Respondéři, % pacientů						
ACR 20						
14. týden	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
24. týden	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
52. týden	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
14. týden	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
24. týden	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
52. týden	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
14. týden	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
24. týden	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
52. týden	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n vyjadřuje randomizované pacienty, skutečný počet pacientů hodnotitelných pro každý z cílových parametrů se může v časových bodech lišit.

* p ≤ 0,001

NA: Neuplatňuje se

V klinickém hodnocení GO-BEFORE primární analýza u pacientů se středně těžkou až těžkou revmatoidní artritidou (kombinované skupiny s přípravkem Simponi 50 a 100 mg + MTX oproti MTX v monoterapii pro ACR50) nebyla v 24. týdnu významná (p = 0,053). U celkové populace pacientů v 52. týdnu procento pacientů ve skupině s přípravkem Simponi 50 mg + MTX, kteří dosáhli odpovědi ACR, bylo obecně vyšší, avšak nebylo významně odlišné při porovnání se skupinou léčenou monoterapií MTX (viz tabulka 3). Další analýzy byly provedeny v podskupinách reprezentativních pro určenou populaci pacientů s těžkou aktivní a progredující RA. V určené populaci byl pozorován obecně větší efekt léčby přípravkem Simponi 50 mg + MTX než monoterapie MTX.

V klinických hodnoceních GO-FORWARD a GO-AFTER byly klinicky významné a statisticky signifikantní odpovědi hodnocené dle stupnice aktivity onemocnění (Disease Activity Scale (DAS) 28) pozorovány v obou předem určených časových bodech, ve 14. týdnu a ve 24. týdnu (p ≤ 0,001). Mezi pacienty, kteří zůstali na léčbě přípravkem Simponi, ke kterým byli na začátku studie randomizováni, byly DAS28 odpovědi zachovány až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem míry odpovědi DAS28 podobné.

V klinickém hodnocení GO-BEFORE byla sledována velká klinická odpověď, definovaná jako udržení odpovědi ACR 70 po dobu 6 měsíců. V 52. týdnu dosáhlo velké klinické odpovědi 15 % pacientů ve skupině léčené přípravkem Simponi 50 mg + MTX, ve srovnání se 7 % pacientů ze skupiny, které se podávalo placebo + MTX ($p = 0,018$). Ze 159 pacientů randomizovaných k léčbě přípravkem Simponi 50 mg + MTX, bylo ve 104. týdnu na této léčbě ještě 96 osob. Z nich mělo ve 104. týdnu 85 nemocných odpověď ACR 20, 66 pacientů odpověď ACR 50 a 53 pacientů mělo odpověď ACR 70. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem pozorovány podobné míry odpovědi ACR 20/50/70.

Rentgenologická odpověď

V klinickém hodnocení GO-BEFORE byla k vyhodnocení stupně strukturálního poškození použita změna výchozího vdH-S skóre, což je složené skóre, které rentgenologicky měří počet a velikost kloubních erozí a stupeň zúžení kloubní šterbiny na rukou/zápěstích a nohách. Klíčové výsledky v 52. týdnu u pacientů léčených přípravkem Simponi 50 mg jsou uvedeny v tabulce 4.

Počet pacientů bez nových erozí nebo se změnou oproti výchozí hodnotě celkového vdH-S skóre ≤ 0 byl významně vyšší v léčebné skupině s přípravkem Simponi než v kontrolní skupině ($p = 0,003$). Rentgenologické účinky pozorované v 52. týdnu se udržely až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem radiologické účinky podobné.

Tabulka 4

Průměrné (SD) rentgenologické změny celkového vdH-S skóre v 52. týdnu oproti výchozí hodnotě v celkové populaci pacientů v klinickém hodnocení GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Celkové skóre		
Výchozí hodnota	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Změna oproti výchozí hodnotě	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Skóre erozí		
Výchozí hodnota	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Změna oproti výchozí hodnotě	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Skóre JSN		
Výchozí hodnota	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Změna oproti výchozí hodnotě	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n = počet randomizovaných pacientů

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Fyzické funkce a kvalita života související se zdravím

V klinických hodnoceních GO-FORWARD a GO-AFTER se fyzické funkce a invalidita posuzovaly jako zvláštní cílový parametr pomocí indexu invalidity z dotazníku HAQ DI. V těchto klinických hodnoceních se při kontrole ve 24. týdnu ve srovnání s kontrolní skupinou prokázalo u přípravku Simponi klinicky významné a statisticky signifikantní zlepšení v dotazníku HAQ DI oproti výchozímu stavu. Mezi pacienty, kteří zůstali na léčbě přípravkem Simponi, ke kterým byli na začátku studie randomizováni, bylo zlepšení v dotazníku HAQ DI zachováno až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi bylo mezi 104. a 256. týdnem zlepšení v HAQ DI podobné.

V klinickém hodnocení GO-FORWARD bylo u pacientů léčených přípravkem Simponi prokázáno oproti placebo ve 24. týdnu klinicky významné a statisticky signifikantní zlepšení v kvalitě života související se zdravím, měřené pomocí skóre fyzikální složky dotazníku SF-36. Mezi pacienty, kteří zůstali na léčbě

přípravkem Simponi, ke které byli na začátku studie randomizováni, bylo zlepšení fyzikální složky SF-36 zachováno až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi bylo mezi 104. a 256. týdnem zlepšení fyzické složky dle SF-36 podobné. V klinických hodnoceních GO-FORWARD a GO-AFTER bylo pozorováno statisticky signifikantní zlepšení únavy měřené pomocí stupnice funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění únavy (functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale, FACIT-F).

Psoriatická artritida u dospělých

Bezpečnost a účinnost přípravku Simponi byla posuzována v multicentrickém, randomizovaném, dvojité zaslepeném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení (GO-REVEAL) u 405 dospělých pacientů s aktivní PsA (≥ 3 oteklé klouby a ≥ 3 citlivé klouby) navzdory léčbě nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID) nebo DMARD. Pacienti v tomto klinickém hodnocení měli PsA diagnostikovanou již alespoň 6 měsíců a měli minimálně mírné psoriatické onemocnění. Zařazení byli pacienti se všemi podtypy psoriatické artritidy, včetně polyartikulární artritidy bez revmatoidních uzlíků (43 %), asymetrické periferní artritidy (30 %), artritidy distálních interfalangeálních (DIP) kloubů (15 %), spondylitidy s periferní artritidou (11 %) a mutilující artritidy (1 %). Předchozí léčba inhibitory TNF nebyla povolena. Přípravek Simponi nebo placebo se podávaly subkutánně každé 4 týdny. Pacienti byli náhodně přiřazováni do skupiny s placebem, přípravkem Simponi 50 mg nebo Simponi 100 mg. Pacienti používající placebo byli po 24. týdnu převedeni na přípravek Simponi 50 mg. V 52. týdnu pacienti vstoupili do otevřeného dlouhodobého prodloužení klinického hodnocení. Přibližně čtyřicet osm procent pacientů pokračovalo ve stabilní dávce methotrexátu (≤ 25 mg/týden). Ko-primárními cílovými parametry bylo procento pacientů dosahujících ve 14. týdnu odpovědi ACR 20 a změna celkového skóre vdH-S modifikovaného pro PsA oproti výchozímu stavu ve 24. týdnu.

Obecně vzato, nebyly do 104. týdne pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v parametrech účinnosti mezi dávkovacími režimy s přípravkem Simponi 50 mg a 100 mg. Podle designu studie mohli být pacienti v dlouhodobém prodloužení léčby podle rozhodnutí lékaře provádějícího studii převedeni mezi dávkami 50 a 100 mg přípravku Simponi.

Známky a příznaky

Klíčové výsledky pro dávku 50 mg ve 14. a 24. týdnu jsou zobrazeny v tabulce 5 a popsány níže.

Tabulka 5
Klíčové výsledky účinnosti z klinického hodnocení GO-REVEAL

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Respondéři, % pacientů		
ACR 20		
14. týden	9%	51%
24. týden	12%	52%
ACR 50		
14. týden	2%	30%
24. týden	4%	32%
ACR 70		
14. týden	1%	12%
24. týden	1%	19%
PASI^b 75^c		
14. týden	3%	40%
24. týden	1%	56%

-
- * $p < 0,05$ pro všechna porovnávání;
- a n vyjadřuje randomizované pacienty, skutečný počet pacientů hodnotitelných pro každý cílový parametr se může v časových bodech lišit
- b *Plocha kůže postižené psoriázou a index závažnosti*
- c Založeno na podskupině pacientů se vstupní plochou postižené kůže -BSA (plocha tělesného povrchu- body surface area) $\geq 3 \%$, 79 pacientech (69,9 %) z placebové skupiny a 109 pacientech (74,3 %) ze skupiny s přípravkem Simponi 50 mg.

Odpovědi byly pozorovány při prvním hodnocení (4. týden) po první aplikaci přípravku Simponi. Obdobné odpovědi ACR 20 byly ve 14. týdnu pozorovány u pacientů s podtypy PsA - polyartikulární artritidou bez revmatoidních uzlíků a asymetrickou periferní artritidou. Počet pacientů s jinými podtypy PsA byl pro smysluplné hodnocení příliš nízký. Odpovědi pozorované ve skupinách léčených přípravkem Simponi byly u pacientů, kteří současně užívali MTX, podobné jako u pacientů, kteří MTX souběžně neužívali. Ze 146 pacientů randomizovaných k přípravku Simponi 50 mg zůstávalo na této léčbě ve 104. týdnu ještě 70 pacientů. Z těchto 70 pacientů mělo odpověď ACR 20/50/70 64, respektive 46 a 31 pacientů. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem pozorovány podobné míry odpovědi ACR 20/50/70.

Statisticky významné odpovědi v DAS28 byly pozorovány také ve 14. a 24. týdnu ($p < 0,05$).

U pacientů léčených přípravkem Simponi bylo ve 24. týdnu zaznamenáno zlepšení v parametrech periferní aktivity charakteristických pro psoriatickou artritidu (např. v počtu oteklých kloubů, počtu bolestivých/citlivých kloubů, v daktilitidě a entezitidě). Léčba přípravkem Simponi vedla k významnému zlepšení ve fyzických funkcích posuzovaných pomocí dotazníku HAQ DI i k významnému zlepšení v kvalitě života související se zdravím, měřené pomocí souhrnného skóre fyzické a duševní složky dotazníku SF-36. U pacientů, kteří zůstali na léčbě přípravkem Simponi, ke které byli randomizováni na začátku klinického hodnocení, přetrvávaly odpovědi DAS28 a HAQ DI až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem odpovědi DAS28 a HAQ DI podobné.

Rentgenologická odpověď

Strukturální poškození rukou a nohou bylo hodnoceno radiograficky podle změny ve skóre vdH-S, modifikovaného pro PsA přidáním distálních interfalangeálních (DIP) kloubů rukou, oproti výchozímu stavu.

Léčba přípravkem Simponi 50 mg snižovala podle měření změny celkového modifikovaného vdH-S skóre ve 24. týdnu oproti léčbě placebem rychlost progresu poškození periferních kloubů (průměrné skóre $\pm$ standardní odchylka bylo v placebové skupině $0,27 \pm 1,3$, ve srovnání s $-0,16 \pm 1,3$ ve skupině s přípravkem Simponi; $p = 0,011$). Ze 146 pacientů, kteří byli randomizováni k přípravku Simponi 50 mg, byly k dispozici rentgenologické údaje z 52. týdne od 126 pacientů, ze kterých nebyla oproti výchozímu stavu prokázána žádná progresse u 77 %. Ve 104. týdnu byly k dispozici rentgenologické údaje u 114 pacientů, ze kterých nebyla žádná progresse oproti výchozímu stavu prokázána u 77 %. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi nevykázaly mezi 104. a 256. týdnem žádnou progresi od výchozích hodnot podobné podíly pacientů.

Axiální spondylartritida u dospělých

Ankylozující spondylitida u dospělých

Bezpečnost a účinnost přípravku Simponi se posuzovaly v multicentrickém, randomizovaném, dvojité zaslepeném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení (GO-RAISE) u 356 dospělých pacientů s aktivní ankylozující spondylitidou (definovanou indexem aktivity ankylozující spondylitidy (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) ≥ 4 a VAS (vizuální analogová škála)

u celkové bolesti zad ≥ 4 na škále 0 až 10 cm). Pacienti zařazení do tohoto klinického hodnocení měli aktivní onemocnění navzdory probíhající nebo dřívější léčbě pomocí NSAID či DMARD a dříve nebyli blokátorem TNF léčeni. Přípravek Simponi nebo placebo se podávaly subkutánně každé 4 týdny. Pacienti byli náhodně přiřazováni do skupiny s placebem, přípravkem Simponi 50 mg a k přípravkem Simponi 100 mg a mohli pokračovat v souběžné terapii DMARD (MTX, SSZ a/nebo HCQ). Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů dosahujících ve 14. týdnu odpovědi ASAS 20 (skóre Skupiny pro hodnocení ankylozující spondylitidy Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group). Údaje o účinnosti kontrolované placebem se shromažďovaly a analyzovaly až do 24. týdne.

Klíčové výsledky pro dávku 50 mg jsou zobrazeny v tabulce 6 a popsány níže. Obecně vzato, nebyly do 24. týdne pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v parametrech účinnosti mezi dávkováním přípravku Simponi po 50 mg a dávkováním po 100 mg. Podle designu studie mohli být pacienti v dlouhodobém prodloužení léčby podle rozhodnutí lékaře provádějícího studii převedeni mezi dávkami 50 a 100 mg přípravku Simponi.

Tabulka 6
Klíčové výsledky účinnosti z klinického hodnocení GO-RAISE

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
Respondéři, % pacientů		
ASAS 20		
14. týden	22%	59%
24. týden	23%	56%
ASAS 40		
14. týden	15%	45%
24. týden	15%	44%
ASAS 5/6		
14. týden	8%	50%
24. týden	13%	49%

* p < 0,001 pro všechna porovnávání

^a n vyjadřuje randomizované pacienty, skutečný počet pacientů hodnotitelných pro každý cílový parametr se může v časových bodech lišit.

U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 24. a 256. týdnem podíly pacientů s odpovědí ASAS 20 a ASAS 40 podobné.

Ve 14. a 24. týdnu byly také zaznamenány statisticky signifikantní odpovědi v BASDAI 50, 70 a 90 ($p \leq 0,017$). Zlepšení v klíčových parametrech aktivity onemocnění byla pozorována při prvním hodnocení (4. týden) po první aplikaci přípravku Simponi a přetrvávala až do 24. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 24. a 256. týdnem pozorovány podobné míry změny výchozích hodnot BASDAI. Konzistentní účinnost byla u pacientů při hodnocení ASAS 20 odpovědi ve 14. týdnu patrná bez ohledu na používání DMARDs (MTX, sulfasalazinu a/nebo hydroxychlorochinu), na stav antigenu HLA-B27 nebo na vstupní hladiny CRP.

Léčba přípravkem Simponi vedla k signifikantnímu zlepšení fyzických funkcí, jak bylo hodnoceno změnami oproti výchozí hodnotě v BASFI ve 14. a 24. týdnu. Kvalita života související se zdravím, měřená pomocí skóre fyzické složky dotazníku SF-36, se také ve 14. a 24. týdnu významně zlepšila. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byla mezi 24. a 256. týdnem zlepšení tělesných funkcí a kvality života podobná.

Studie GO-AHEAD

Bezpečnost a účinnost přípravku Simponi byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii (GO-AHEAD) u 197 dospělých pacientů s těžkou aktivní nr-AxSpA (definovaných jako pacienti, kteří splňovali kritéria klasifikace axiální spondylartritidy ASAS, ale nesplňovali modifikovaná Newyorská kritéria pro AS). Pacienti zařazení do této studie měli aktivní onemocnění (definované jako BASDAI ≥ 4 na vizuální analogové škále (VAS) pro celkovou bolest zad ≥ 4 , vždy na stupnici 0 až 10 cm) navzdory současné nebo předchozí léčbě nesteroidními antirevmatiky a nebyli dosud léčeni žádnými biologickými léčivy, včetně anti-TNF terapie. Pacienti byli náhodně zařazení do skupiny léčené placebem nebo přípravkem Simponi 50 mg podávanými subkutánně každé 4 týdny. V 16. týdnu pacienti vstoupili do otevřeného období, kdy všichni dostávali přípravek Simponi 50 mg podávaný subkutánně každé 4 týdny až do 48. týdne s vyhodnocením účinnosti k 52. týdnu a se sledováním bezpečnosti do 60. týdne. Přibližně 93 % pacientů, kteří na začátku otevřené prodloužené fáze (16. týden) dostávali přípravek Simponi, setrvalo na léčbě do konce studie (52. týden). Analýzy byly prováděny jak u populace Všichni léčení (All Treated - AT, n = 197), tak u populace Objektivní známky zánětu (Objective Signs of Inflammation - OSI, n = 158, definováno jako zvýšené CRP a/nebo průkaz sakroiliitidy na NMR při vstupu do studie). Údaje o placebem kontrolované účinnosti byly shromážděny a analyzovány do 16. týdne. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří v 16. týdnu dosáhli odpovědi ASAS 20. Klíčové výsledky jsou uvedeny v tabulce 7 a jsou popsány níže.

Tabulka 7
Klíčové výsledky účinnosti z klinického hodnocení GO-AHEAD v 16. týdnu

Zlepšení známek a příznaků				
	Populace Všichni léčení (AT)		Populace Objektivní známky zánětu (OSI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Respondéři, % pacientů				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS částečná remise	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Inhibice zánětu v sakroiliakálním (SI) skloubení měřená NMR				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Střední hodnota změny skóre SPARCC ^d NMR sakroiliakálního skloubení	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

-
- ^a n odráží randomizované a léčené pacienty
- ^b 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 odráží počet pacientů s výchozími údaji NMR a s údaji NMR v 16. týdnu
- ^d SPARCC (Spondylarthritis Research Consortium of Canada)
- ^{**} $p < 0,0001$ pro srovnání přípravku Simponi s placebem
- ^{*} $p < 0,05$ pro srovnání přípravku Simponi s placebem

U pacientů léčených přípravkem Simponi 50 mg byla v porovnání s placebem v 16. týdnu prokázána statisticky významná zlepšení známek a příznaků těžké aktivní nr-AxSpA (tabulka 6). Zlepšení byla pozorována při prvním hodnocení (4. týden) po prvním podání přípravku Simponi. U pacientů léčených přípravkem Simponi 50 mg vykazovalo v 16. týdnu skóre SPARCC měřené pomocí NMR v porovnání s placebem statisticky významná snížení zánětu sakroiliakálního skloubení (tabulka 6). Celková bolest zad a noční bolest zad hodnocené pomocí VAS a aktivita nemoci měřená pomocí ASDAS-C také v 16. týdnu u pacientů léčených přípravkem Simponi vykazovaly v porovnání s placebem statisticky významná zlepšení výchozích hodnot ($p < 0,0001$).

U pacientů léčených přípravkem Simponi 50 mg v porovnání s pacienty léčenými placebem byla prokázána statisticky významná zlepšení spinální mobility hodnocené pomocí BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) a ve fyzické funkci hodnocené pomocí BASFI ($p < 0,0001$). U pacientů léčených přípravkem Simponi došlo k významně více zlepšením kvality života souvisejícím se zdravím hodnoceným pomocí ASQoL, EQ-5D a fyzických a duševních složek SF-36, a došlo u nich k významně více zlepšením produktivity, hodnocené výraznějším snížením celkového zhoršení práce, a zhoršení aktivity hodnocené pomocí dotazníku WPAI, než u pacientů léčených placebem.

U všech výše popsanych kritérií hodnocení byly v 16. týdnu statisticky významné výsledky také prokázány u populace OSI.

Jak v populaci AT, tak v populaci OSI, zlepšení známek a příznaků onemocnění, spinální mobility, tělesných funkcí, kvality života a produktivity, jež byla v 16. týdnu pozorována u pacientů léčených přípravkem Simponi 50 mg, přetrvávala i u pacientů, kteří setrvali ve studii do 52. týdne.

Studie GO-BACK

Účinnost a bezpečnost pokračující léčby golimumabem (plná nebo redukováná frekvence dávkování) ve srovnání s vysazením léčby byla hodnocena u dospělých pacientů (18 - 45 let) s aktivní nr-AxSpA, kteří vykazovali přetrvávající remisi během 10 měsíců léčby (podání 1x měsíčně) v otevřené studii s přípravkem Simponi (GO-BACK). Vhodní pacienti (kteří dosáhli klinické odpovědi do 4. měsíce a neaktivního stavu onemocnění ($ASDAS < 1,3$) v 7. a 10. měsíci) vstupující do dvojité zaslepené fáze vysazení přípravku byli randomizováni do pokračující léčby přípravkem Simponi 1x měsíčně (plný léčebný režim, $n = 63$), léčby přípravkem Simponi každé 2 měsíce (redukový léčebný režim, $n = 63$) nebo léčby placebem 1x měsíčně (vysazení léčby, $n = 62$) po dobu přibližně 12 měsíců.

Primárním cílovým parametrem hodnocení účinnosti byl podíl pacientů bez vzplanutí aktivity onemocnění. Pacienti, kteří zaznamenali vzplanutí nemoci, tj. měli ASDAS shromážděný ve 2 po sobě jdoucích hodnoceních, které v obou případech vykazovalo buď absolutní skóre $\geq 2,1$, nebo nárůst po vysazení $\geq 1,1$ vzhledem k 10. měsíci (konec otevřeného období), znovu zahájili otevřenou fázi přelčení přípravkem Simponi 1x měsíčně k charakterizaci klinické odpovědi.

Klinická odpověď po dvojité zaslepeném vysazení léčby

Ze 188 pacientů s neaktivním onemocněním, kteří dostali alespoň jednu dávku dvojité zaslepené léčby, významně ($p < 0,001$) větší část pacientů nezaznamenala vzplanutí nemoci při pokračování léčby přípravkem Simponi v plném léčebném režimu (84,1 %), nebo redukovaném léčebném režimu (68,3 %) ve srovnání s vysazením léčby (33,9 %) (tabulka 8).

Tabulka 8
Analýza podílu účastníků bez vzplanutí nemoci^a
Celá analyzovaná populace (Období 2 – dvojité zaslepené)

Léčba	n/N	%	Rozdíl v % vs. Placebo	
			Odhad (95% CI) ^b	p-hodnota ^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		

Celá analyzovaná populace zahrnuje všechny randomizované účastníky, kteří dosáhli neaktivního stavu onemocnění v období 1 a dostali alespoň jednu dávku léčby v zaslepené části studie.

^a Definováno jako ASDAS při 2 po sobě jdoucích návštěvách, které v obou případech vykazovalo buď absolutní skóre $\geq 2,1$, nebo nárůst po vysazení $\geq 1,1$ vzhledem k 10. měsíci (návštěva 23).

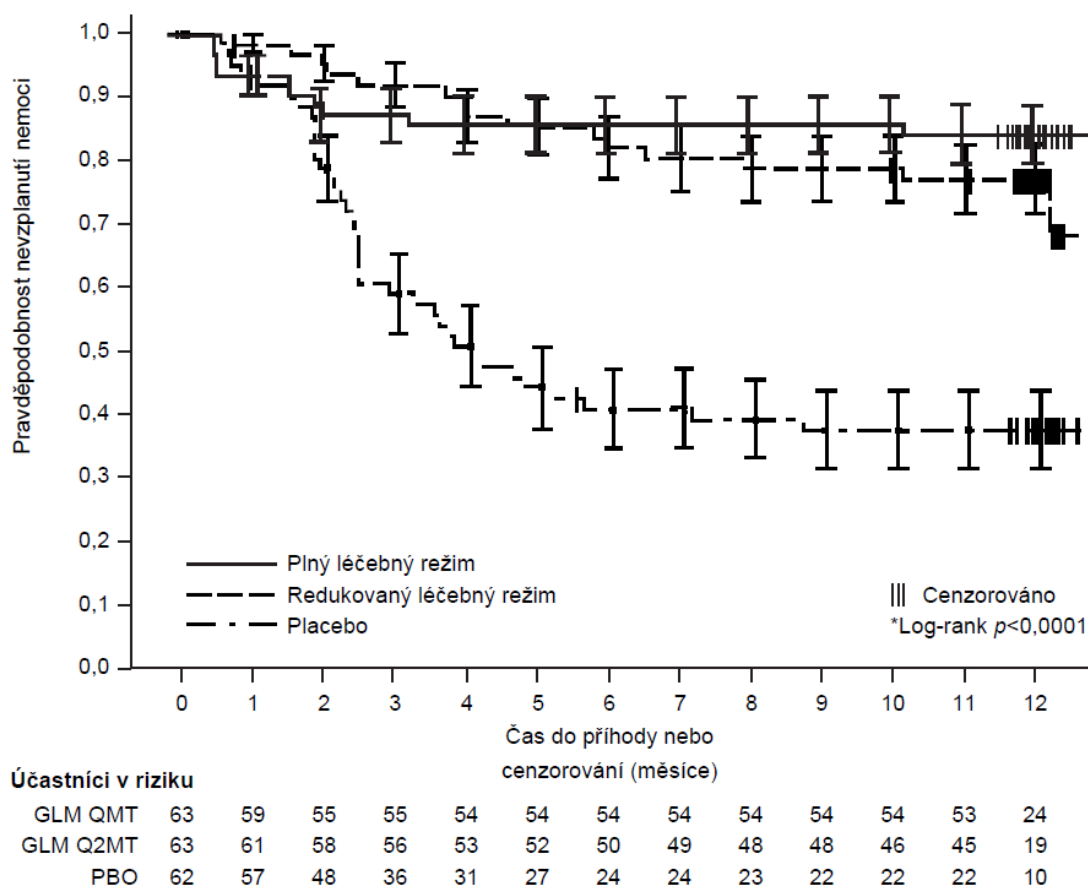
^b Četnost chyb typu I při vícenásobných srovnáních léčby (GLM SC QMT vs. Placebo a GLM SC Q2MT vs. Placebo) byla kontrolována pomocí sekvenčního (odstupňovaného) testovacího postupu. Odvozeno na základě stratifikované Miettinenovy a Nurminenovy metody s hladinou CRP (> 6 mg/l nebo ≤ 6 mg/l) jako stratifikačním faktorem.

Účastníci, kteří ukončili období 2 předčasně a před „vzplanutím“, budou započítáni jako se „vzplanutím“.

N = Celkový počet účastníků; n = počet účastníků bez vzplanutí; GLM = golimumab; SC = subkutánní podání, QMT = dávkování každý měsíc; Q2MT = dávkování každé dva měsíce.

Rozdíl v čase do prvního vzplanutí nemoci mezi skupinou s vysazením léčby a kteroukoli ze skupin léčených přípravkem Simponi je znázorněn na obrázku 1 (log-rank $p < 0,0001$ pro každé srovnání). Ve skupině s placebem se vzplanutí nemoci objevilo přibližně 2 měsíce po vysazení přípravku Simponi, přičemž k většině vzplanutí nemoci došlo do 4 měsíců po vysazení léčby (obrázek 1).

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova analýza času do prvního vzplanutí nemoci



*Cílový parametr není upraven pro multiplicitu. Stratifikováno podle hladiny CRP (> 6 mg/l nebo ≤ 6 mg/l). Vzplanutí nemoci bylo definováno jako ASDAS při 2 po sobě jdoucích návštěvách, které v obou případech vykazovalo buď absolutní skóre $\geq 2,1$, nebo nárůst po vysazení $\geq 1,1$ vzhledem k 10. měsíci (návštěva 23). Účastníci, kteří nevykazovali vzplanutí nemoci, byli cenzorováni v době přerušení nebo ve 13. měsíci dvojité zaslepené léčby v období 2. Začátek období 2 představuje den 1 Kaplan-Meierovy analýzy pro celý analyzovaný soubor.

Klinická odpověď na přeléčení při vzplanutí nemoci

Klinická odpověď byla definována jako zlepšení BASDAI o ≥ 2 nebo ≥ 50 % vzhledem k průměru 2 po sobě jdoucích BASDAI skóre připisovaných vzplanutí nemoci. Z 53 účastníků v režimech s redukovaným dávkováním nebo vysazením léčby, u kterých se potvrdilo vzplanutí nemoci, 51 (96,2 %) dosáhlo klinické odpovědi na přípravek Simponi během prvních 3 měsíců po přeléčení, i když méně pacientů (71,7 %) ji dokázalo udržet po celé 3 měsíce.

Ulcerózní kolitida u dospělých

Účinnost přípravku Simponi byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích u dospělých pacientů.

Indukční studie (PURSUIT-Induction) hodnotila pacienty se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (Mayo skóre 6 až 12; endoskopické podskóre ≥ 2), kteří neměli adekvátní odpověď na konvenční léčbu nebo se u nich projevila nesnášenlivost na konvenční léčbu, nebo byli závislí na kortikosteroidech. V části studie k potvrzení dávky bylo 761 pacientů randomizováno k používání 400 mg

přípravku Simponi s.c. v 0. týdnu a 200 mg v 2. týdnu, 200 mg přípravku Simponi s.c. v 0. týdnu a 100 mg v 2. týdnu, nebo placebo s.c. v 0. a 2. týdnu. Souběžné stabilní dávky perorálních aminosalicylátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních látek byly povoleny. V této studii byla hodnocena účinnost přípravku Simponi až do 6. týdne.

Výsledky udržovací studie (PURSUIT-Maintenance) vycházely z hodnocení 456 pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi z předchozí indukce s přípravkem Simponi. Pacienti byli randomizováni k podávání přípravku Simponi 50 mg, Simponi 100 mg, nebo placebo subkutánně každé 4 týdny. Souběžné stabilní dávky perorálních aminosalicylátů a/nebo imunomodulačních látek byly povoleny. Dávky kortikosteroidů se měly snižovat na začátku udržovací studie. V této studii byla hodnocena účinnost přípravku Simponi až do 54. týdne. Pacienti, kteří dokončili udržovací studii do 54. týdne, pokračovali v léčbě v prodloužené fázi, kdy účinnost byla hodnocena do 216. týdne. Hodnocení účinnosti v prodloužené části studie bylo založeno na změnách užívání kortikosteroidů, hodnocení aktivity nemoci pomocí Physician's Global Assessment (PGA) a na zlepšení kvality života měřené pomocí dotazníku pro pacienty se zánětlivým onemocněním střev (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ).

Tabulka 9
Klíčové výsledky účinnosti ze studií PURSUIT-Induction (indukční studie) a PURSUIT-Maintenance (udržovací studie)

PURSUIT-Induction (indukční studie)			
	Placebo n = 251	Simponi 200/100 mg n = 253	
Procento pacientů			
Pacienti s klinickou odpovědí v 6. týdnu ^a	30%	51%**	
Pacienti s klinickou remisí v 6. týdnu ^b	6%	18%**	
Pacienti s hojením sliznic v 6. týdnu ^c	29%	42%*	
PURSUIT-Maintenance (udržovací studie)			
	Placebo ^d n = 154	Simponi 50 mg n = 151	Simponi 100 mg n = 151
Procento pacientů			
Udržování odpovědi (pacienti s klinickou odpovědí do 54. týdne) ^e	31%	47%*	50%**
Trvalá remise (pacienti s klinickou remisí ve 30. týdnu i 54. týdnu) ^f	16%	23% ^g	28%*

n = počet pacientů

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a definováno jako snížení Mayo skóre o ≥ 30% a ≥ 3 body od výchozího stavu, se současným poklesem podskóre rektálního krvácení o ≥ 1 nebo podskóre rektálního krvácení 0 nebo 1.

^b Definováno jako Mayo skóre ≤ 2 body a žádné jednotlivé podskóre > 1

^c Definováno jako endoskopické podskóre 0 nebo 1 z Mayo skóre.

^d Byla pouze provedena indukce přípravkem Simponi.

^e U pacientů byla hodnocena aktivita onemocnění UC pomocí částečného Mayo skóre každé 4 týdny (ztráta odpovědi byla potvrzena endoskopicky). Tudíž pacient, který si udržel odpověď, byl ve stavu kontinuální klinické odpovědi při každém hodnocení až do 54. týdne.

^f Pacient musel být v remisi ve 30. i v 54. týdnu (aniž by vykazoval ztrátu odpovědi kdykoliv do 54. týdne), aby dosáhl trvalé remise.

^g Mezi pacienty s nižší hmotností než 80 kg vykazovali přetrvávající klinickou remisi ve vyšší míře pacienti, kteří dostávali 50 mg udržovací léčbu, oproti těm, kteří dostávali placebo.

Více pacientů léčených přípravkem Simponi vykazalo přetrvávající hojení sliznic (pacienti s hojením sliznic ve 30. týdnu i v 54. týdnu) ve skupině dostávající 50 mg (42 %, nominální $p < 0,05$) a skupině dostávající 100 mg (42 %, $p < 0,005$), než tomu bylo u pacientů ve skupině dostávající placebo (27 %).

Mezi 54 % pacientů (247/456), kteří dostávali souběžně kortikosteroidy na začátku udržovací studie PURSUIT-Maintenance, byl počet pacientů, kteří udržovali klinickou odpověď do 54. týdne a nedostávali souběžně kortikosteroidy, v 54. týdnu větší ve skupině dostávající 50 mg (38 %, 30/78) a skupině dostávající 100 mg (30 %, 25/82) než ve skupině dostávající placebo (21 %, 18/87). Počet pacientů, kteří eliminovali kortikosteroidy do 54. týdne, byl větší ve skupině dostávající 50 mg (41 %, 32/78) a skupině dostávající 100 mg (33 %, 27/82) než ve skupině dostávající placebo (22 %, 19/87). Mezi pacienty, kteří vstoupili do prodloužené fáze studie, byl podíl subjektů, které neužívaly kortikosteroidy, obecně zachován až do 216. týdne.

Pacientům, kteří v indukčních studiích PURSUIT-Induction nedosáhli klinické odpovědi v 6. týdnu, byla v udržovací studii PURSUIT-Maintenance podávána dávka 100 mg každé 4 týdny. Ve 14. týdnu 28 % z těchto pacientů dosáhlo odpovědi definované parciálním Mayo skóre podle Maya (snížení o ≥ 3 body v porovnání se začátkem indukce). V 54. týdnu byly klinické výsledky pozorované u těchto pacientů podobné klinickým výsledkům hlášeným u pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi v 6. týdnu.

V 6. týdnu přípravek Simponi výrazně zlepšil kvalitu života měřenou podle změny specifického hodnocení onemocnění od výchozího stavu v dotazníku pro pacienty se zánětlivým onemocněním střev (IBDQ). Mezi pacienty, kteří dostávali udržovací léčbu přípravkem Simponi, bylo zlepšení kvality života měřené pomocí IBDQ udržováno do 54. týdne.

Přibližně 63 % pacientů, kteří na začátku prodloužené fáze studie (56. týden) dostávali přípravek Simponi, setrvalo na léčbě do konce studie (poslední podání golimumabu v 212. týdnu).

Pediatrická populace

Pediatrická ulcerózní kolitida

Bezpečnost a účinnost přípravku Simponi byla hodnocena v multicentrické otevřené studii fáze III (PURSUIT 2), která byla navržena pro zařazení dětí od 2 do 17 let se středně těžkou až těžkou aktivní UC definovanou výchozím celkovým Mayo skóre 6 až 12, včetně, s endoskopickým podskóre ≥ 2 . Děti s předchozí expozicí antagonistům TNF- α nebylo možno zařazovat. Většina z 69 účastníků (97,1 %) dostávala léky související s UC (kortikosteroidy, imunomodulátory a/nebo 5-ASA); 52,2 % účastníků dostávalo kortikosteroidy a 88,4 % dostávalo perorální 5-ASA. Průměrný věk účastníků byl 13,4 roku (rozmezí 4 až 17 let). Celkem 53,6 % (37) účastníků byly dívky. Průměrná tělesná hmotnost byla 52,4 kg (rozmezí 16 až 107 kg). Výchozí charakteristiky onemocnění u celé populace léčené golimumabem byly reprezentativní pro pediatrické pacienty se středně těžkou až těžkou aktivní UC.

V indukční fázi (0. až 6. týden) děti dostávaly golimumab s.c. podle tělesné hmotnosti, a to v 0. a 2. týdnu. Děti s tělesnou hmotností ≥ 45 kg dostávaly fixní indukční dávku 200 mg s.c. v 0. týdnu a 100 mg ve 2. týdnu. Děti s tělesnou hmotností < 45 kg dostávaly indukční dávky upravené podle tělesného povrchu 120 mg/m² s.c. (do maximální dávky 200 mg) v 0. týdnu a 60 mg/m² s.c. (do maximální dávky 100 mg) ve 2. týdnu. V 6. týdnu byla u dětí hodnocena účinnost a bezpečnost.

V udržovací fázi (6. až 54. týden) děti s klinickou odpovědí na golimumab (pokles z výchozích hodnot celkového Mayo skóre o ≥ 30 % a o ≥ 3 body, buď s poklesem z výchozích hodnot podskóre rektálního krvácení o ≥ 1 nebo s podskóre rektálního krvácení 0 nebo 1 pomocí lokálního odečtu endoskopického podskóre) nadále dostávaly s.c. golimumab 100 mg (děti s tělesnou hmotností ≥ 45 kg) nebo 60 mg/m² (děti s tělesnou hmotností < 45 kg) každé 4 týdny do 50. týdne. Dětem bez klinické odpovědi v 6. týdnu mohly být v 6. a 10. týdnu podávány další dávky, což bylo následováno hodnocením odpovědi ve

14. týdnu s cílem stanovit, zda bude dětem nadále podáván golimumab každé 4 týdny do 50. týdne. Ze 41 dětí, které vstoupily do udržovací fáze, 39 dětí setrvalo ve studii do 54. týdne (měly stanovenou účinnost podle celkového Mayo skóre).

Primární cílový parametr klinické remise měřené pomocí Mayo skóre byl definován jako Mayo skóre ≤ 2 body bez individuálního podskóre > 1 (na základě Mayo endoskopického podskóre určeného místním endoskopistou). Celkově 22 (31,9 %) dětí vykázalo v 6. týdnu klinickou remisi. V 54. týdnu bylo v klinické remisi 31,7 % klinických respondérů z 6. týdne.

Tabulka 10

Klíčové výsledky účinnosti ze studie PURSUIT 2 – indukční fáze a PURSUIT 2 – udržovací fáze

PURSUIT 2 – indukční fáze	
Primární cílový parametr	Simponi n=69
Subjekty s klinickou remisí podle hodnocení pomocí Mayo skóre v 6. týdnu ^a	22 (31,9%)
Hlavní sekundární cílové parametry	
Subjekty s klinickou odpovědí v 6. týdnu ^b	39 (56,5%)
Subjekty s endoskopickým hojením v 6. týdnu ^c	28 (40,6%)
PURSUIT 2 – udržovací fáze	
Hlavní sekundární cílové parametry	Simponi n=41
Subjekty s klinickou remisí v 54. týdnu podle hodnocení pomocí Mayo skóre ^{a,e}	13 (31,7 %)
Subjekty s endoskopickým hojením v 54. týdnu ^c	15 (36,6 %)
Subjekty s klinickou remisí v 54. týdnu podle hodnocení pomocí Mayo skóre, u účastníků, kteří byli v 6. týdnu v klinické remisi ^{a,d,e}	12 (54,5 %)

n = počet pacientů

^a Klinická remise je definována jako Mayo skóre ≤ 2 body, bez individuálního podskóre > 1 .

^b Klinická odpověď je definována jako pokles z výchozích hodnot Mayo skóre o ≥ 30 % a o ≥ 3 body, buď s poklesem z výchozích hodnot podskóre rektálního krvácení o ≥ 1 nebo s podskóre rektálního krvácení 0 nebo 1.

^c Endoskopické hojení je definováno jako endoskopické podskóre 0 nebo 1 na základě lokální endoskopie.

^d Denominátorem jsou subjekty, které byly v 6. týdnu v klinické remisi.

^e Subjekty, u kterých v 54. týdnu endoskopické skóre chybělo, byly považovány za subjekty, které nejsou v klinické remisi.

Imunogenita

V klinických hodnoceních fáze III s RA, PsA a AS byly až do 52. týdne pomocí metody enzymové imunoanalýzy (EIA - Enzyme Immunoassay, ELISA) detekovány protilátky proti golimumabu u 5% pacientů léčených golimumabem (105/2 062) a v testovaných případech se jednalo téměř u všech o protilátky s neutralizující aktivitou *in vitro*. U jednotlivých revmatologických indikací byly zaznamenány obdobné frekvence. Podíl pacientů s protilátkami proti golimumabu byl nižší ve skupině, které byl souběžně podáván MTX, ve srovnání s pacienty, kterým byl podáván golimumab bez MTX (přibližně 3 % [41/1 235] versus 8 % [64/827]).

U pacientů s nr-AxSpA byly pomocí metody EIA do 52. týdne protilátky proti golimumabu detekovány u 7% (14/193) pacientů léčených golimumabem.

V klinických hodnoceních fáze II a III s UC byly až do 54. týdne pomocí metody EIA detekovány protilátky proti golimumabu u 3% pacientů léčených golimumabem (26/946). Šedesát osm procent

(21/31) pacientů pozitivních na protilátky mělo protilátky s neutralizující aktivitou *in vitro*. Podíl pacientů s protilátkami proti golimumabu byl nižší ve skupině, které byly souběžně podávány imunomodulátory (azathioprin, 6-merkaptopurin a MTX), ve srovnání s pacienty, kterým byl podáván golimumab bez imunomodulátorů (1 % [4/308] versus 3 % [22/638]). U pacientů, kteří pokračovali v prodloužené fázi studie a kteří v 228. týdnu měli vyhodnotitelné vzorky, byly protilátky proti golimumabu detekovány u 4% (23/604) pacientů léčených golimumabem. Osmdesát dvě procenta (18/22) pacientů pozitivních na protilátky měla *in vitro* neutralizující protilátky.

Přítomnost protilátek proti golimumabu může zvyšovat riziko infekcí v místě vpichu injekce (viz bod 4.8). Malý počet pacientů pozitivních na protilátky proti golimumabu neumožňuje učinit definitivní závěry ohledně vztahu mezi protilátkami proti golimumabu a klinickými parametry účinnosti nebo bezpečnosti.

Protože analýzy imunogenity jsou specifické pro daný přípravek a daný test, porovnání frekvence výskytu protilátek s příslušnou frekvencí u jiných přípravků není vhodné.

V pediatrické studii ulcerózní kolitidy fáze III bylo do poslední kontroly bezpečnosti 22 % (15/69) pacientů léčených přípravkem Simponi pozitivních na protilátky proti golimumabu, stanoveno pomocí metody EIA tolerující léčivo. Většina pacientů s protilátkami měla nízké titry. Incidence protilátek proti golimumabu byla mezi pediatrickými a dospělými pacienty s UC srovnatelná. Pacienti s UC, u kterých se vyvinuly protilátky proti golimumabu, měli obecně nižší minimální sérové koncentrace golimumabu v ustáleném stavu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jednorázovém subkutánním podání golimumabu zdravým subjektům nebo pacientům s RA byl medián doby do dosažení maximálních sérových koncentrací (T_{max}) 2 až 6 dní. Po subkutánní injekci 50 mg golimumabu zdravým subjektům byla střední hodnota maximální sérové koncentrace (C_{max}) $3,1 \mu\text{g/ml} \pm$ standardní odchylka $1,4 \mu\text{g/ml}$.

Po jednorázové subkutánní injekci golimumabu 100 mg bylo dosaženo podobné absorpce z horní části paže, břicha i stehna, se střední absolutní biologickou dostupností 51 %. Vzhledem k tomu, že golimumab po subkutánní aplikaci měl farmakokinetické vlastnosti přibližně úměrné dávce, očekává se, že absolutní biologická dostupnost dávky 50 mg nebo 200 mg golimumabu bude podobná.

Distribuce

Po podání jednorázové intravenózní dávky byl střední distribuční objem $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Eliminace

Systémová clearance golimumabu byla odhadnuta v rozmezí $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/den/kg}$. Hodnota terminálního poločasu byla stanovena zhruba 12 ± 3 dní u zdravých subjektů a obdobné hodnoty byly pozorovány u pacientů s RA, PsA, AS nebo UC.

Když se 50 mg golimumabu podávalo subkutánně pacientům s RA, PsA nebo AS každé 4 týdny, sérové koncentrace dosahovaly ustáleného stavu do 12. týdne. Při souběžném podávání MTX s 50 mg golimumabu subkutánně každé 4 týdny u pacientů s aktivní RA navzdory léčbě MTX byla střední hodnota minimální sérové koncentrace v ustáleném stavu přibližně $0,6 \mu\text{g/ml} \pm$ standardní odchylka $0,4 \mu\text{g/ml}$, u pacientů s aktivní PsA to bylo asi $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ a u pacientů s AS $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$. Po subkutánním podávání 50 mg golimumabu každé 4 týdny byly střední hodnoty ustálených sérových

koncentrací golimumabu u pacientů s nr-AxSpA podobné středním hodnotám pozorovaným u pacientů s AS.

U pacientů s RA, PsA nebo AS, kterým nebyl souběžně podáván MTX, byly oproti těm, kterým byl podáván golimumab s MTX, nalezeny přibližně o 30% nižší minimální koncentrace golimumabu v ustáleném stavu. U omezeného počtu pacientů s RA léčených golimumabem, podávaným subkutánně po dobu 6 měsíců, snížilo souběžné podávání MTX zdánlivou clearance golimumabu o přibližně 36%. Populační farmakokinetická analýza však naznačila, že souběžné užívání NSAIDs, perorálních kortikosteroidů nebo sulfasalazinu neovlivnilo zdánlivou clearance golimumabu.

Po indukčních dávkách 200 mg golimumabu v 0. týdnu a 100 mg golimumabu v 2. týdnu a následných udržovacích dávkách 50 mg nebo 100 mg golimumabu subkutánně každé 4 týdny u pacientů s UC dosáhly sérové koncentrace golimumabu ustáleného stavu přibližně 14 týdnů po zahájení léčby. Léčba golimumabem podávaným subkutánně každé 4 týdny během udržovacího období vedla ke středním hodnotám minimálních rovnovážných sérových koncentrací přibližně $0,9 \pm 0,5$ µg/ml pro dávku 50 mg golimumabu a $1,8 \pm 1,1$ µg/ml pro dávku 100 mg golimumabu.

U pacientů s UC léčených 50 mg nebo 100 mg golimumabu podávaného subkutánně každé 4 týdny nemělo souběžné užívání imunomodulátorů zásadní vliv na minimální rovnovážné hladiny golimumabu.

Pacienti, u kterých se vyvinuly protilátky proti golimumabu, měli obecně nízké minimální sérové koncentrace golimumabu v ustáleném stavu (viz bod 5.1).

Pediatrická ulcerózní kolitida

Farmakokinetika golimumabu byla u pediatrických a dospělých pacientů s ulcerózní kolitidou podobná. Populační farmakokinetika potvrdila, že doporučený dávkovací režim přípravku Simponi vedl u pediatrických subjektů v porovnání s dospělými k podobné nebo mírně vyšší sérové expozici golimumabu v celém rozmezí tělesné hmotnosti.

Linearita

Golimumab u pacientů s RA po podání jednorázové intravenózní dávky v rozmezí 0,1 až 10,0 mg/kg dosáhl farmakokinetiky přibližně úměrné dávce. Po jednorázové s.c. dávce u zdravých subjektů byla také pozorována farmakokinetika přibližně proporční dávce v dávkovém rozmezí 50 mg až 400 mg.

Vliv tělesné hmotnosti na farmakokinetiku

S přibývajícím hmotností byla tendence ke zvyšování zdánlivé clearance golimumabu (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

S golimumabem nebyly provedeny žádné studie mutagenity, studie fertility na zvířatech ani dlouhodobé studie kancerogenity.

Ve studii fertility a obecné reprodukční funkce u myší se při použití analogní protilátky, která selektivně inhibuje funkční aktivitu myšího TNF- α , snižoval počet březích myší. Není známo, zda byl tento nález důsledkem účinku na samce a/nebo samice. Ve studii vývojové toxicity provedené u myší po podání stejné analogní protilátky a u makaka jávského, kterým byl podáván golimumab, nebyly žádné indikace mateřské toxicity, embryotoxicity nebo teratogenního potenciálu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sorbitol (E 420)
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Polysorbát 80 (E 433)
Voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Simponi lze uchovávat při teplotě do 25 °C po jedno období v délce až 30 dní, pokud tato doba nepřekročí původní datum použitelnosti uvedené na krabičce. Nové datum použitelnosti musí být napsáno na krabičku (až 30 dní od data vyjmutí z chladničky).

Jakmile byl přípravek Simponi uchováván při pokojové teplotě, nesmí být vrácen do chladničky. Pokud přípravek Simponi není použit během 30 dní uchovávání při pokojové teplotě, musí být zlikvidován.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Simponi 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Roztok 1 ml v předplněné injekční stříkačce (sklo typu 1), s fixně připevněnou jehlou (nerezová ocel) a krytkou jehly (kaučuk obsahující latex). Přípravek Simponi je dostupný v baleních obsahujících 1 předplněnou injekční stříkačku a ve vícečetných baleních obsahujících 3 (3 balení po 1) předplněné injekční stříkačky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Simponi se dodává v předplněné injekční stříkačce k jednorázovému použití. Každé balení je opatřeno návodem k použití, který podrobně popisuje používání injekční stříkačky. Po vyjmutí předplněné injekční stříkačky z chladničky se musí před podáním přípravku Simponi počkat 30 minut, až dosáhne pokojové teploty. Injekční stříkačkou se nesmí třepat.

Roztok je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý a může obsahovat několik malých, průsvitných nebo bílých částic bílkoviny. Tento vzhled není neobvyklý u roztoků obsahujících bílkovinu.

Přípravek Simponi se nemá podávat, pokud je barva roztoku změněná, roztok je zakalený nebo pokud obsahuje viditelné cizí částice.

Úplné pokyny k přípravě a podávání přípravku Simponi v předplněné injekční stříkačce jsou obsaženy v příbalové informaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/09/546/007 1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/09/546/008 3 předplněné injekční stříkačky

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. října 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 19. června 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

01/2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Simponi 100 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero 1 ml obsahuje 100 mg golimumabu*.

- * Lidská IgG1 κ monoklonální protilátka produkovaná myší hybridomovou buněčnou linií s použitím technologie rekombinantní DNA.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedno předplněné pero obsahuje 41 mg sorbitolu (E 420) ve 100mg dávce.

Jedno předplněné pero obsahuje 0,15 mg polysorbátu 80 (E 433) ve 100mg dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněném peru (SmartJect)

Roztok je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida (RA)

Přípravek Simponi, v kombinaci s methotrexátem (MTX), je indikován:

- k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých, pokud odpověď na léčbu pomocí DMARD (disease-modifying antirheumatic drugs; nemoc modifikující antirevmatická léčiva) včetně MTX nebyla dostatečná.
- k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy u dospělých, kteří dosud nebyli léčeni MTX.

Bylo prokázáno, že přípravek Simponi v kombinaci s MTX zlepšuje tělesnou funkci a pomocí RTG vyšetření bylo prokázáno, že snižuje míru progresu poškození kloubů.

Informace o indikaci polyartikulární juvenilní idiopatické artritida naleznete v Souhrnu údajů o přípravku Simponi 50 mg.

Psoriatická artritida (PsA)

Přípravek Simponi, samotný nebo v kombinaci s MTX, je indikován k léčbě aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých, pokud odpověď na předchozí léčbu pomocí DMARD nebyla dostatečná. U přípravku Simponi bylo prokázáno, že u pacientů s polyartikulárními symetrickými podtypy

onemocnění snižuje rychlost progresu poškození periferních kloubů hodnoceného pomocí RTG (viz bod 5.1) a že zlepšuje fyzické funkce.

Axiální spondylartritida

Ankylozující spondylitida (AS)

Přípravek Simponi je indikován k léčbě těžké aktivní ankylozující spondylitidy u dospělých, u nichž nebyla odpověď na konvenční léčbu dostatečná.

Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu (nr-AxSpA)

Přípravek Simponi je indikován k léčbě dospělých s těžkou aktivní axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu s objektivními známkami zánětu indikovanými zvýšenou hladinou C-reaktivního proteinu (CRP) a/nebo prokázanými magnetickou rezonancí (MR), kteří měli nedostatečnou odpověď na nesteroidní antirevmatika (NSAID-nonsteroidal anti-inflammatory drugs) nebo je netolerují.

Ulcerózní kolitida (UC)

Přípravek Simponi je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů, u kterých odpověď na konvenční léčbu, včetně kortikosteroidů a 6-merkaptopurinu (6-MP) nebo azathioprinu (AZA), nebyla dostatečná, nebo kteří tuto léčbu netolerovali nebo byli pro tuto léčbu ze zdravotních důvodů kontraindikováni.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit a kontrolovat kvalifikovaný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy, ankylozující spondylitidy, axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu nebo ulcerózní kolitidy. Pacienti léčení přípravkem Simponi musí být vybaveni kartou pacienta.

Dávkování

Revmatoidní artritida

Přípravek Simponi 50 mg podávaný jednou za měsíc, ve stejný den každého měsíce.

Přípravek Simponi se má podávat současně s MTX.

Psoriatická artritida, ankylozující spondylitida nebo axiální spondylartritida bez radiologického průkazu

Přípravek Simponi 50 mg podávaný jednou za měsíc, ve stejný den každého měsíce.

U všech výše uvedených indikací dostupná data naznačují, že klinické odpovědi se obvykle dosáhne do 12 až 14 týdnů léčby (po 3-4 dávkách). U pacientů, u kterých nejsou v tomto časovém období patrné žádné známky léčebného přínosu, je nutno pokračování v léčbě přehodnotit.

Pacienti s tělesnou hmotností vyšší než 100 kg

U všech výše uvedených indikací se u pacientů s RA, PsA, AS nebo nr-AxSpA o tělesné hmotnosti převyšující 100 kg, kteří nedosahují přiměřené klinické odpovědi po 3 nebo 4 dávkách, může zvážit zvýšení dávky golimumabu na 100 mg jednou za měsíc, přičemž je nutno brát v úvahu zvýšené riziko určitých závažných nežádoucích účinků při podávání dávky 100 mg v porovnání s dávkou 50 mg (viz bod 4.8). U pacientů, u kterých nejsou patrné žádné známky léčebného přínosu po aplikaci 3 až 4 dalších, 100mg dávek, je nutno pokračování v léčbě přehodnotit.

Ulcerózní kolitida

Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 80 kg

Přípravek Simponi podávaný v počáteční dávce 200 mg, poté 100 mg ve 2. týdnu. Pacienti, kteří dosáhli odpovídající klinické odpovědi, mají dostat 50 mg v 6. týdnu a následně mají být léčeni touto dávkou

každé 4 týdny. U pacientů, kteří nedosáhli dostatečné odpovědi, může být prospěšné pokračování s dávkou 100 mg v 6. týdnu a následně každé 4 týdny (viz bod 5.1).

Pacienti s tělesnou hmotností 80 kg nebo více

Přípravek Simponi podávaný v počáteční dávce 200 mg, poté 100 mg ve 2. týdnu, poté dále 100 mg každé 4 týdny (viz bod 5.1).

Během udržovací léčby mohou být dávky kortikosteroidů snižovány v souladu s doporučeními pro klinickou praxi.

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 12–14 týdnů léčby (po 4 dávkách). U pacientů, kteří v průběhu tohoto období nevykazují žádný terapeutický prospěch, je třeba pokračování léčby znovu zvážit.

Vynechaná dávka

Pokud si pacient zapomene podat přípravek Simponi v plánovaný den, vynechaná dávka se má podat hned, jakmile si na ni pacient vzpomene. Pacienty je nutno poučit, aby si nepodali dvojitou dávku jako náhradu za vynechanou dávku.

Následující dávku je nutno podat na základě následujících pokynů:

- pokud se podání opozdí o méně než 2 týdny, pacient si má podat svou vynechanou dávku a setrvat ve svém původním rozvrhu.
- pokud se podání opozdí o více než 2 týdny, pacient si má podat svou vynechanou dávku a má si nastavit nový rozvrh dávkování počínaje datem této injekce.

Zvláštní populace

Starší osoby (≥ 65 let)

U starších osob není nutná žádná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin a jater

Přípravek Simponi nebyl u těchto skupin pacientů hodnocen. Nelze uvést žádná dávkovací doporučení.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Simponi u pacientů mladších 18 let v jiné indikaci, než je pJIA a pUC, nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje. Použití přípravku Simponi u dětí mladších 2 let s pJIA nebo pUC není relevantní. Přípravek Simponi 100 mg v předplněném peru nebyl u pediatrické populace hodnocen a nedoporučuje se použití u této populace. Dávkování a způsob podání u pacientů s pUC (ve věku od 2 let s tělesnou hmotností více než 15 kg) jsou uvedeny v bodě 4.2 Souhrnu údajů o přípravku 50 mg nebo 100 mg v předplněné injekční stříkačce nebo 45 mg/0,45 ml v předplněném peru. Dávkování a způsob podání u pacientů s pJIA jsou uvedeny v bodě 4.2 Souhrnu údajů o přípravku 50 mg v předplněné injekční stříkačce nebo 50 mg nebo 45 mg/0,45 ml v předplněném peru.

Způsob podání

Přípravek Simponi je určen k subkutánnímu podání. Po správném vyškolení v technice subkutánní injekce, si pacienti mohou přípravek aplikovat sami, pokud to jejich lékař uzná za vhodné s tím, že pacienti budou dle potřeby pod lékařským dohledem. Pacienty je nutno poučit, že obsah přípravku Simponi si musí aplikovat celý, podle podrobných pokynů pro použití uvedených v příbalové informaci. Pokud je nutné podání několika injekcí, injekce musí být aplikovány do různých míst na těle. Jedno předplněné pero je určeno k jednorázovému použití u jednoho pacienta a po použití se musí ihned zlikvidovat.

Pokyny k použití viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní tuberkulóza (TBC) nebo jiné těžké infekce, například sepse a oportunní infekce (viz bod 4.4).

Středně těžké nebo těžké srdeční selhání (třída III/IV dle NYHA) (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

S cílem zlepšit sledovatelnost biologických léčivých přípravků by měly být přehledně zaznamenány název a číslo šarže podávaného přípravku.

Infekce

Před započítím, v průběhu a po ukončení léčby golimumabem musí být pacienti pečlivě monitorováni na přítomnost infekce, včetně tuberkulózy. Protože eliminace golimumabu může trvat až 5 měsíců, monitorování musí pokračovat po celé toto období. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce nebo sepse, nesmí se další léčba golimumabem podávat (viz bod 4.3).

Golimumab se nesmí podávat pacientům s klinicky významnou aktivní infekcí. Pokud se zvažuje použití golimumabu u pacientů s chronickou infekcí nebo anamnézou rekurentní infekce, musí se postupovat opatrně. Pacienti musí být náležitě poučeni a musí se vyhnout expozici potenciálním rizikovým faktorům infekce.

Pacienti používající blokátory TNF jsou náchylnější k závažným infekcím.

U pacientů používajících golimumab byly hlášeny bakteriální infekce (včetně sepse a pneumonie), infekce mykobakteriální (včetně TBC), invazivní mykotické a oportunní infekce, včetně smrtelných. Některé z těchto závažných infekcí se objevily u pacientů užívajících současně imunosupresivní terapii, která spolu s jejich základním onemocněním mohla zvyšovat jejich náchylnost k infekcím. Pacienti, u kterých se vyvine nová infekce v době, kdy podstupují léčbu golimumabem, musí být pečlivě monitorováni a musí podstoupit kompletní diagnostické vyšetření. Pokud se u pacienta vyvine nová závažná infekce nebo sepse, podávání golimumabu se musí přerušit a musí se zahájit příslušná antimikrobiální nebo antimykotická léčba, dokud se infekce nedostane pod kontrolu.

Přínos a rizika léčby golimumabem je nutno pečlivě zvážit ještě před zahájením léčby golimumabem u pacientů, kteří žili nebo cestovali v oblastech s endemickým výskytem invazivních mykotických infekcí, jako je histoplazmóza, kokcidioidomykóza nebo blastomykóza. Pokud se u rizikových pacientů léčených golimumabem vyvine závažné systémové onemocnění, mělo by padnout podezření na invazivní mykotickou infekci. Stanovení diagnózy a podávání empirické antimykotické léčby u těchto pacientů by mělo být, pokud je to uskutečnitelné, provedeno po konzultaci s lékařem s odbornými znalostmi v péči o pacienty s invazivní mykotickou infekcí.

Tuberkulóza

U pacientů používajících golimumab byly hlášeny případy tuberkulózy. Je třeba poznamenat, že ve většině z těchto hlášení byla tuberkulóza extrapulmonální, projevující se jako lokální nebo diseminované onemocnění.

Před zahájením léčby golimumabem musí být všichni pacienti vyšetřeni na aktivní i inaktivní („latentní“) tuberkulózu. Toto vyšetření musí zahrnovat podrobnou anamnézu s osobní anamnézou tuberkulózy nebo možného dřívějšího kontaktu s tuberkulózou a dřívější a/nebo současné imunosupresivní léčby. U všech pacientů je nutno provést příslušná skrínigová vyšetření, tj. tuberkulinový kožní nebo krevní test a RTG hrudníku (mohou platit místní doporučení). Doporučuje se zaznamenávat provádění těchto vyšetření do karty pacienta. Předepisující lékaři se upozorňují na riziko falešné negativity výsledků tuberkulinového kožního testu, zvláště u pacientů se závažným onemocněním nebo u imunosuprimovaných pacientů.

Pokud se diagnostikuje aktivní tuberkulóza, léčba golimumabem nesmí být zahájena (viz bod 4.3).

Při podezření na latentní tuberkulózu musí být konzultován lékař specializovaný na léčbu tuberkulózy. Ve všech níže popsanych situacích je třeba velmi pečlivě zvážit poměr přínosu a rizika terapie golimumabem.

Jestliže je diagnostikována inaktivní („latentní“) tuberkulóza, musí být před zahájením léčby golimumabem započata léčba latentní tuberkulózy antituberkulózní terapií podle místních doporučení.

U pacientů s vícečetnými nebo významnými rizikovými faktory tuberkulózy, kteří mají negativní test na latentní tuberkulózu, je třeba před zahájením léčby golimumabem zvážit antituberkulózní terapii. Použití antituberkulózní terapie je třeba také zvážit před zahájením léčby golimumabem u pacientů s anamnézou latentní nebo aktivní tuberkulózy, u kterých nelze ověřit, zda byl průběh léčby odpovídající.

U pacientů léčených golimumabem během léčby latentní tuberkulózy a po této léčbě se objevily případy aktivní tuberkulózy. Pacienti léčení golimumabem musí být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky aktivní tuberkulózy, a to včetně pacientů s negativním testem na latentní tuberkulózu, pacientů léčených na latentní tuberkulózu či pacientů v minulosti léčených na tuberkulózu.

Všichni pacienti musí být informováni o tom, že mají vyhledat radu lékaře, pokud se v průběhu léčby golimumabem nebo po jejím skončení objeví známky/příznaky svědčící pro tuberkulózu (např. perzistující kašel, chrádnutí/úbytek tělesné hmotnosti, mírná horečka).

Reaktivace viru hepatitidy B

Reaktivace hepatitidy B se objevovala u pacientů, kterým byl podáván inhibitor TNF, včetně golimumabu, kteří jsou chronickými nosiči viru (tj. s pozitivitou povrchového antigenu). Některé případy skončily fatálně.

Pacienti před zahájením léčby golimumabem musí být vyšetřeni na HBV infekci. U pacientů s pozitivním výsledkem testu na HBV infekci se doporučuje konzultace s lékařem se zkušenostmi s léčbou hepatitidy B.

Nosiči HBV, u kterých je léčba golimumabem nezbytná, musí být po celou dobu léčby a po několik měsíců po ukončení terapie pečlivě monitorováni, zda se u nich neobjevují známky a příznaky aktivní infekce HBV. Adekvátní údaje o léčbě pacientů, kteří jsou nosiči HBV a užívají spolu s terapií inhibitorem TNF antivirovou léčbu jako prevenci reaktivace HBV, nejsou k dispozici. U pacientů, u kterých dojde k reaktivaci HBV, se musí podávání golimumabu ukončit a musí se zahájit účinná antivirová terapie s vhodnou podpůrnou léčbou.

Malignity a lymfoproliferativní onemocnění

Možná úloha léčby blokátory TNF v rozvoji malignit není známa. Na základě současných znalostí nelze vyloučit možné riziko vzniku lymfomů, leukemie nebo jiných malignit u pacientů léčených inhibitory TNF. Obezřetně je třeba postupovat při zvažování léčby blokátory TNF u pacientů se

zhoubným nádorovým onemocněním v anamnéze nebo při zvažování pokračování léčby u pacientů, u nichž se zhoubné nádorové onemocnění objevilo.

Malignity v pediatrii

Malignity, některé končící úmrtím, byly po uvedení přípravku na trh hlášeny u dětí, dospívajících a mladých dospělých (až do 22 let věku), kteří byli léčeni blokátory TNF (začátek léčby $\leq$ 18 let věku). Přibližně polovina případů byly lymfomy. Ostatní případy představovaly různorodé druhy malignit a zahrnovaly vzácné malignity obvykle spojené s imunosupresí. Riziko rozvoje malignit u dětí a dospívajících léčených blokátory TNF nelze vyloučit.

Lymfom a leukemie

V kontrolovaných klinických hodnoceních se všemi látkami blokujícími TNF, včetně golimumabu, bylo pozorováno více případů lymfomu mezi pacienty používajícími anti-TNF léčbu oproti kontrolním pacientům. V průběhu klinických hodnocení fáze IIb a fáze III s přípravkem Simponi u pacientů s RA, PsA a AS byla incidence lymfomu u pacientů léčených golimumabem vyšší, než incidence předpokládaná v běžné populaci. U pacientů léčených golimumabem byly hlášeny případy leukemie. U pacientů s revmatoidní artritidou s dlouhotrvajícím vysoce aktivním zánětlivým onemocněním je riziko vzniku leukemie a lymfomu vyšší, což stanovení rizika komplikuje.

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených jinými látkami blokujícími TNF hlášeny vzácné případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu (HSTCL) (viz bod 4.8). Tento vzácný typ T-buněčného lymfomu má velmi agresivní průběh onemocnění a je obvykle fatální. K většině případů došlo u dospívajících a mladých mužů, přičemž téměř všichni užívali souběžně azathioprin (AZA) nebo 6-merkaptopurin (6-MP) pro léčbu zánětlivého onemocnění střev. Možné riziko kombinace AZA nebo 6-MP s golimumabem je třeba pečlivě zvážit. Riziko rozvoje hepatosplenického T-buněčného lymfomu nelze u pacientů léčených blokátory TNF vyloučit.

Malignity jiné než lymfom

V kontrolovaných částech klinických hodnocení přípravku Simponi fáze IIb a fáze III u pacientů s RA, PsA, AS a UC byla incidence nelymfomových malignit (s výjimkou nemelanomového kožního karcinomu) obdobná ve skupině s golimumabem i v kontrolní skupině.

Dysplazie/karcinom tračníku

Není známo, zda léčba golimumabem ovlivňuje riziko vzniku dysplazie nebo kolorektálního karcinomu. Všichni pacienti s ulcerózní kolitidou, u kterých existuje zvýšené riziko pro vznik dysplazie nebo kolorektálního karcinomu (např. pacienti s dlouhotrvající ulcerózní kolitidou nebo primární sklerotizující cholangitidou), nebo kteří mají dysplazii nebo kolorektální karcinom v anamnéze musí podstupovat pravidelné vyšetření na možný rozvoj dysplazie ještě před zahájením léčby a dále pak v jejím průběhu. Toto vyšetření musí, v souladu s místními požadavky, zahrnovat kolonoskopii a biopsie. U pacientů s nově diagnostikovanou dysplazií, kteří jsou léčeni golimumabem, musí být rizika a přínosy pro jednotlivé pacienty pečlivě zhodnoceny a je nutno zvážit, zda v léčbě pokračovat.

V explorativní klinické studii, hodnotící používání golimumabu u pacientů se závažným perzistujícím astmatem, bylo u pacientů léčených golimumabem hlášeno více malignit než u kontrolních pacientů (viz bod 4.8). Význam tohoto nálezu není znám.

V explorativní klinické studii, hodnotící používání jiného antagonisty-TNF, infliximabu, u pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN), bylo hlášeno více malignit, hlavně plic nebo hlavy a krku, u pacientů léčených infliximabem oproti kontrolním pacientům. Všichni pacienti měli v anamnéze těžké kuřáctví. Mělo by se tedy dbát zvýšené opatrnosti při používání

jakéhokoli inhibitoru TNF u pacientů s CHOPN, stejně tak jako u pacientů se zvýšeným rizikem malignity v důsledku těžkého kuřáctví.

Nádorová onemocnění kůže

U pacientů, kteří byli léčeni inhibitory TNF, včetně golimumabu, byl hlášen výskyt melanomu a karcinomu z Merkelových buněk (viz bod 4.8). Doporučuje se pravidelné kožní vyšetření, zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik rakoviny kůže.

Městnavé srdeční selhání (CHF)

Při léčbě blokátory TNF, včetně golimumabu, byly popsány případy zhoršení městnavého srdečního selhání (CHF) a nový vznik CHF. Některé případy měly fatální průběh. V jednom klinickém hodnocení s jiným inhibitoru TNF bylo pozorováno zhoršení městnavého srdečního selhání a zvýšení mortality v důsledku CHF. Golimumab nebyl hodnocen u pacientů s CHF. Golimumab se musí u pacientů s mírným srdečním selháním (třída I/II dle NYHA) používat opatrně. Pacienti musí být pečlivě monitorováni a u těch, u kterých se rozvinou nové příznaky srdečního selhání nebo u kterých se zhorší stávající příznaky, se musí léčba golimumabem přerušit (viz bod 4.3).

Neurologické příhody

Používání přípravků blokujících TNF, včetně golimumabu, bylo spojeno s případy nového vzniku nebo exacerbace klinických příznaků a/nebo radiografickými nálezy demyelinizačních onemocnění centrálního nervového systému, včetně sklerózy multiplex a periferních demyelinizačních onemocnění. U pacientů s preexistujícími nebo nedávno vzniklými demyelinizačními onemocněními je nutné před zahájením podávání golimumabu pečlivě zvážit přínosy a rizika léčby blokátorem TNF. V případě vzniku těchto onemocnění je třeba zvážit vysazení léčby golimumabem (viz bod 4.8).

Operace

U pacientů, kteří podstoupili chirurgické zákroky, včetně artroplastik, jsou jen omezené zkušenosti s ohledem na bezpečnost golimumabu. Pokud se plánuje chirurgický zákrok, je třeba brát v úvahu dlouhý poločas přípravku. Pacient, u něhož je nutná operace při současném používání golimumabu, musí být pečlivě monitorován na výskyt infekcí a musí být provedena odpovídající opatření.

Imunosuprese

Přípravky blokující TNF, včetně golimumabu, mohou mít vliv na protiinfekční a protinádorovou obranu hostitele, protože TNF je mediátorem zánětu a moduluje buněčnou imunitní odpověď.

Autoimunitní procesy

Relativní deficit TNF- α způsobený léčbou blokátory TNF může vést ke spuštění autoimunitního procesu. Pokud se u pacienta po léčbě golimumabem objeví příznaky svědčící pro syndrom podobný lupusu (lupus-like syndrom) a pokud je pacient pozitivní na protilátky proti dvouvláknové DNA, léčba golimumabem se musí přerušit (viz bod 4.8).

Hematologické reakce

U pacientů, kterým byly podávány blokátory TNF, včetně golimumabu, byla hlášena pancytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytóza, aplastická anémie a trombocytopenie. Všichni pacienti musí být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou péči, jestliže se u nich objeví známky nebo příznaky připomínající krevní dyskrázii (např. perzistující horečka, podlitiny, krvácení, bledost). Přerušeni léčby golimumabem se musí zvážit u pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami.

Současné podávání inhibitorů TNF a anakinry

V klinických hodnoceních byly při současném podávání anakinry a jiného blokátoru TNF - etanerceptu zaznamenány závažné infekce a neutropenie, bez aditivního klinického přínosu. Vzhledem k povaze

nežádoucích účinků pozorovaných při této kombinované léčbě mohou mít podobné toxické účinky také kombinace anakinry a jiných látek blokuujících TNF. Kombinace golimumabu a anakinry se nedoporučuje.

Současné podávání inhibitorů TNF a abataceptu

V klinických hodnoceních bylo současné podávání inhibitorů TNF a abataceptu spojeno s vyšším rizikem infekcí, včetně závažných infekcí, v porovnání s inhibitory TNF samotnými, bez aditivního klinického přínosu. Kombinace golimumabu a abataceptu se nedoporučuje.

Současné podávání s jinou biologickou léčbou

Informace týkající se současného podávání golimumabu s jinou biologickou léčbou používanou k léčbě stejných stavů jako golimumab jsou nedostatečné. Současné používání golimumabu s těmito biologiky se nedoporučuje vzhledem k možnosti zvýšeného rizika infekce a dalších potenciálních farmakologických interakcí.

Převedení mezi biologickými DMARDs

V případě převedení léčby z jednoho biologického přípravku na jiný je nutná zvýšená opatrnost a pacienti musí být i nadále monitorováni, jelikož překrývající se biologická aktivita může dále zvyšovat riziko výskytu nežádoucích účinků, včetně infekce.

Vakcinace/terapeutická infekční agens

Pacienti léčení golimumabem mohou být současně očkováni, s výjimkou očkování živými vakcínami (viz body 4.5 a 4.6). U pacientů léčených antagonisty-TNF jsou k dispozici jen omezené údaje týkající se odpovědi na očkování živými vakcínami nebo sekundárního přenosu infekce živými vakcínami. Použití živých vakcín by mohlo způsobit klinické infekce, včetně diseminovaných infekcí.

Další použití terapeutických infekčních agens, jako jsou živé atenuované bakterie (např. instilace BCG do močového měchýře při léčbě rakoviny), by mohlo způsobit klinické infekce, včetně diseminovaných infekcí. Nedoporučuje se podávat terapeutické infekční agens současně s golimumabem.

Alergické reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy závažných systémových reakcí z přecitlivělosti (včetně anafylaktické reakce) po podání golimumabu. Některé z těchto reakcí se vyskytly po prvním podání golimumabu. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiné závažné alergické reakce, podávání golimumabu se musí neprodleně přerušit a musí se zahájit příslušná léčba.

Přecitlivělost na latex

Krytka jehly na předplněném peru nebo na předplněné injekční stříkačce se vyrábí ze suchého přírodního kaučuku obsahujícího latex a může u jedinců citlivých na latex vyvolávat alergické reakce.

Zvláštní populace

Starší osoby (≥ 65 let)

V klinických hodnoceních fáze III u RA, PsA, AS a UC nebyly u pacientů ve věku 65 let nebo starších, kteří používali golimumab, ve srovnání s mladšími pacienty pozorovány žádné celkové rozdíly v nežádoucích příhodách (AEs), závažných nežádoucích příhodách (SAEs) a závažných infekcích. Při léčbě starších osob je však třeba postupovat opatrně a dbát zvýšené pozornosti s ohledem na výskyt infekcí. Ve studii nr-AxSpA nebyl žádný pacient ve věku 45 let a více.

Porucha funkce ledvin a jater

Nebyla provedena žádná specifická klinická hodnocení golimumabu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. Golimumab se musí u subjektů s poruchou funkce jater používat opatrně (viz bod 4.2).

Pomocné látky se známým účinkem

Sorbitol

Přípravek Simponi obsahuje sorbitol (E 420). U pacientů se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou (viz bod 2).

Polysorbát 80

Přípravek Simponi obsahuje 0,15 mg polysorbátu 80 (E 433) v jednom předplněném peru. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce (viz bod 2).

Potenciální chyby medikace

Přípravek Simponi je registrován v silách 50 mg a 100 mg pro subkutánní podání. Je důležité, aby byla podána správná síla, jak je uvedeno v dávkování (viz bod 4.2). Je třeba dbát na podávání správné dávky, aby pacienti nebyli poddávkováni nebo předávkováni.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

Současné podávání s jinou biologickou léčbou

Kombinace golimumabu s jinou biologickou léčbou používanou k léčbě stejných stavů jako golimumab, včetně anakinry a abataceptu, se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Živé vakcíny/terapeutická infekční agens

Živé vakcíny by se neměly podávat souběžně s golimumabem (viz body 4.4 a 4.6).

Terapeutická infekční agens se nesmí podávat souběžně s golimumabem (viz bod 4.4).

Methotrexát

Ačkoliv současné užívání MTX vede u pacientů s RA, PsA nebo AS k vyšším minimálním koncentracím golimumabu v ustáleném stavu, údaje nesvědčí pro potřebu úpravy dávky ani u golimumabu, ani u MTX (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí používat vhodnou antikoncepční metodu, aby se zabránilo otěhotnění, a v jejím používání mají pokračovat ještě nejméně 6 měsíců po poslední injekci golimumabu.

Těhotenství

Existuje středně velký soubor (přibližně 400) prospektivně shromážděných údajů z těhotenství vystavených golimumabu, vedoucích k porodu živého dítěte se známými výsledky, včetně 220 těhotenství vystavených golimumabu během prvního trimestru. V populační studii ze severní Evropy zahrnující 131 těhotenství (a 134 novorozenců) se vyskytlo 6/134 (4,5 %) příhod závažných vrozených anomálií po *in utero* expozici přípravku Simponi ve srovnání s 599/10 823 (5,5 %) příhodami po nebiologické systémové terapii v porovnání se 4,6 % v běžné populaci studie. Poměry pravděpodobností (OR – *odds ratios*), upravené na rušivé faktory, byly 0,79 (95% interval spolehlivosti - CI 0,35 - 1,81) pro přípravek Simponi vs. nebiologická systémová terapie a 0,95 (95% interval spolehlivosti - CI 0,42 - 2,16) pro přípravek Simponi vs. běžná populace, v uvedeném pořadí.

Vzhledem k jeho inhibici TNF může podávání golimumabu v průběhu těhotenství ovlivnit normální imunitní odpovědi u novorozenceho dítěte. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Dostupné klinické zkušenosti jsou omezené. Golimumab má být používán během těhotenství pouze v případě nutné potřeby.

Golimumab prochází placentou. Po léčbě monoklonální protilátkou blokující TNF v době těhotenství jsou po dobu 6 měsíců zachycovány protilátky v séru novorozence narozeného léčené matce. Tito novorozenci následně mohou vykazovat zvýšené riziko infekcí.

Podávání živých vakcín novorozencům vystavených golimumabu v děloze se nedoporučuje po dobu 6 měsíců po podání poslední injekce matce během jejího těhotenství (viz. body 4.4 a 4.5).

Kojení

Není známo, zda se golimumab vylučuje do mateřského mléka, ani zda se po požití systémově vstřebává. U golimumabu se prokázalo, že u opic přestupuje do mateřského mléka, a protože lidské imunoglobuliny se do mléka vylučují, ženy v průběhu léčby golimumabem a po alespoň 6 měsících po jejím ukončení nesmí kojit.

Fertilita

S golimumabem nebyly prováděny studie fertility na zvířatech. Studie fertility u myší, ve kterých se používala analogní protilátka, která selektivně inhibuje funkční aktivitu myšího TNF- α , neprokázala významné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Simponi má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání přípravku Simponi se nicméně mohou objevit závratě (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení u pacientů s RA, PsA, AS, nr-AxSpA a UC byla infekce horních cest dýchacích, která se vyskytla u 12,6% pacientů léčených golimumabem ve srovnání s 11,0% u kontrolních pacientů. Nejzávažnější nežádoucí účinky, které byly hlášeny při léčbě golimumabem, byly závažné infekce (včetně sepse, pneumonie, tuberkulózy, invazivních mykotických a oportunních infekcí), demyelinizační poruchy, reaktivace HBV, městnavé srdeční selhání, autoimunní procesy (lupus-like syndrom), hematologické reakce, závažná systémová hypersensitivita (zahrnující anafylaktickou reakci), vaskulitida, lymfom a leukemie (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických hodnoceních a hlášené z celosvětových sledování po uvedení golimumabu na trh jsou uvedené v tabulce 2. V rámci stanovených tříd orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny pod příslušnou skupinou četností a pomocí následující konvence: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1
Seznam nežádoucích účinků

Infekce a infestace	Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích (nasofaryngitida, faryngitida, laryngitida a rinitida) Časté: Bakteriální infekce (jako je celulitida), infekce dolních cest dýchacích (jako je pneumonie), virové infekce (jako je chřipka a herpes), bronchitida, sinusitida, superficiální mykotická infekce, absces Méně časté: Sepse včetně septického šoku, pyelonefritida Vzácné: Tuberkulóza, oportunní infekce (jako jsou invazivní mykotické infekce [histoplazmóza, kokcidiodomykóza, pneumocystóza], bakteriální, atypická mykobakteriální a protozoární infekce), reaktivace hepatitidy B, bakteriální artritida, infekční burzitida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené	Méně časté: Neoplazmata (jako je nádorové onemocnění kůže, skvamocelulární karcinom a melanocytární névus) Vzácné: Lymfom, leukemie, melanom, karcinom z Merkelových buněk Není známo: Hepatosplenický T-buněčný lymfom*, Kaposiho sarkom
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté: Leukopenie (včetně neutropenie), anemie Méně časté: Trombocytopenie, pancytopenie Vzácné: Aplastická anemie, agranulocytóza
Poruchy imunitního systému	Časté: Alergické reakce (bronchospasmus, hypersenzitivita, kopřivka), pozitivní autoprotilátky Vzácné: Závažné systémové reakce z přecitlivělosti (včetně anafylaktické reakce), vaskulitida (systémová), sarkoidóza
Endokrinní poruchy	Méně časté: Porucha štítné žlázy (jako je hypotyreóza, hypertyreóza a struma)
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté: Zvýšení glykemie, zvýšení lipidů
Psychiatrické poruchy	Časté: Deprese, insomnie
Poruchy nervového systému	Časté: Závrať, bolest hlavy, parestzie Méně časté: Poruchy rovnováhy Vzácné: Demyelinizační onemocnění (centrální a periferní), poruchy chuti
Poruchy oka	Méně časté: Poruchy zraku (jako je rozostřené vidění a snížení zrakové ostrosti), konjunktivitida, alergie oka (jako je svědění a podráždění)
Srdeční poruchy	Méně časté: Arytmie, ischemická choroba srdeční

	Vzácné: Městnavé srdeční selhání (nově vzniklé nebo zhoršující se)
Cévní poruchy	Časté: Hypertenze Méně časté: Trombóza (jako je hluboká venózní a aortální), návaly/zrudnutí Vzácné: Raynaudův syndrom
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté: Astma a příbuzné symptomy (jako jsou pískoty a bronchiální hyperaktivita) Méně časté: Intersticiální plicní onemocnění
Gastrointestinální poruchy	Časté: Dyspepsie, gastrointestinální a abdominální bolest, nauzea, gastrointestinální zánětlivé poruchy (jako je gastritida a kolitida), stomatitida Méně časté: Obstipace, gastroezofageální reflux
Poruchy jater a žlučových cest	Časté: Zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy Méně časté: Cholelitiáza, porucha jater
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté: Svědění, vyrážka, alopecie, dermatitida Méně časté: Kožní bulózní reakce, psoriáza (nově vzniklá nebo zhoršení preexistující psoriázy, palmární/plantární a pustulózní), kopřivka Vzácné: Lichenoidní reakce, exfoliace kůže, vaskulitida (kožní) Není známo: Zhoršení příznaků dermatomyozitidy
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Vzácné: Lupus-like syndrom
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné: Poruchy močového měchýře, poruchy ledvin
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté: Poruchy prsu, menstruační poruchy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté: Horečka, astenie, reakce v místě vpichu injekce (jako je erytém, kopřivka, zatvrdnutí, bolest, podlitina, svědění, podráždění a parestezie v místě vpichu injekce), hrudní diskomfort Vzácné: Porucha hojení
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté: Fraktury kostí

* Pozorováno u jiných látek blokujících TNF.

V celém tomto bodě je pro všechna použití golimumabu medián trvání následného pozorování (přibližně 4 roky) uváděn obecně. Tam, kde je použití golimumabu popsáno pomocí dávky, je medián trvání

následného pozorování proměnlivý (přibližně 2 roky u 50mg dávky, přibližně 3 roky u 100mg dávky), protože pacienti mohli přecházet z jedné dávky na druhou.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení byla infekce horních cest dýchacích, která se vyskytla u 12,6% pacientů léčených golimumabem (incidence na 100 subjektoroků: 60,8; 95% interval spolehlivosti: 55,0; 67,1), ve srovnání s 11,0% u kontrolních pacientů (incidence na 100 subjektoroků: 54,5; 95% interval spolehlivosti: 46,1; 64,0). V kontrolovaných i nekontrolovaných částech klinických hodnocení s mediánem následného sledování přibližně 4 roky byla incidence infekcí horních cest dýchacích na 100 subjektoroků 34,9 příhody; 95% interval spolehlivosti – CI: 33,8; 36,0 u golimumabem léčených pacientů.

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení byly pozorovány infekce u 23,0% pacientů léčených golimumabem (incidence na 100 subjektoroků: 132,0; 95% interval spolehlivosti: 123,3; 141,1), oproti 20,2% u kontrolních pacientů (incidence na 100 subjektoroků: 122,3; 95% interval spolehlivosti: 109,5; 136,2). V kontrolovaných i nekontrolovaných částech klinických hodnocení s mediánem následného sledování přibližně 4 roky byla incidence na 100 subjektoroků 81,1 příhody; 95% interval spolehlivosti: 79,5; 82,8 u pacientů léčených golimumabem.

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení RA, PsA, AS a nr-AxSpA byly pozorovány závažné infekce u 1,2% pacientů léčených golimumabem a u 1,2% pacientů užívajících kontrolní léčbu. Incidence závažných infekcí na 100 subjektoroků byla u následného sledování v kontrolovaném období klinických hodnocení RA, PsA, AS a nr-AxSpA 7,3; 95% interval spolehlivosti: 4,6; 11,1 u pacientů ze skupiny léčené golimumabem 100 mg, 2,9; 95% interval spolehlivosti: 1,2; 6,0 u pacientů ze skupiny léčené golimumabem 50 mg a 3,6; 95% interval spolehlivosti: 1,5; 7,0 u skupiny s placebem.

V kontrolovaném období klinických hodnocení indukce golimumabem u pacientů s UC byly pozorovány závažné infekce u 0,8% pacientů léčených golimumabem oproti 1,5% pacientů užívajících kontrolní léčbu. Závažné infekce pozorované u pacientů léčených golimumabem zahrnovaly tuberkulózu, bakteriální infekce zahrnující sepsi a pneumonii, invazivní mykotické infekce a jiné oportunní infekce. Některé z těchto infekcí byly fatální. V kontrolovaných a nekontrolovaných částech pivotních klinických hodnocení s mediánem následného sledování až 3 roky byl pozorován větší výskyt závažných infekcí, včetně oportunních infekcí a tuberkulózy u pacientů léčených golimumabem 100 mg, v porovnání s pacienty léčenými golimumabem 50 mg. Incidence všech závažných infekcí na 100 subjektoroků byla 4,1; 95% interval spolehlivosti: 3,6; 4,5 u pacientů léčených golimumabem 100 mg a 2,5; 95% interval spolehlivosti: 2,0; 3,1 u pacientů léčených golimumabem 50 mg.

Malignity

Lymfom

Incidence lymfomu u pacientů léčených golimumabem byla v průběhu pivotních klinických hodnocení vyšší, než se očekává v běžné populaci. V kontrolovaných a nekontrolovaných částech těchto klinických hodnocení při mediánu sledování až 3 roky byl pozorován větší výskyt lymfomu u pacientů léčených golimumabem 100 mg v porovnání s pacienty léčenými golimumabem 50 mg. Lymfom byl diagnostikován u 11 subjektů (1 ze skupin léčených golimumabem 50 mg a 10 ze skupin léčených golimumabem 100 mg), s incidencí (95% interval spolehlivosti) na 100 subjektoroků následného sledování 0,03 (0,00; 0,15) pro golimumab 50 mg a 0,13 (0,06; 0,24) příhody pro golimumab 100 mg a 0,00 (0,00; 0,57) pro placebo. Většina lymfomů se vyskytla v klinickém hodnocení GO-AFTER, do kterého byli zařazeni pacienti již v minulosti léčení antagonisty-TNF a delší dobou trvání choroby, jejichž onemocnění bylo více refrakterní (viz bod 4.4).

Malignity jiné než lymfom

V kontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení a v období přibližně 4 let následného sledování byla incidence nelymfomových malignit (s výjimkou nemelanomové rakoviny kůže) ve skupinách s golimumabem a skupinách kontrolních obdobná. V průběhu přibližně 4 let následného sledování byla incidence nelymfomových malignit (s výjimkou nemelanomové rakoviny kůže) podobná jako u běžné populace.

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s mediánem následného sledování až 3 roky byla nemelanomová rakovina kůže diagnostikována u 5 subjektů léčených placebem, 10 subjektů léčených golimumabem 50 mg a 31 subjektů léčených golimumabem 100 mg, s incidencí (95% interval spolehlivosti) na 100 subjektoroků následného sledování 0,36 (0,26; 0,49) pro kombinovaný golimumab a 0,87 (0,28; 2,04) pro placebo.

V kontrolovaném a nekontrolovaném období pivotních klinických hodnocení s mediánem následného sledování až 3 roky byly malignity s výjimkou melanomu, nemelanomové rakoviny kůže a lymfomu diagnostikovány u 5 subjektů léčených placebem, 21 subjektů léčených golimumabem 50 mg a 34 subjektů léčených golimumabem 100 mg, s incidencí (95% interval spolehlivosti) na 100 subjektoroků následného sledování 0,48 (0,36; 0,62) pro kombinovaný golimumab a 0,87 (0,28; 2,04) pro placebo (viz bod 4.4).

Případy hlášené v klinických hodnoceních u astmatu

V jednom explorativním klinickém hodnocení se pacientům s těžkým perzistujícím astmatem v týdnu 0 podávala subkutánně nasycovací dávka golimumabu (150% přiřazené léčebné dávky), následovaná golimumabem v dávce 200 mg, 100 mg nebo 50 mg každé 4 týdny subkutánně až do 52. týdne. Ve sloučených skupinách léčených golimumabem ($n = 230$) bylo hlášeno 8 malignit a v placebové skupině ($n = 79$) žádná. Lymfom byl hlášen u 1 pacienta, nemelanomová rakovina kůže u 2 pacientů a další malignity u 5 pacientů. Nebylo pozorováno žádné specifické sdružení některého typu malignity.

V průběhu placebem kontrolovaných částí klinického hodnocení byla incidence (95% interval spolehlivosti) všech malignit na 100 subjektoroků ve skupině s golimumabem 3,19 (1,38; 6,28). V tomto klinickém hodnocení byla incidence (95% interval spolehlivosti) lymfomu na 100 subjektoroků následného sledování u subjektů léčených golimumabem 0,40 (0,01; 2,20), u nemelanomové rakoviny kůže to bylo 0,79 (0,10; 2,86) a u jiných malignit 1,99 (0,64; 4,63). U subjektů s placebem byla incidence (95% interval spolehlivosti) těchto malignit na 100 subjektoroků následného sledování 0,00 (0,00; 2,94). Význam tohoto nálezu není znám.

Neurologické příhody

V kontrolovaných i nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s průměrnou dobou trvání následného sledování až 3 roky byl u pacientů léčených 100 mg golimumabu pozorován vyšší výskyt demyelinizace oproti pacientům léčeným 50 mg golimumabu (viz bod 4.4).

Zvýšení jaterních enzymů

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení u RA a PsA se objevovala mírná zvýšení ALT (> 1 a < 3 x horní hranice normy (HHN)), a to u obdobné části pacientů léčených golimumabem a kontrolní skupiny pacientů v klinických hodnoceních s RA a PsA (22,1 % až 27,4 % pacientů); v klinických hodnoceních s AS a nr-AxSpA docházelo k mírnému zvýšení ALT více u pacientů léčených golimumabem (26,9 %) než u kontrolní skupiny pacientů (10,6 %). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s RA a PsA s průměrnou dobou následného sledování přibližně 5 let byla incidence mírných zvýšení ALT v klinických hodnoceních s RA a PsA obdobná u pacientů léčených golimumabem a kontrolní skupiny pacientů. V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení indukce golimumabem u UC došlo k mírnému zvýšení ALT (> 1 a

< 3 x HHN) s podobným poměrem u pacientů léčených golimumabem (8,0 %) a u kontrolních pacientů (6,9 %). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních hodnocení pacientů s UC a mediánem následného sledování přibližně 2 roky byl podíl pacientů s mírným zvýšením ALT 24,7 % u pacientů používajících golimumab během udržovací části studie UC.

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení s RA a AS byla zvýšení ALT ≥ 5 x HHN méně častá a byla zaznamenávána častěji u pacientů léčených golimumabem (0,4 % až 0,9 %) než u kontrolní skupiny pacientů (0,0 %). Tato tendence nebyla pozorována v populaci s PsA. V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s RA, PsA a AS s průměrnou dobou následného sledování přibližně 5 let byla incidence zvýšení ALT ≥ 5 x HHN obdobná u pacientů léčených golimumabem i kontrolní skupiny pacientů. Tato zvýšení byla vesměs asymptomatická a hladiny se snižovaly nebo upravily při pokračování léčby golimumabem nebo jejím přerušení či úpravě souběžně podávaných léčivých přípravků. V kontrolovaném a nekontrolovaném období studie nr-AxSpA (až 1 rok) nebyly hlášeny žádné případy. V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení indukce golimumabem u UC došlo ke zvýšení ALT ≥ 5 x HHN s podobným poměrem u pacientů léčených golimumabem (0,3 %) a u pacientů léčených placebem (1,0 %). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních hodnocení pacientů s UC a mediánem následného sledování přibližně 2 roky byl podíl pacientů se zvýšením ALT ≥ 5 x HHN u pacientů používajících golimumab 0,8 % během udržovací části studie UC.

V rámci pivotních klinických hodnocení u RA, PsA, AS a nr-AxSpA se u jednoho pacienta v klinickém hodnocení u RA s preexistujícími abnormalitami jaterních testů, léčený dalšími léčivými přípravky s možnými obdobnými účinky, který byl léčen golimumabem, rozvinula neinfekční fatální hepatitida se žloutenkou. Role golimumabu jako přispívajícího nebo zhoršujícího faktoru nemůže být vyloučena.

Reakce v místě vpichu injekce

V kontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení došlo u 5,4% pacientů léčených golimumabem k reakcím v místě vpichu injekce, oproti 2,0% u kontrolní skupiny pacientů. Přítomnost protilátek proti golimumabu může zvyšovat riziko reakcí v místě vpichu injekce. Většina reakcí v místě vpichu injekce byla mírného až středního stupně a nejčastějším projevem byl erytém v místě vpichu injekce. Reakce v místě vpichu injekce všeobecně nevyžadovaly nutnost vysazení léčivého přípravku.

V kontrolovaném klinickém hodnocení fáze IIb a/nebo III u RA, PsA, AS, nr-AxSpA, těžkého perzistujícího astmatu a klinickém hodnocení fáze II/III u UC se u žádného pacienta léčeného golimumabem neobjevily anafylaktické reakce.

Autoimunitní protilátky

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení se v období 1 roku následného sledování nově objevila pozitivita ANA (v titrech 1:160 nebo více) u 3,5% pacientů léčených golimumabem a u 2,3% kontrolní skupiny pacientů. Frekvence anti-dsDNA protilátek v období 1 roku následného sledování byla u pacientů, kteří byli na počátku anti-dsDNA negativní, 1,1%.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

V jednom klinickém hodnocení byly bez toxicity limitující dávku podávány intravenózně jednorázové dávky až 10 mg/kg. V případě předávkování se doporučuje pacienta monitorovat a sledovat, zda se neobjevují jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích účinků a neprodleně podat vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α), ATC kód: L04AB06

Mechanismus účinku

Golimumab je lidská monoklonální protilátka, která vytváří vysoce afinitní, stabilní komplexy se solubilními i transmembránovými bioaktivními formami lidského TNF- α , čímž brání vazbě TNF- α na jeho receptory.

Farmakodynamické účinky

Bylo prokázáno, že vazba lidského TNF golimumabem, neutralizuje TNF- α -indukovanou expresi adhezních molekul- E-selektinu, adhezních molekul cévních buněk VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*) a mezibuněčných adhezních molekul ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*) na buněčném povrchu lidských endoteliálních buněk. *In vitro* golimumab také potlačoval TNF-indukovanou sekreci interleukinu (IL)-6, IL-8 a faktoru stimulujícího kolonie granulocytů-makrofágů (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*, GM-CSF) lidskými endoteliálními buňkami.

Oproti placebo bylo pozorováno snížení hladin C-reaktivního proteinu (CRP) a léčba přípravkem Simponi vedla ve srovnání s kontrolní léčbou k významnému snížení sérových hladin IL-6, ICAM-1, MMP-3 (matrix-metaloproteinázy) a VEGF -vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (*vascular endothelial growth factor*) oproti výchozím hodnotám. Navíc došlo ke snížení hladin TNF- α u pacientů s RA a AS a snížily se i hladiny IL-8 u pacientů s PsA. Tyto změny byly pozorovány při prvním hodnocení (4. týden) po iniciační aplikaci přípravku Simponi a obecně přetrvávaly až do 24. týdne.

Klinická účinnost

Revmatoidní artritida

Účinnost přípravku Simponi byla prokázána ve třech multicentrických, randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických hodnoceních u více než 1500 pacientů ve věku ≥ 18 let, se středně těžkou až těžkou aktivní RA diagnostikovanou podle kritérií Americké revmatologické společnosti (American College of Rheumatology, ACR), která před skríníngem trvala alespoň po dobu 3 měsíců. Pacienti měli minimálně 4 oteklé a 4 citlivé klouby. Přípravek Simponi nebo placebo se podávaly subkutánně každé 4 týdny.

Klinické hodnocení GO-FORWARD hodnotilo 444 pacientů, kteří trpěli aktivní RA navzdory stabilní dávce MTX alespoň 15 mg/týden a nebyli dříve léčeni inhibitorem TNF. Pacienti byli randomizováni do skupin placebo + MTX, přípravek Simponi 50 mg + MTX, přípravek Simponi 100 mg + MTX nebo

přípravek Simponi 100 mg + placebo. Pacienti, kteří dostávali placebo + MTX byli po 24. týdnu převedeni na přípravek Simponi 50 mg + MTX. V 52. týdnu vstoupili pacienti do otevřeného dlouhodobého prodloužení léčby.

Klinické hodnocení GO-AFTER posuzovalo 445 pacientů, kteří byli dříve léčeni jedním nebo více blokátory TNF, adalimumabem, etanerceptem nebo infliximabem. Pacienti byli randomizováni do skupiny s placebem, přípravkem Simponi 50 mg nebo přípravkem Simponi 100 mg. Pacientům bylo dovoleno během klinického hodnocení pokračovat v souběžné léčbě nemoc modifikujícími antirevmatickými léčivy, a to MTX, sulfasalazinem (SSZ), a/nebo hydroxychlorochinem (HCQ). Za důvod přerušeni předchozí anti-TNF léčby byla uváděna nedostatečná účinnost (58 %), nesnášenlivost (13 %), a/nebo jiné důvody než bezpečnost či účinnost (29 %, většinou finanční důvody).

Do klinického hodnocení GE-BEFORE bylo zařazeno 637 pacientů s aktivní revmatoidní artritidou, kteří dosud nebyli léčeni MTX a také nebyli v minulosti léčeni antagonistou-TNF. Pacienti byli randomizováni k léčbě placebem + MTX, přípravkem Simponi 50 mg + MTX, přípravkem Simponi 100 mg + MTX nebo přípravkem Simponi 100 mg + placebem. V 52. týdnu vstoupili pacienti do otevřené dlouhodobé prodloužené fáze, ve které pacienti léčení placebem + MTX, kteří měli alespoň 1 bolestivý nebo oteklý kloub, byli převedeni na přípravek Simponi 50 mg + MTX.

(Ko)primárním cílovým parametrem klinického hodnocení GO-FORWARD bylo procento pacientů dosahujících ve 14. týdnu odpovědi ACR 20 a zlepšení v dotazníku na hodnocení zdraví (Health Assessment Questionnaire, HAQ) ve 24. týdnu. V klinickém hodnocení GO-AFTER bylo primárním cílovým parametrem procento pacientů, kteří ve 14. týdnu dosáhli odpovědi ACR 20. V klinickém hodnocení GO-BEFORE byly koprímárními cílovými faktory procento pacientů, kteří dosáhli v 24. týdnu odpovědi ACR 50 a změna modifikovaného van der Heijde-Sharpova (vdH-S) skóre v 52. týdnu. Spolu s primárním cílovým parametrem/primárními cílovými parametry se prováděla další hodnocení vlivu léčby přípravkem Simponi na známky a příznaky artritidy, na rentgenologickou odpověď, na fyzické funkce a se zdravím související kvalitu života.

Obecně vzato, mezi dávkovacími režimy přípravku Simponi 50 mg a 100 mg se souběžně podávaným MTX nebyly do 104. týdne ve studiích GO-FORWARD a GO-BEFORE a do 24. týdne ve studii GO-AFTER pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v parametrech účinnosti. V každé ze studií RA mohli být pacienti podle designu studie v dlouhodobém prodloužení léčby podle rozhodnutí lékaře provádějícího studii převedeni mezi dávkami 50 a 100 mg přípravku Simponi.

Známky a příznaky

Klíčové výsledky ACR pro dávku přípravku Simponi 50 mg ve 14., 24. a 52. týdnu klinického hodnocení GO-FORWARD, GO-AFTER a GO-BEFORE jsou zobrazeny v tabulce 2 a popsány níže. Odpovědi byly zaznamenány při prvním hodnocení (4. týden) po iniciálním podání přípravku Simponi.

V klinickém hodnocení GO-FORWARD bylo mezi 89 pacienty, kteří byli randomizováni k léčbě přípravkem Simponi 50 mg + MTX, ve 104. týdnu 48 pacientů stále na této léčbě. Z nich pak 40 pacientů mělo ve 104. týdnu odpověď ACR 20, 33 pacientů ACR 50 a 24 pacientů ACR 70. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem pozorovány podobné míry odpovědi ACR 20/50/70.

V klinickém hodnocení GO-AFTER bylo procento pacientů dosahujících odpovědi ACR 20 vyšší mezi pacienty používajícími přípravek Simponi než mezi pacienty používajícími placebo, bez ohledu na udávaný důvod přerušeni podávání jedné nebo více předchozích anti-TNF terapií.

Tabulka 2
Klíčové výsledky účinnosti z kontrolovaných částí klinických hodnocení GO-FORWARD, GO-AFTER a GO-BEFORE

	GO-FORWARD Aktivní RA navzdory MTX		GO-AFTER Aktivní RA, dříve léčená jednou nebo více látkami blokujícími TNF		GO-BEFORE Aktivní RA, pacienti dosud neléčení 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
Respondéři, % pacientů						
ACR 20						
14. týden	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
24. týden	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
52. týden	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
14. týden	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
24. týden	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
52. týden	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
14. týden	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
24. týden	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
52. týden	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n vyjadřuje randomizované pacienty, skutečný počet pacientů hodnotitelných pro každý z cílových parametrů se může v časových bodech lišit.

* p ≤ 0,001

NA: Neuplatňuje se

V klinickém hodnocení GO-BEFORE primární analýza u pacientů se středně těžkou až těžkou revmatoidní artritidou (kombinované skupiny s přípravkem Simponi 50 a 100 mg + MTX oproti MTX v monoterapii pro ACR50) nebyla v 24. týdnu významná (p = 0,053). U celkové populace pacientů v 52. týdnu procento pacientů ve skupině s přípravkem Simponi 50 mg + MTX, kteří dosáhli odpovědi ACR, bylo obecně vyšší, avšak nebylo významně odlišné při porovnání se skupinou léčenou monoterapií MTX (viz tabulka 3). Další analýzy byly provedeny v podskupinách reprezentativních pro určenou populaci pacientů s těžkou aktivní a progredující RA. V určené populaci byl pozorován obecně větší efekt léčby přípravkem Simponi 50 mg + MTX než monoterapie MTX.

V klinických hodnoceních GO-FORWARD a GO-AFTER byly klinicky významné a statisticky signifikantní odpovědi hodnocené dle stupnice aktivity onemocnění (Disease Activity Scale (DAS) 28) pozorovány v obou předem určených časových bodech, ve 14. týdnu a ve 24. týdnu (p ≤ 0,001). Mezi pacienty, kteří zůstali na léčbě přípravkem Simponi, ke kterým byli na začátku studie randomizováni, byly DAS28 odpovědi zachovány až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem míry odpovědi DAS28 podobné.

V klinickém hodnocení GO-BEFORE byla sledována velká klinická odpověď, definovaná jako udržení odpovědi ACR 70 po dobu 6 měsíců. V 52. týdnu dosáhlo velké klinické odpovědi 15% pacientů ve skupině léčené přípravkem Simponi 50 mg + MTX, ve srovnání se 7% pacientů ze skupiny, které se podávalo placebo + MTX ($p = 0,018$). Ze 159 pacientů randomizovaných k léčbě přípravkem Simponi 50 mg + MTX, bylo ve 104. týdnu na této léčbě ještě 96 osob. Z nich mělo ve 104. týdnu 85 nemocných odpověď ACR 20, 66 pacientů odpověď ACR 50 a 53 pacientů mělo odpověď ACR 70. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem pozorovány podobné míry odpovědi ACR 20/50/70.

Rentgenologická odpověď

V klinickém hodnocení GO-BEFORE byla k vyhodnocení stupně strukturálního poškození použita změna výchozího vdH-S skóre, což je složené skóre, které rentgenologicky měří počet a velikost kloubních erozí a stupeň zúžení kloubní šterbiny na rukou/zápěstích a nohách. Klíčové výsledky v 52. týdnu u pacientů léčených přípravkem Simponi 50 mg jsou uvedeny v tabulce 3.

Počet pacientů bez nových erozí nebo se změnou oproti výchozí hodnotě celkového vdH-S skóre ≤ 0 byl významně vyšší v léčebné skupině s přípravkem Simponi než v kontrolní skupině ($p = 0,003$). Rentgenologické účinky pozorované v 52. týdnu se udržely až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem radiologické účinky podobné.

Tabulka 3
Průměrné (SD) rentgenologické změny celkového vdH-S skóre v 52. týdnu oproti výchozí hodnotě v celkové populaci pacientů v klinickém hodnocení GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Celkové skóre		
Výchozí hodnota	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Změna oproti výchozí hodnotě	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Skóre erozí		
Výchozí hodnota	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Změna oproti výchozí hodnotě	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Skóre JSN		
Výchozí hodnota	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Změna oproti výchozí hodnotě	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n = počet randomizovaných pacientů

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Fyzické funkce a kvalita života související se zdravím

V klinických hodnoceních GO-FORWARD a GO-AFTER se fyzické funkce a invalidita posuzovaly jako zvláštní cílový parametr pomocí indexu invalidity z dotazníku HAQ DI. V těchto klinických hodnoceních se při kontrole ve 24. týdnu ve srovnání s kontrolní skupinou prokázalo u přípravku Simponi klinicky významné a statisticky signifikantní zlepšení v dotazníku HAQ DI oproti výchozímu stavu. Mezi pacienty, kteří zůstali na léčbě přípravkem Simponi, ke kterým byli na začátku studie randomizováni, bylo zlepšení v dotazníku HAQ DI zachováno až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi bylo mezi 104. a 256. týdnem zlepšení v HAQ DI podobné.

V klinickém hodnocení GO-FORWARD bylo u pacientů léčených přípravkem Simponi prokázáno oproti placebo ve 24. týdnu klinicky významné a statisticky signifikantní zlepšení v kvalitě života související se zdravím, měřené pomocí skóre fyzikální složky dotazníku SF-36. Mezi pacienty, kteří zůstali na léčbě

přípravkem Simponi, ke které byli na začátku studie randomizováni, bylo zlepšení fyzikální složky SF-36 zachováno až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi bylo mezi 104. a 256. týdnem zlepšení fyzické složky dle SF-36 podobné. V klinických hodnoceních GO-FORWARD a GO-AFTER bylo pozorováno statisticky signifikantní zlepšení únavy měřené pomocí stupnice funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění únavy (functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale, FACIT-F).

Psoriatická artritida

Bezpečnost a účinnost přípravku Simponi byla posuzována v multicentrickém, randomizovaném, dvojité zaslepeném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení (GO-REVEAL) u 405 dospělých pacientů s aktivní PsA (≥ 3 oteklé klouby a ≥ 3 citlivé klouby) navzdory léčbě nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID) nebo DMARD. Pacienti v tomto klinickém hodnocení měli PsA diagnostikovanou již alespoň 6 měsíců a měli minimálně mírné psoriatické onemocnění. Zařazení byli pacienti se všemi podtypy psoriatické artritidy, včetně polyartikulární artritidy bez revmatoidních uzlíků (43 %), asymetrické periferní artritidy (30 %), artritidy distálních interfalangeálních (DIP) kloubů (15 %), spondylitidy s periferní artritidou (11 %) a mutilující artritidy (1 %). Předchozí léčba inhibitory TNF nebyla povolena. Přípravek Simponi nebo placebo se podávaly subkutánně každé 4 týdny. Pacienti byli náhodně přiřazováni do skupiny s placebem, přípravkem Simponi 50 mg nebo Simponi 100 mg. Pacienti používající placebo byli po 24. týdnu převedeni na přípravek Simponi 50 mg. V 52. týdnu pacienti vstoupili do otevřeného dlouhodobého prodloužení klinického hodnocení. Přibližně čtyřicet osm procent pacientů pokračovalo ve stabilní dávce methotrexátu (≤ 25 mg/týden). Ko-primárními cílovými parametry bylo procento pacientů dosahujících ve 14. týdnu odpovědi ACR 20 a změna celkového skóre vdH-S modifikovaného pro PsA oproti výchozímu stavu ve 24. týdnu.

Obecně vzato, nebyly do 104. týdne pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v parametrech účinnosti mezi dávkovacími režimy s přípravkem Simponi 50 mg a 100 mg. Podle designu studie mohli být pacienti v dlouhodobém prodloužení léčby podle rozhodnutí lékaře provádějícího studii převedeni mezi dávkami 50 a 100 mg přípravku Simponi.

Známky a příznaky

Klíčové výsledky pro dávku 50 mg ve 14. a 24. týdnu jsou zobrazeny v tabulce 4 a popsány níže.

Tabulka 4
Klíčové výsledky účinnosti z klinického hodnocení GO-REVEAL

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Respondéři, % pacientů		
ACR 20		
14. týden	9%	51%
24. týden	12%	52%
ACR 50		
14. týden	2%	30%
24. týden	4%	32%
ACR 70		
14. týden	1%	12%
24. týden	1%	19%
PASI^b 75^c		
14. týden	3%	40%
24. týden	1%	56%

-
- * $p < 0,05$ pro všechna porovnávání;
- a n vyjadřuje randomizované pacienty, skutečný počet pacientů hodnotitelných pro každý cílový parametr se může v časových bodech lišit
- b *Plocha kůže postižené psoriázou a index závažnosti*
- c Založeno na podskupině pacientů se vstupní plochou postižené kůže -BSA (plocha tělesného povrchu- body surface area) $\geq 3\%$, 79 pacientech (69,9 %) z placebové skupiny a 109 pacientech (74,3 %) ze skupiny s přípravkem Simponi 50 mg.

Odpovědi byly pozorovány při prvním hodnocení (4. týden) po první aplikaci přípravku Simponi. Obdobné odpovědi ACR 20 byly ve 14. týdnu pozorovány u pacientů s podtypy PsA - polyartikulární artritidou bez revmatoidních uzlíků a asymetrickou periferní artritidou. Počet pacientů s jinými podtypy PsA byl pro smysluplné hodnocení příliš nízký. Odpovědi pozorované ve skupinách léčených přípravkem Simponi byly u pacientů, kteří současně užívali MTX, podobné jako u pacientů, kteří MTX souběžně neužívali. Ze 146 pacientů randomizovaných k přípravku Simponi 50 mg zůstávalo na této léčbě ve 104. týdnu ještě 70 pacientů. Z těchto 70 pacientů mělo odpověď ACR 20/50/70 64, respektive 46 a 31 pacientů. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem pozorovány podobné míry odpovědi ACR 20/50/70.

Statisticky významné odpovědi v DAS28 byly pozorovány také ve 14. a 24. týdnu ($p < 0,05$).

U pacientů léčených přípravkem Simponi bylo ve 24. týdnu zaznamenáno zlepšení v parametrech periferní aktivity charakteristických pro psoriatickou artritidu (např. v počtu oteklých kloubů, počtu bolestivých/citlivých kloubů, v daktilitidě a entezitidě). Léčba přípravkem Simponi vedla k významnému zlepšení ve fyzických funkcích posuzovaných pomocí dotazníku HAQ DI i k významnému zlepšení v kvalitě života související se zdravím, měřené pomocí souhrnného skóre fyzické a duševní složky dotazníku SF-36. U pacientů, kteří zůstali na léčbě přípravkem Simponi, ke které byli randomizováni na začátku klinického hodnocení, přetrvávaly odpovědi DAS28 a HAQ DI až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem odpovědi DAS28 a HAQ DI podobné.

Rentgenologická odpověď

Strukturální poškození rukou a nohou bylo hodnoceno radiograficky podle změny ve skóre vdH-S, modifikovaného pro PsA přidáním distálních interfalangeálních (DIP) kloubů rukou, oproti výchozímu stavu.

Léčba přípravkem Simponi 50 mg snižovala podle měření změny celkového modifikovaného vdH-S skóre ve 24. týdnu oproti léčbě placebem rychlost progresu poškození periferních kloubů (průměrné skóre $\pm$ standardní odchylka bylo v placebové skupině $0,27 \pm 1,3$, ve srovnání s $-0,16 \pm 1,3$ ve skupině s přípravkem Simponi; $p = 0,011$). Ze 146 pacientů, kteří byli randomizováni k přípravku Simponi 50 mg, byly k dispozici rentgenologické údaje z 52. týdne od 126 pacientů, ze kterých nebyla oproti výchozímu stavu prokázána žádná progresse u 77%. Ve 104. týdnu byly k dispozici rentgenologické údaje u 114 pacientů, ze kterých nebyla žádná progresse oproti výchozímu stavu prokázána u 77%. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi nevykázaly mezi 104. a 256. týdnem žádnou progresi od výchozích hodnot podobné podíly pacientů.

Axiální spondylartritida

Ankylozující spondylitida

Bezpečnost a účinnost přípravku Simponi se posuzovaly v multicentrickém, randomizovaném, dvojité zaslepeném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení (GO-RAISE) u 356 dospělých pacientů s aktivní ankylozující spondylitidou (definovanou indexem aktivity ankylozující spondylitidy (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) ≥ 4 a VAS (vizuální analogová škála)

u celkové bolesti zad ≥ 4 na škále 0 až 10 cm). Pacienti zařazení do tohoto klinického hodnocení měli aktivní onemocnění navzdory probíhající nebo dřívější léčbě pomocí NSAID či DMARD a dříve nebyli blokátorem TNF léčeni. Přípravek Simponi nebo placebo se podávaly subkutánně každé 4 týdny. Pacienti byli náhodně přiřazováni do skupiny s placebem, přípravkem Simponi 50 mg a k přípravkem Simponi 100 mg a mohli pokračovat v souběžné terapii DMARD (MTX, SSZ a/nebo HCQ). Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů dosahujících ve 14. týdnu odpovědi ASAS 20 (skóre Skupiny pro hodnocení ankylozující spondylitidy Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group). Údaje o účinnosti kontrolované placebem se shromažďovaly a analyzovaly až do 24. týdne.

Klíčové výsledky pro dávku 50 mg jsou zobrazeny v tabulce 5 a popsány níže. Obecně vzato, nebyly do 24. týdne pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v parametrech účinnosti mezi dávkováním přípravku Simponi po 50 mg a dávkováním po 100 mg. Podle designu studie mohli být pacienti v dlouhodobém prodloužení léčby podle rozhodnutí lékaře provádějícího studii převedeni mezi dávkami 50 a 100 mg přípravku Simponi.

Tabulka 5
Klíčové výsledky účinnosti z klinického hodnocení GO-RAISE

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
Respondéři, % pacientů		
ASAS 20		
14. týden	22%	59%
24. týden	23%	56%
ASAS 40		
14. týden	15%	45%
24. týden	15%	44%
ASAS 5/6		
14. týden	8%	50%
24. týden	13%	49%

* p < 0,001 pro všechna porovnávání

^a n vyjadřuje randomizované pacienty, skutečný počet pacientů hodnotitelných pro každý cílový parametr se může v časových bodech lišit.

U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 24. a 256. týdnem podíly pacientů s odpovědí ASAS 20 a ASAS 40 podobné.

Ve 14. a 24. týdnu byly také zaznamenány statisticky signifikantní odpovědi v BASDAI 50, 70 a 90 ($p \leq 0,017$). Zlepšení v klíčových parametrech aktivity onemocnění byla pozorována při prvním hodnocení (4. týden) po první aplikaci přípravku Simponi a přetrvávala až do 24. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 24. a 256. týdnem pozorovány podobné míry změny výchozích hodnot BASDAI. Konzistentní účinnost byla u pacientů při hodnocení ASAS 20 odpovědi ve 14. týdnu patrná bez ohledu na používání DMARDs (MTX, sulfasalazinu a/nebo hydroxychlorochinu), na stav antigenu HLA-B27 nebo na vstupní hladiny CRP.

Léčba přípravkem Simponi vedla k signifikantnímu zlepšení fyzických funkcí, jak bylo hodnoceno změnami oproti výchozí hodnotě v BASFI ve 14. a 24. týdnu. Kvalita života související se zdravím, měřená pomocí skóre fyzické složky dotazníku SF-36, se také ve 14. a 24. týdnu významně zlepšila. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byla mezi 24. a 256. týdnem zlepšení tělesných funkcí a kvality života podobná.

Studie GO-AHEAD

Bezpečnost a účinnost přípravku Simponi byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii (GO-AHEAD) u 197 dospělých pacientů s těžkou aktivní nr-AxSpA (definovaných jako pacienti, kteří splňovali kritéria klasifikace axiální spondylartritidy ASAS, ale nesplňovali modifikovaná Newyorská kritéria pro AS). Pacienti zařazení do této studie měli aktivní onemocnění (definované jako BASDAI ≥ 4 na vizuální analogové škále (VAS) pro celkovou bolest zad ≥ 4 , vždy na stupnici 0 až 10 cm) navzdory současné nebo předchozí léčbě nesteroidními antirevmatiky a nebyli dosud léčeni žádnými biologickými léčivy, včetně anti-TNF terapie. Pacienti byli náhodně zařazeni do skupiny léčené placebem nebo přípravkem Simponi 50 mg podávanými subkutánně každé 4 týdny. V 16. týdnu pacienti vstoupili do otevřeného období, kdy všichni dostávali přípravek Simponi 50 mg podávaný subkutánně každé 4 týdny až do 48. týdne s vyhodnocením účinnosti k 52. týdnu a se sledováním bezpečnosti do 60. týdne. Přibližně 93% pacientů, kteří na začátku otevřené prodloužené fáze (16. týden) dostávali přípravek Simponi, setrvalo na léčbě do konce studie (52. týden). Analýzy byly prováděny jak u populace Všichni léčení (All Treated - AT, N = 197), tak u populace Objektivní známky zánětu (Objective Signs of Inflammation - OSI, N = 158, definováno jako zvýšené CRP a/nebo průkaz sakroiliitidy na NMR při vstupu do studie). Údaje o placebem kontrolované účinnosti byly shromážděny a analyzovány do 16. týdne. Primárním cílovým parametrem hodnocení byl podíl pacientů, kteří v 16. týdnu dosáhli odpovědi ASAS 20. Klíčové výsledky jsou uvedeny v tabulce 6 a jsou popsány níže.

Tabulka 6
Klíčové výsledky účinnosti z klinického hodnocení GO-AHEAD v 16. týdnu

	Populace Všichni léčení (AT)		Populace Objektivní známky zánětu (OSI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Respondéři, % pacientů				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS částečná remise	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Inhibice zánětu v sakroiliakálním (SI) skloubení měřená NMR				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Střední hodnota změny skóre SPARCC ^d NMR sakroiliakálního skloubení	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n odráží randomizované a léčené pacienty

^b 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 odráží počet pacientů s výchozími údaji NMR a s údaji NMR v 16. týdnu

^d SPARCC (Spondylarthritis Research Consortium of Canada)

** p < 0,0001 pro srovnání přípravku Simponi s placebem

* p < 0,05 pro srovnání přípravku Simponi s placebem

U pacientů léčených přípravkem Simponi 50 mg byla v porovnání s placebem v 16. týdnu prokázána statisticky významná zlepšení známek a příznaků těžké aktivní nr-AxSpA (tabulka 6). Zlepšení byla pozorována při prvním hodnocení (4. týden) po prvním podání přípravku Simponi. U pacientů léčených přípravkem Simponi 50 mg vykazovalo v 16. týdnu skóre SPARCC měřené pomocí NMR v porovnání s placebem statisticky významná snížení zánětu sakroiliakálního skloubení (tabulka 6). Celková bolest zad a noční bolest zad hodnocené pomocí VAS a aktivita nemoci měřená pomocí ASDAS-C také v 16. týdnu u pacientů léčených přípravkem Simponi vykazovaly v porovnání s placebem statisticky významná zlepšení výchozích hodnot ($p < 0,0001$).

U pacientů léčených přípravkem Simponi 50 mg v porovnání s pacienty léčenými placebem byla prokázána statisticky významná zlepšení spinální mobility hodnocené pomocí BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) a ve fyzické funkci hodnocené pomocí BASFI ($p < 0,0001$). U pacientů léčených přípravkem Simponi došlo k významně více zlepšením kvality života souvisejícím se zdravím hodnoceným pomocí ASQoL, EQ-5D a fyzických a duševních složek SF-36, a došlo u nich k významně více zlepšením produktivity, hodnocené výraznějším snížením celkového zhoršení práce, a zhoršení aktivity hodnocené pomocí dotazníku WPAI, než u pacientů léčených placebem.

U všech výše popsanych kritérií hodnocení byly v 16. týdnu statisticky významné výsledky také prokázány u populace OSI.

Jak v populaci AT, tak v populaci OSI, zlepšení známek a příznaků onemocnění, spinální mobility, tělesných funkcí, kvality života a produktivity, jež byla v 16. týdnu pozorována u pacientů léčených přípravkem Simponi 50 mg, přetrvávala i u pacientů, kteří setrvali ve studii do 52. týdne.

Studie GO-BACK

Účinnost a bezpečnost pokračující léčby golimumabem (plná nebo redukováná frekvence dávkování) ve srovnání s vysazením léčby byla hodnocena u dospělých pacientů (18 - 45 let) s aktivní nr-AxSpA, kteří vykazovali přetrvávající remisi během 10 měsíců léčby (podání 1x měsíčně) v otevřené studii s přípravkem Simponi (GO-BACK). Vhodní pacienti (kteří dosáhli klinické odpovědi do 4. měsíce a neaktivního stavu onemocnění ($ASDAS < 1,3$) v 7. a 10. měsíci) vstupující do dvojité zaslepené fáze vysazení přípravku byli randomizováni do pokračující léčby přípravkem Simponi 1x měsíčně (plný léčebný režim, $N = 63$), léčby přípravkem Simponi každé 2 měsíce (redukový léčebný režim, $N = 63$) nebo léčby placebem 1x měsíčně (vysazení léčby, $N = 62$) po dobu přibližně 12 měsíců.

Primárním cílovým parametrem hodnocení účinnosti byl podíl pacientů bez vzplanutí aktivity onemocnění. Pacienti, kteří zaznamenali vzplanutí nemoci, tj. měli ASDAS shromážděný ve 2 po sobě jdoucích hodnoceních, které v obou případech vykazovalo buď absolutní skóre $\geq 2,1$, nebo nárůst po vysazení $\geq 1,1$ vzhledem k 10. měsíci (konec otevřeného období), znovu zahájili otevřenou fázi přeléčení přípravkem Simponi 1x měsíčně k charakterizaci klinické odpovědi.

Klinická odpověď po dvojité zaslepeném vysazení léčby

Ze 188 pacientů s neaktivním onemocněním, kteří dostali alespoň jednu dávku dvojité zaslepené léčby, významně ($p < 0,001$) větší část pacientů nezaznamenala vzplanutí nemoci při pokračování léčby přípravkem Simponi v plném léčebném režimu (84,1 %), nebo redukováném léčebném režimu (68,3 %) ve srovnání s vysazením léčby (33,9 %) (tabulka 7).

Tabulka 7
Analýza podílu účastníků bez vzplanutí nemoci^a
Celá analyzovaná populace (Období 2 – dvojité zaslepené)

Léčba	n/N	%	Rozdíl v % vs. Placebo	
			Odhad (95% CI) ^b	p-hodnota ^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		

Celá analyzovaná populace zahrnuje všechny randomizované účastníky, kteří dosáhli neaktivního stavu onemocnění v období 1 a dostali alespoň jednu dávku léčby v zaslepené části studie.

^a Definováno jako ASDAS při 2 po sobě jdoucích návštěvách, které v obou případech vykazovalo buď absolutní skóre $\geq 2,1$, nebo nárůst po vysazení $\geq 1,1$ vzhledem k 10. měsíci (návštěva 23).

^b Četnost chyb typu I při vícenásobných srovnáních léčby (GLM SC QMT vs. Placebo a GLM SC Q2MT vs. Placebo) byla kontrolována pomocí sekvenčního (odstupňovaného) testovacího postupu. Odvozeno na základě stratifikované Miettinenovy a Nurminenovy metody s hladinou CRP (> 6 mg/l nebo ≤ 6 mg/l) jako stratifikačním faktorem.

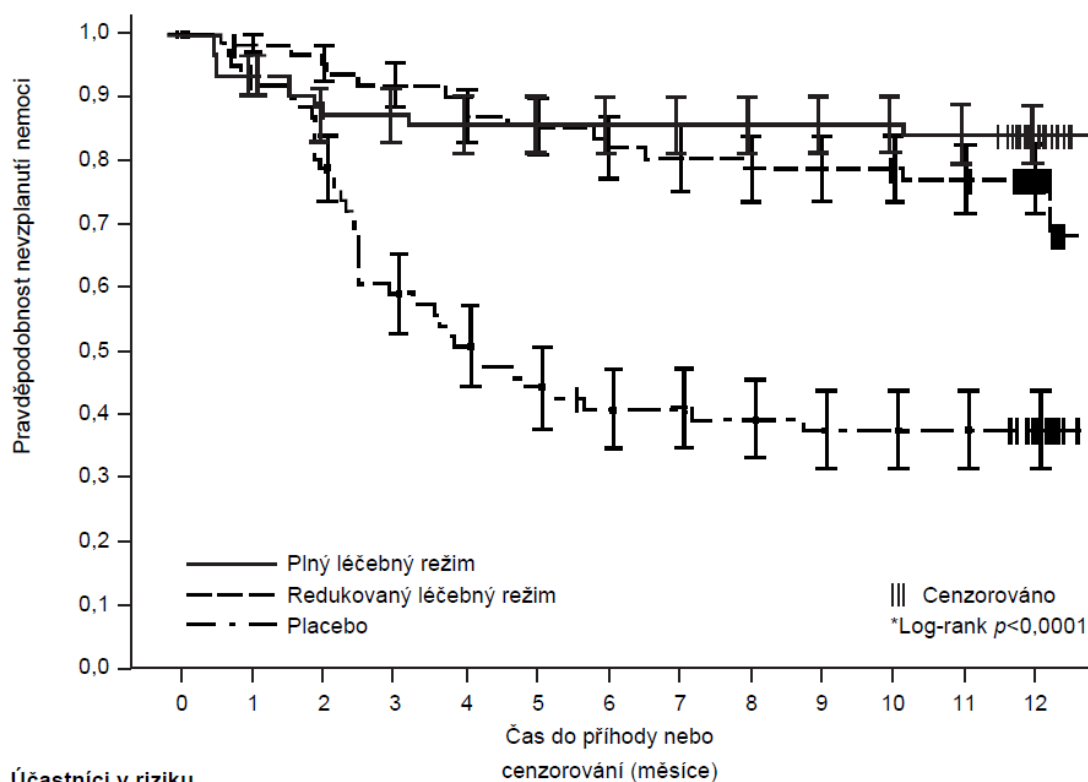
Účastníci, kteří ukončili období 2 předčasně a před „vzplanutím“, budou započítáni jako se „vzplanutím“.

N = Celkový počet účastníků; n = počet účastníků bez vzplanutí; GLM = golimumab; SC = subkutánní podání,

QMT = dávkování každý měsíc; Q2MT = dávkování každé dva měsíce.

Rozdíl v čase do prvního vzplanutí nemoci mezi skupinou s vysazením léčby a kteroukoli ze skupin léčených přípravkem Simponi je znázorněn na obrázku 1 (log-rank $p < 0,0001$ pro každé srovnání). Ve skupině s placebem se vzplanutí nemoci objevilo přibližně 2 měsíce po vysazení přípravku Simponi, přičemž k většině vzplanutí nemoci došlo do 4 měsíců po vysazení léčby (obrázek 1).

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova analýza času do prvního vzplanutí nemoci



*Cílový parametr není upraven pro multiplicitu. Stratifikováno podle hladiny CRP (> 6 mg/l nebo ≤ 6 mg/l). Vzplanutí nemoci bylo definováno jako ASDAS při 2 po sobě jdoucích návštěvách, které v obou případech vykazovalo buď absolutní skóre $\geq 2,1$, nebo nárůst po vysazení $\geq 1,1$ vzhledem k 10. měsíci (návštěva 23). Účastníci, kteří nevykazovali vzplanutí nemoci, byli cenzorováni v době přerušení nebo ve 13. měsíci dvojité zaslepené léčby v období 2. Začátek období 2 představuje den 1 Kaplan-Meierovy analýzy pro celý analyzovaný soubor.

Klinická odpověď na přeléčení při vzplanutí nemoci

Klinická odpověď byla definována jako zlepšení BASDAI o ≥ 2 nebo ≥ 50 % vzhledem k průměru 2 po sobě jdoucích BASDAI skóre připisovaných vzplanutí nemoci. Z 53 účastníků v režimech s redukovaným dávkováním nebo vysazením léčby, u kterých se potvrdilo vzplanutí nemoci, 51 (96,2 %) dosáhlo klinické odpovědi na přípravek Simponi během prvních 3 měsíců po přeléčení, i když méně pacientů (71,7 %) ji dokázalo udržet po celé 3 měsíce.

Ulcerózní kolitida

Účinnost přípravku Simponi byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích u dospělých pacientů.

Indukční studie (PURSUIT-Induction) hodnotila pacienty se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (Mayo skóre 6 až 12; endoskopické podskóre ≥ 2), kteří neměli adekvátní odpověď na konvenční léčbu nebo se u nich projevila nesnášenlivost na konvenční léčbu, nebo byli závislí na kortikosteroidech. V části studie k potvrzení dávky bylo 761 pacientů randomizováno k používání 400 mg

přípravku Simponi s.c. v 0. týdnu a 200 mg v 2. týdnu, 200 mg přípravku Simponi s.c. v 0. týdnu a 100 mg v 2. týdnu, nebo placebo s.c. v 0. a 2. týdnu. Souběžné stabilní dávky perorálních aminosalicylátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních látek byly povoleny. V této studii byla hodnocena účinnost přípravku Simponi až do 6. týdne.

Výsledky udržovací studie (PURSUIT-Maintenance) vycházely z hodnocení 456 pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi z předchozí indukce s přípravkem Simponi. Pacienti byli randomizováni k podávání přípravku Simponi 50 mg, Simponi 100 mg, nebo placebo subkutánně každé 4 týdny. Souběžné stabilní dávky perorálních aminosalicylátů a/nebo imunomodulačních látek byly povoleny. Dávky kortikosteroidů se měly snižovat na začátku udržovací studie. V této studii byla hodnocena účinnost přípravku Simponi až do 54. týdne. Pacienti, kteří dokončili udržovací studii do 54. týdne, pokračovali v léčbě v prodloužené fázi, kdy účinnost byla hodnocena do 216. týdne. Hodnocení účinnosti v prodloužené části studie bylo založeno na změnách užívání kortikosteroidů, hodnocení aktivity nemoci pomocí Physician's Global Assessment (PGA) a na zlepšení kvality života měřené pomocí dotazníku pro pacienty se zánětlivým onemocněním střev (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ).

Tabulka 8
Klíčové výsledky účinnosti ze studií PURSUIT-Induction (indukční studie) a PURSUIT-Maintenance (udržovací studie)

PURSUIT-Induction (indukční studie)			
	Placebo n = 251	Simponi 200/100 mg n = 253	
Procento pacientů			
Pacienti s klinickou odpovědí v 6. týdnu ^a	30%	51%**	
Pacienti s klinickou remisí v 6. týdnu ^b	6%	18%**	
Pacienti s hojením sliznic v 6. týdnu ^c	29%	42%*	
PURSUIT-Maintenance (udržovací studie)			
	Placebo ^d n = 154	Simponi 50 mg n = 151	Simponi 100 mg n = 151
Procento pacientů			
Udržování odpovědi (pacienti s klinickou odpovědí do 54. týdne) ^e	31%	47%*	50%**
Trvalá remise (pacienti s klinickou remisí ve 30. týdnu i 54. týdnu) ^f	16%	23% ^g	28%*

n = počet pacientů

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a definováno jako snížení Mayo skóre o ≥ 30% a ≥ 3 body od výchozího stavu, se současným poklesem podskóre rektálního krvácení o ≥ 1 nebo podskóre rektálního krvácení 0 nebo 1.

^b Definováno jako Mayo skóre ≤ 2 body a žádné jednotlivé podskóre > 1

^c Definováno jako endoskopické podskóre 0 nebo 1 z Mayo skóre.

^d Byla pouze provedena indukce přípravkem Simponi.

^e U pacientů byla hodnocena aktivita onemocnění UC pomocí částečného Mayo skóre každé 4 týdny (ztráta odpovědi byla potvrzena endoskopicky). Tudíž pacient, který si udržel odpověď, byl ve stavu kontinuální klinické odpovědi při každém hodnocení až do 54. týdne.

^f Pacient musel být v remisi ve 30. i v 54. týdnu (aniž by vykazoval ztrátu odpovědi kdykoliv do 54. týdne), aby dosáhl trvalé remise.

^g Mezi pacienty s nižší hmotností než 80 kg vykazovali přetrvávající klinickou remisi ve vyšší míře pacienti, kteří dostávali 50 mg udržovací léčbu, oproti těm, kteří dostávali placebo.

Více pacientů léčených přípravkem Simponi vykazalo přetrvávající hojení sliznic (pacienti s hojením sliznic ve 30. týdnu i v 54. týdnu) ve skupině dostávající 50 mg (42 %, nominální $p < 0,05$) a skupině dostávající 100 mg (42 %, $p < 0,005$), než tomu bylo u pacientů ve skupině dostávající placebo (27 %).

Mezi 54% pacientů (247/456), kteří dostávali souběžně kortikosteroidy na začátku udržovací studie PURSUIT-Maintenance, byl počet pacientů, kteří udržovali klinickou odpověď do 54. týdne a nedostávali souběžně kortikosteroidy, v 54. týdnu větší ve skupině dostávající 50 mg (38 %, 30/78) a skupině dostávající 100 mg (30 %, 25/82) než ve skupině dostávající placebo (21 %, 18/87). Počet pacientů, kteří eliminovali kortikosteroidy do 54. týdne, byl větší ve skupině dostávající 50 mg (41 %, 32/78) a skupině dostávající 100 mg (33 %, 27/82) než ve skupině dostávající placebo (22 %, 19/87). Mezi pacienty, kteří vstoupili do prodloužené fáze studie, byl podíl subjektů, které neužívaly kortikosteroidy, obecně zachován až do 216. týdne.

Pacientům, kteří v indukčních studiích PURSUIT-Induction nedosáhli klinické odpovědi v 6. týdnu, byla v udržovací studii PURSUIT-Maintenance podávána dávka 100 mg každé 4 týdny. Ve 14. týdnu 28 % z těchto pacientů dosáhlo odpovědi definované parciálním Mayo skóre podle Maya (snížení o ≥ 3 body v porovnání se začátkem indukce). V 54. týdnu byly klinické výsledky pozorované u těchto pacientů podobné klinickým výsledkům hlášeným u pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi v 6. týdnu.

V 6. týdnu přípravek Simponi výrazně zlepšil kvalitu života měřenou podle změny specifického hodnocení onemocnění od výchozího stavu v dotazníku pro pacienty se zánětlivým onemocněním střev (IBDQ). Mezi pacienty, kteří dostávali udržovací léčbu přípravkem Simponi, bylo zlepšení kvality života měřené pomocí IBDQ udržováno do 54. týdne.

Přibližně 63 % pacientů, kteří na začátku prodloužené fáze studie (56. týden) dostávali přípravek Simponi, setrvalo na léčbě do konce studie (poslední podání golimumabu v 212. týdnu).

Imunogenita

V klinických hodnoceních fáze III s RA, PsA a AS byly až do 52. týdne pomocí metody enzymové imunoanalýzy (EIA - Enzyme Immunoassay, ELISA) detekovány protilátky proti golimumabu u 5% pacientů léčených golimumabem (105/2 062) a v testovaných případech se jednalo téměř u všech o protilátku s neutralizující aktivitou *in vitro*. U jednotlivých revmatologických indikací byly zaznamenány obdobné frekvence. Podíl pacientů s protilátkami proti golimumabu byl nižší ve skupině, které byl souběžně podáván MTX, ve srovnání s pacienty, kterým byl podáván golimumab bez MTX (přibližně 3 % [41/1 235] versus 8 % [64/827]).

U pacientů s nr-AxSpA byly pomocí metody EIA do 52. týdne protilátky proti golimumabu detekovány u 7% (14/193) pacientů léčených golimumabem.

V klinických hodnoceních fáze II a III s UC byly až do 54. týdne pomocí metody EIA detekovány protilátky proti golimumabu u 3% pacientů léčených golimumabem (26/946). Šedesát osm procent (21/31) pacientů pozitivních na protilátku mělo protilátku s neutralizující aktivitou *in vitro*. Podíl pacientů s protilátkami proti golimumabu byl nižší ve skupině, které byly souběžně podávány imunomodulátory (azathioprin, 6-merkaptopurin a MTX), ve srovnání s pacienty, kterým byl podáván golimumab bez imunomodulátorů (1 % [4/308] versus 3 % [22/638]). U pacientů, kteří pokračovali v prodloužené fázi studie a kteří v 228. týdnu měli vyhodnotitelné vzorky, byly protilátky proti golimumabu detekovány u 4 % (23/604) pacientů léčených golimumabem. Osmdesát dvě procenta (18/22) pacientů pozitivních na protilátku měla *in vitro* neutralizující protilátky.

Přítomnost protilátek proti golimumabu může zvyšovat riziko infekcí v místě vpichu injekce (viz bod 4.8). Malý počet pacientů pozitivních na protilátku proti golimumabu neumožňuje učinit definitivní

závěry ohledně vztahu mezi protilátkami proti golimumabu a klinickými parametry účinnosti nebo bezpečnosti.

Protože analýzy imunogenity jsou specifické pro daný přípravek a daný test, porovnání frekvence výskytu protilátek s příslušnou frekvencí u jiných přípravků není vhodné.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jednorázovém subkutánním podání golimumabu zdravým subjektům nebo pacientům s RA byl medián doby do dosažení maximálních sérových koncentrací (T_{max}) 2 až 6 dní. Po subkutánní injekci 50 mg golimumabu zdravým subjektům byla střední hodnota maximální sérové koncentrace (C_{max}) $3,1 \mu\text{g/ml} \pm$ standardní odchylka $1,4 \mu\text{g/ml}$.

Po jednorázové subkutánní injekci golimumabu 100 mg bylo dosaženo podobné absorpce z horní části paže, břicha i stehna, se střední absolutní biologickou dostupností 51 %. Vzhledem k tomu, že golimumab po subkutánní aplikaci měl farmakokinetické vlastnosti přibližně úměrné dávce, očekává se, že absolutní biologická dostupnost dávky 50 mg nebo 200 mg golimumabu bude podobná.

Distribuce

Po podání jednorázové intravenózní dávky byl střední distribuční objem $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Eliminace

Systémová clearance golimumabu byla odhadnuta v rozmezí $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/den/kg}$. Hodnota terminálního poločasu byla stanovena zhruba 12 ± 3 dní u zdravých subjektů a obdobné hodnoty byly pozorovány u pacientů s RA, PsA, AS nebo UC.

Když se 50 mg golimumabu podávalo subkutánně pacientům s RA, PsA nebo AS každé 4 týdny, sérové koncentrace dosahovaly ustáleného stavu do 12. týdne. Při souběžném podávání MTX s 50 mg golimumabu subkutánně každé 4 týdny u pacientů s aktivní RA navzdory léčbě MTX byla střední hodnota minimální sérové koncentrace v ustáleném stavu přibližně $0,6 \mu\text{g/ml} \pm$ standardní odchylka $0,4 \mu\text{g/ml}$, u pacientů s aktivní PsA to bylo asi $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ a u pacientů s AS $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$. Po subkutánním podávání 50 mg golimumabu každé 4 týdny byly střední hodnoty ustálených sérových koncentrací golimumabu u pacientů s nr-AxSpA podobné středním hodnotám pozorovaným u pacientů s AS.

U pacientů s RA, PsA nebo AS, kterým nebyl souběžně podáván MTX, byly oproti těm, kterým byl podáván golimumab s MTX, nalezeny přibližně o 30% nižší minimální koncentrace golimumabu v ustáleném stavu. U omezeného počtu pacientů s RA léčených golimumabem, podávaným subkutánně po dobu 6 měsíců, snížilo souběžné podávání MTX zdánlivou clearance golimumabu o přibližně 36 %. Populační farmakokinetická analýza však naznačila, že souběžné užívání NSAIDs, perorálních kortikosteroidů nebo sulfasalazinu neovlivnilo zdánlivou clearance golimumabu.

Po indukčních dávkách 200 mg golimumabu v 0. týdnu a 100 mg golimumabu v 2. týdnu a následných udržovacích dávkách 50 mg nebo 100 mg golimumabu subkutánně každé 4 týdny u pacientů s UC dosáhly sérové koncentrace golimumabu ustáleného stavu přibližně 14 týdnů po zahájení léčby. Léčba golimumabem podávaným subkutánně každé 4 týdny během udržovacího období vedla ke středním hodnotám minimálních rovnovážných sérových koncentrací přibližně $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ pro dávku 50 mg golimumabu a $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ pro dávku 100 mg golimumabu.

U pacientů s UC léčených 50 mg nebo 100 mg golimumabu podávaného subkutánně každé 4 týdny nemělo souběžné užívání imunomodulátorů zásadní vliv na minimální rovnovážné hladiny golimumabu.

Pacienti, u kterých se vyvinuly protilátky proti golimumabu, měli obecně nízké minimální sérové koncentrace golimumabu v ustáleném stavu (viz bod 5.1).

Linearita

Golimumab u pacientů s RA po podání jednorázové intravenózní dávky v rozmezí 0,1 až 10,0 mg/kg dosáhl farmakokinetiky přibližně úměrné dávce. Po jednorázové s.c. dávce u zdravých subjektů byla také pozorována farmakokinetika přibližně proporční dávce v dávkovém rozmezí 50 mg až 400 mg.

Vliv tělesné hmotnosti na farmakokinetiku

S přibývajícím hmotností byla tendence ke zvyšování zdánlivé clearance golimumabu (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

S golimumabem nebyly provedeny žádné studie mutagenity, studie fertility na zvířatech ani dlouhodobé studie kancerogenity.

Ve studii fertility a obecné reprodukční funkce u myši se při použití analogní protilátky, která selektivně inhibuje funkční aktivitu myšního TNF- α , snižoval počet březích myši. Není známo, zda byl tento nález důsledkem účinku na samce a/nebo samice. Ve studii vývojové toxicity provedené u myši po podání stejné analogní protilátky a u makaka jávského, kterým byl podáván golimumab, nebyly žádné indikace mateřské toxicity, embryotoxicity nebo teratogenního potenciálu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sorbitol (E 420)

Histidin

Monohydrát histidin-hydrochloridu

Polysorbát 80 (E 433)

Voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Předplněné pero uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Simponi lze uchovávat při teplotě do 25 °C po jedno období v délce až 30 dní, pokud tato doba nepřekročí původní datum použitelnosti uvedené na krabičce. Nové datum použitelnosti musí být napsáno na krabičku (až 30 dní od data vyjmutí z chladničky).

Jakmile byl přípravek Simponi uchováván při pokojové teplotě, nesmí být vrácen do chladničky. Pokud přípravek Simponi není použit během 30 dní uchovávání při pokojové teplotě, musí být zlikvidován.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Simponi 100 mg injekční roztok v předplněném peru

Roztok 1 ml v předplněné injekční stříkačce (sklo typu 1), s fixně připevněnou jehlou (nerezová ocel) a krytkou jehly (kaučuk obsahující latex) v předplněném peru. Přípravek Simponi je dostupný v baleních obsahujících 1 předplněné pero a ve vícečetných baleních obsahujících 3 (3 balení po 1) předplněná pera.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Simponi se dodává v předplněném peru k jednorázovému použití nazývaném SmartJect. Každé balení je opatřeno návodem k použití, který podrobně popisuje používání pera. Po vyjmutí předplněného pera z chladničky se musí před podáním přípravku Simponi počkat 30 minut, až dosáhne pokojové teploty. Perem se nesmí třepat.

Roztok je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až světle žlutý a může obsahovat několik malých, průsvitných nebo bílých částic bílkoviny. Tento vzhled není neobvyklý u roztoků obsahujících bílkovinu. Přípravek Simponi se nemá podávat, pokud je barva roztoku změněná, roztok je zakalený nebo pokud obsahuje viditelné cizí částice.

Úplné pokyny k přípravě a podávání přípravku Simponi v předplněném peru jsou obsaženy v příbalové informaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/09/546/005 1 předplněné pero
EU/1/09/546/006 3 předplněná pera

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. října 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 19. června 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

01/2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.