ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Simponi 45 mg/0,45 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden wstrzykiwacz zawiera 45 mg golimumabu* w 0,45 ml roztworu. 1 ml roztworu zawiera 100 mg golimumabu.

Każdy wstrzykiwacz może podać od 0,1 ml do 0,45 ml roztworu (co odpowiada dawce golimumabu wynoszącej od 10 mg do 45 mg) z dokładnością do 0,05 ml.

* Ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1κ, wytwarzane przez mysią linię komórkową hybridoma z użyciem technologii rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każdy wstrzykiwacz zawiera 18,5 mg sorbitolu (E420) na dawkę 45 mg.
Każdy wstrzykiwacz zawiera 0,068 mg polisorbatu 80 (E433) na dawkę 45 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (VarioJect)

Roztwór jest klarowny do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (ang. pJIA, *Polyarticular juvenile idiopathic arthritis*)
Produkt leczniczy Simponi w skojarzeniu z metotreksatem (ang. MTX, methotrexate) jest wskazany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci w wieku 2 lat i starszych, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży (ang. pUC*, Paediatric ulcerative colitis)*
Produkt Simponi jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 2 lata i o masie ciała co najmniej 15 kg, które wykazują niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub które nie tolerują takich terapii lub mają przeciwwskazania medyczne do ich stosowania.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Simponi powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu chorób, w których wskazany jest produkt leczniczy Simponi. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Simponi powinni otrzymać Kartę Pacjenta, która jest dołączona do opakowania.

Dawkowanie

Wstrzykiwacz zawierający dawkę 45 mg/0,45 ml jest przeznaczony dla dzieci i młodzieży. Każdy wstrzykiwacz przeznaczony jest do jednorazowego użycia u jednego pacjenta i powinien być wyrzucony niezwłocznie po użyciu.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów u dzieci o masie ciała mniejszej niż 40 kg
Zalecana dawka produktu leczniczego Simponi dla dzieci o masie ciała mniejszej niż 40 kg, z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów to 30 mg/m^2 pola powierzchni ciała, maksymalnie do 40 mg w pojedynczej dawce podawanej raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca. W tabeli 1 przedstawiono zaleconą objętość wstrzyknięcia, którą należy wybrać na podstawie wzrostu i masy ciała pacjenta.

Tabela 1
Dawka produktu leczniczego Simponi w mililitrach (ml) w zależności od wzrostu i masy ciała pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

		Całkowita masa ciała (kg)						
		10-12	13-17	18-22	23-27	28-32	33-37	38-39
		Dawka (ml)						
Wzrost (cm)	od 70 do < 75	0,15	0,15	0,2				
	od 75 do < 85	0,15	0,15	0,2	0,2			
	od 85 do < 95	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	
	od 95 do < 105	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3
	od 105 do < 115	0,15	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,3
	od 115 do < 125	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,35
	od 125 do < 135		0,2	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	od 135 do < 145		0,25	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	od 145 do < 155			0,25	0,3	0,35	0,35	0,4
	od 155 do < 165			0,3	0,3	0,35	0,35	0,4
	od 165 do < 175				0,35	0,35	0,4	0,4
	od 175 do < 180					0,35	0,4	0,4

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów u dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg
Dla dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg, dostępny jest wstrzykiwacz lub ampułko-strzykawka w dawce 50 mg. Schemat dawkowania produktu w dawce 50 mg, patrz punkt 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego Simponi 50 mg we wstrzykiwaczu lub ampułko-strzykawce.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną zwykle uzyskuje się w ciągu 12 do14 tygodni leczenia (po podaniu 3-4 dawek). U dzieci, u których w tym okresie nie stwierdza się żadnych korzyści terapeutycznych, należy ponownie rozważyć zasadność kontynuacji leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci (pUC) w wieku co najmniej 2 lata i o masie ciała co najmniej 15 kg
Zalecana dawka produktu Simponi dla pacjentów w wieku od 2 do 17 lat z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego zależy od masy ciała.

W przypadku pacjentów o masie ciała co najmniej 15 kg i poniżej 40 kg, u których nastąpiła remisja w 54. tygodniu lub później, lekarz może rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do 25 mg co 4 tygodnie. Do podania tej dawki dostępny jest wstrzykiwacz o mocy 45 mg. Zalecana objętość wstrzyknięcia dla uzyskania tej dawki wynosi 0,25 ml.

Do leczenia indukcyjnego i podtrzymującego dostępne są ampułko-strzykawki zawierające 50 mg lub 100 mg produktu. Informacje dotyczące dawkowania w schemacie 50 mg lub 100 mg znajdują się w punkcie 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego Simponi 50 mg lub 100 mg, ampułko-strzykawki.

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

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

Szczególne grupy pacjentów
Niewydolność nerek i wątroby
Nie badano stosowania produktu leczniczego Simponi w tych populacjach pacjentów. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież
Stosowanie produktu leczniczego Simponi u dzieci w wieku poniżej 2 lat nie jest właściwe w wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów lub we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.

Sposób podawania
Produkt leczniczy Simponi należy podawać podskórnie. Pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt po odpowiednim przeszkoleniu dotyczącym techniki podskórnego wstrzykiwania jeżeli lekarz zadecyduje, że jest to właściwe i będzie to powiązane z obserwacją medyczną. Pacjenci powinni zostać pouczeni, że należy wstrzykiwać przepisaną ilość produktu leczniczego Simponi zgodnie z obszerną instrukcją użycia, która jest dołączona do opakowania. Każdy wstrzykiwacz jest przeznaczony do jednorazowego użycia u jednego pacjenta i należy go wyrzucić natychmiast po użyciu.

Instrukcje podawania leku, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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

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

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

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

Przed rozpoczęciem leczenia golimumabem, każdy pacjent musi być zbadany w kierunku występowania czynnej i utajonej gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący przebycia gruźlicy lub ewentualnych kontaktów z osobami chorymi na gruźlicę i wcześniejszego i (lub) aktualnego leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe, np. próbę tuberkulinową lub badania krwi oraz badanie radiologiczne (zdjęcie) klatki piersiowej (można zastosować lokalne zalecenia). Zaleca się, aby przeprowadzenie tych badań odnotować w Karcie Pacjenta. Należy pamiętać, że może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z zaburzoną odpornością.

W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia golimumabem (patrz punkt 4.3).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Chłoniaki i białaczki
W badaniach klinicznych wszystkich czynników hamujących aktywność TNF, włączając golimumab, które były kontrolowane, stwierdzono większą ilość przypadków chłoniaków u pacjentów otrzymujących leczenie hamujące aktywność TNF niż u pacjentów grup kontrolnych. W czasie badań klinicznych fazy 2.b i 3. dotyczących stosowania produktu leczniczego Simponi w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) (ang. RA, *rheumatoid arthritis*), łuszczycowym zapaleniu stawów (ŁZS) (ang. PsA, *psoriatic arthritis)* i zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK) (ang. AS, *ankylosing spondyloarthritis*), częstość występowania chłoniaków u pacjentów leczonych golimumabem była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej. U pacjentów leczonych golimumabem zgłaszano przypadki białaczki. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z wieloletnią wysoką aktywnością zapalną choroby stwierdza się podwyższone wyjściowe ryzyko zachorowania na chłoniaka lub białaczkę, co dodatkowo utrudnia ocenę ryzyka.

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

Nowotwory złośliwe inne niż chłoniak
W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy 2.b i 3. dotyczących stosowania produktu leczniczego Simponi w RZS, ŁZS, ZZSK oraz wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (WZJG) (ang. UC, *ulcerative colitis*), częstość występowania nowotworów złośliwych, które nie były chłoniakami (wyłączając raka skóry niebędącego czerniakiem) była podobna w grupie otrzymującej golimumab i grupie kontrolnej.

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

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

W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu - innego antagonisty TNF, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem niż u pacjentów grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP jak również u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Nowotwory skóry
U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym golimumab, zgłaszano przypadki występowania czerniaka oraz raka z komórek Merkla (patrz punkt 4.8). Zaleca się przeprowadzanie

okresowych badań skóry, zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdza się czynniki ryzyka rozwoju raka skóry.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zamiana jednego biologicznego przeciwreumatycznego produktu leczniczego modyfikującego przebieg choroby (ang. DMARDs, *disease-modifying antirheumatic drugs*) na inny produkt leczniczy biologiczny z grupy DMARDs
Podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny, biologiczny produkt leczniczy należy zachować ostrożność, a pacjentów należy nadal monitorować, gdyż nakładanie się na siebie działań biologicznych może spowodować dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zakażenie.

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

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

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

Nadwrażliwość na lateks
Osłonka igły wstrzykiwacza jest wyprodukowana z suchej gumy naturalnej zawierającej lateks, i może wywołać reakcje nadwrażliwości, u osób z nadwrażliwością na lateks.

Szczególne grupy pacjentów

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

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

Dzieci i młodzież
Szczepienia
Jeśli to możliwe, zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia golimumabem, dzieci i młodzież miały wykonane wszystkie szczepienia zalecane w aktualnie obowiązujących wytycznych dotyczących szczepień ochronnych (patrz powyżej Szczepienia/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym).

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

Polisorbat 80
Produkt leczniczy Simponi zawiera 0,068 mg polisorbatu 80 (E433) w każdym wstrzykiwaczu. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne (patrz punkt 2).

Możliwość błędnego podania produktu leczniczego
Ważne jest aby podać właściwą dawkę określoną w zaleceniach dotyczących dawkowania (patrz punkt 4.2). Należy uważać, aby pacjenci nie otrzymali za małej lub zbyt wysokiej dawki.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

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

Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym
Nie należy stosować szczepionek zawierających żywe drobnoustroje jednocześnie z golimumabem (patrz punkty 4.4 i 4.6).

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

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

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

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

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
W kontrolowanej fazie głównych badań dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym było zakażenie górnych dróg oddechowych. Wystąpiło ono u 12,6% pacjentów leczonych golimumabem i u 11,0% pacjentów z grupy kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania golimumabu należą ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zapalenie płuc, gruźlica, inwazyjne zakażenia grzybicze i zakażenia oportunistyczne), choroby demielinizacyjne, wznowa HBV, zastoinowa niewydolność serca, choroby autoimmunologiczne (zespół toczniopodobny), reakcje hematologiczne, ciężka ogólnoustrojowa

nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna), zapalenie naczyń, chłoniak i białaczka (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i zgłaszane w okresie po wprowadzeniu golimumabu do obrotu na całym świecie zebrano w Tabeli 2. Działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów uporządkowano według następujących kategorii częstości występowania: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2
Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
	Często:	Gorączka, astenia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia (taka jak rumień w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka, stwardnienie, ból, siniaczenie, świąd, podrażnienie i parestezja), uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej
	Rzadko:	Utrudnione gojenie
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
	Często:	Złamania kości

* Stwierdzane w przypadku innych antagonistów TNF.

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

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

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

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

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

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

W badaniach kontrolowanych placebo, częstość występowania (95% przedział ufności) wszystkich nowotworów złośliwych na 100 pacjento-lat obserwacji po zakończeniu leczenia wynosiła 3,19 (1,38; 6,28) w grupie pacjentów leczonych golimumabem. W badaniu tym częstość występowania (95% przedział ufności) na 100 pacjento-lat obserwacji po leczeniu u pacjentów leczonych wcześniej golimumabem wynosiła 0,40 (0,01; 2,20) w przypadku chłoniaka, 0,79 (0,10; 2,86) w przypadku raka skóry niebędącego czerniakiem, oraz 1,99 (0,64; 4,63) w przypadku innych nowotworów złośliwych. W grupie placebo częstość występowania (95% przedział ufności) tych nowotworów złośliwych na 100 pacjento-lat obserwacji po leczeniu wynosiła 0,00 (0,00; 2,94). Znaczenie tych danych nie jest znane.

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

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

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

W głównych badaniach dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, u jednego z pacjentów w badaniu dotyczącym reumatoidalnego zapalenia stawów z wcześniejszymi zaburzeniami wątroby oraz stosującego produkty lecznicze zaburzające czynność wątroby, w trakcie leczenia golimumabem wystąpiło niezakaźne zapalenie wątroby z żółtaczką

prowadzące do zgonu. Udziału golimumabu jako czynnika sprawczego lub nasilającego nie można wykluczyć.

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

W kontrolowanych badaniach fazy 2.b i (lub) 3. w reumatoidalnym zapaleniu stawów, łuszczycowym zapaleniu stawów, zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, ciężkiej, utrzymującej się astmie oraz w badaniach fazy 2./3. dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u pacjentów leczonych golimumabem nie występowały reakcje anafilaktyczne.

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

Dzieci i młodzież
Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
Bezpieczeństwo golimumabu oceniono w badaniu fazy 3. z udziałem 173 pacjentów chorych na pJIA w wieku od 2 do 17 lat. Przeciętny okres obserwacji wynosił około 2 lata. W tym badaniu rodzaj i częstość występowania zgłaszanych zdarzeń niepożądanych były zasadniczo podobne do obserwowanych w badaniach dotyczących RZS z udziałem osób dorosłych.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Bezpieczeństwo stosowania golimumabu badano w badaniu fazy 3. z udziałem 69 pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W badaniu tym zaobserwowane działania niepożądane były zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa golimumabu u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

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

Skuteczność kliniczna

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Simponi oceniono w randomizowanym badaniu (GO-KIDS) dotyczącym odstawiania produktu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną placebo w grupie 173 dzieci (w wieku od 2 do 17 lat) z aktywną postacią pJIA z zajęciem co najmniej 5 stawów oraz niedostateczną odpowiedzią na stosowanie metotreksatu. Do badania włączono dzieci z JIA o przebiegu z zajęciem wielu stawów (z obecnością czynnika reumatoidalnego lub bez obecności czynnika reumatoidalnego, rozszerzające się zapalenie kilku stawów, młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów lub układowe JIA bez aktualnie występujących objawów ogólnoustrojowych). Mediana liczby zajętych stawów na początku badania wynosiła 12, a mediana CRP – 0,17 mg/dl.

Pierwszą część badania stanowiła 16-tygodniowa faza otwarta, podczas której 173 włączonych do badania dzieci otrzymywało produkt Simponi w dawce 30 mg/m^2 (maksymalnie 50 mg) podskórnie co 4 tygodnie oraz metotreksat. 154 dzieci, które w tygodniu 16. uzyskały odpowiedź ACR Ped 30 (ang. ACR, *American College of Rheumatology*) włączono do fazy drugiej badania. Była to randomizowana faza odstawiania produktu, podczas której dzieciom podawano co 4 tygodnie produkt Simponi w dawce 30 mg/m^2 (maksymalnie 50 mg) w skojarzeniu z metotreksatem albo placebo w skojarzeniu z metotreksatem. W przypadku zaostrzenia choroby dzieciom podawano produkt Simponi w dawce 30 mg/m^2 (maksymalnie 50 mg) w skojarzeniu z metotreksatem. W tygodniu 48. dzieci wkraczały do długoterminowej fazy kontynuacyjnej.

W tym badaniu dzieci uzyskały odpowiedzi ACR Ped 30, 50, 70 i 90 od 4 tygodnia.

W tygodniu 16. 87% dzieci uzyskało odpowiedź na leczenie ACR Ped 30, a 79%, 66% i 36% dzieci odpowiednio odpowiedzi ACR Ped 50, ACR Ped 70 i ACR Ped 90. W tygodniu 16. u 34% dzieci stwierdzono chorobę nieaktywną zdefiniowaną jako obecność wszystkich z wymienionych: brak stawów zajętych aktywnym stanem zapalnym, brak gorączki, wysypki, zapalenia błon surowiczych, powiększenia śledziony, powiększenia wątroby lub uogólnionej limfadenopatii wywołanej przez JIA, brak aktywnego zapalenia błony naczyniowej oka, prawidłowa wartość OB (< 20 mm/h) lub CRP (< 1,0 mg/dl), wynik ogólnej oceny aktywności choroby przez lekarza (≤ 5 mm w skali VAS), czas trwania sztywności porannej < 15 minut.

W tygodniu 16. wszystkie składowe odpowiedzi na leczenie według skali ACR Ped uległy istotnej klinicznie poprawie w porównaniu z punktem wyjściowym (patrz tabela 3).

Tabela 3
Poprawa w porównaniu z punktem wyjściowym w zakresie składowych ACR Ped w tygodniu 16[a]

	Mediana odsetka poprawy
	Simponi 30 mg/m^2 n[b] = 173
Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (skala VAS[c] 0-10 cm)	88%
Ogólna ocena dobrego samopoczucia przez pacjenta/rodzica (skala VAS 0-10 cm)	67%
Liczba stawów zajętych aktywnym procesem zapalnym	92%
Liczba stawów z ograniczoną ruchomością	80%
Funkcjonowanie fizyczne według kwestionariusza CHAQ[d]	50%
OB (mm/h)[e]	33%

[a] punkt wyjściowy = tydzień 0
[b] „n" – liczba włączonych pacjentów
[c] VAS: wizualna skala analogowa (ang. Visual Analogue Scale)
[d] CHAQ: kwestionariusz oceny stanu zdrowia dzieci (ang. Child Health Assessment Questionaire)
[e] OB (mm/h): wskaźnik opadania erytrocytów (milimetry/godzinę)

Pierwszorzędowy punkt końcowy, odsetek dzieci uzyskujących odpowiedź na leczenie ACR Ped 30 w tygodniu 16., bez zaostrzenia w przebiegu choroby w okresie pomiędzy tygodniem 16. a tygodniem 48. nie został osiągnięty. Większość dzieci nie miało zaostrzenia w okresie pomiędzy tygodniem 16. a tygodniem 48. (odpowiednio 59% w grupie otrzymującej produkt Simponi w skojarzeniu z metotreksatem i 53% w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z metotreksatem; p = 0,41).

Wcześniej zaplanowane analizy w podgrupach dotyczące pierwszorzędowego punktu końcowego w odniesieniu do wyjściowego CRP (≥ 1 mg/dl w porównaniu z < 1 mg/dl) wykazały większą częstość występowania zaostrzenia objawów choroby u pacjentów przyjmujących placebo w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi produkt Simponi w skojarzeniu z metotreksatem wśród pacjentów z wyjściowym CRP ≥ 1 mg/dl (87% w porównaniu z 40%; p = 0,0068).

W tygodniu 48. 53% i 55% dzieci, odpowiednio z grupy leczonej produktem Simponi w skojarzeniu z metotreksatem i grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z metotreksatem uzyskało odpowiedź ACR Ped 30, a u 40% i 28% dzieci, odpowiednio z grupy leczonej produktem Simponi w skojarzeniu z metotreksatem i grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z metotreksatem stwierdzono chorobę nieaktywną.

Reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych
Skuteczność produktu Simponi potwierdzono w trzech wieloośrodkowych, randomizowanych, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo badaniach u ponad 1500 pacjentów w wieku ≥ 18 lat z umiarkowanym do ciężkiego czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów rozpoznanym na podstawie kryteriów American College of Rheumatology (ACR) przynajmniej na 3 miesiące przed

rozpoczęciem badań przesiewowych. U pacjentów stwierdzano obrzęk przynajmniej w czterech stawach oraz bolesność w przynajmniej czterech stawach. Produkt Simponi lub placebo były podawane podskórnie co cztery tygodnie.

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

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

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

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

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

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

W badaniu GO-FORWARD wśród 89 zrandomizowanych pacjentów otrzymujących Simponi 50 mg + MTX, w 104. tygodniu 48 pacjentów było nadal leczonych. Wśród nich u 40, 33 i 24 pacjentów wystąpiła w 104 tygodniu odpowiedź na leczenie odpowiednio ACR 20/50/70. Wśród pacjentów,

którzy pozostali w badaniu i byli leczeni produktem Simponi, obserwowano podobne wskaźniki odpowiedzi ACR 20/50/70 od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

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

Tabela 4
Najważniejsze wyniki skuteczności z kontrolowanych części badań GO-FORWARD, GO-AFTER i GO-BEFORE

	Badanie GO-FORWARD Aktywne RZS mimo leczenia metotreksatem		Badanie GO-AFTER Aktywne RZS, wcześniej leczone jednym lub wieloma antagonistami TNF		Badanie GO-BEFORE Czynne reumatoidalne zapalenie stawów, brak wcześniejszego leczenia MTX	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n[a]	133	89	150	147	160	159
Pacjenci odpowiadający na leczenie, % pacjentów						
ACR 20						
Tydzień 14	**33%**	**55%***	**18%**	**35%***	NA	NA
Tydzień 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Tydzień 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Tydzień 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Tydzień 24	14%	37%*	4%	16%*	**29%**	**40%**
Tydzień 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Tydzień 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Tydzień 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Tydzień 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

[a] n liczba zrandomizowanych pacjentów, faktyczna liczba pacjentów ważna dla każdego punktu końcowego może być różna dla różnych punktów czasowych
* $p \leq 0,001$
NA: Nie dotyczy

W badaniu GO-BEFORE analiza pierwotna pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego reumatoidalnym zapaleniem stawów (ACR50, połączone grupy otrzymujące Simponi 50 i 100 mg + MTX względem monoterapii MTX) w 24. tygodniu nie była statystycznie znamienna (p = 0,053). W 52. tygodniu w populacji całkowitej odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR w grupie przyjmującej Simponi 50 mg + MTX był na ogół wyższy, lecz nie znamiennie różny w porównaniu do grupy przyjmującej MTX w monoterapii (patrz tabela 4). Dodatkowe analizy przeprowadzono w podgrupach reprezentatywnych dla wskazanej docelowej populacji pacjentów z ciężkim czynnym i progresywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. We wskazanej populacji docelowej wykazano lepsze rezultaty leczenia produktem Simponi 50 mg + MTX względem MTX w monoterapii w porównaniu do populacji całkowitej.

W badaniach GO-FORWARD i GO-AFTER odpowiedzi znaczące klinicznie i istotne statystycznie w skali aktywności choroby (DAS)28 stwierdzono w każdym określonym wcześniej punkcie czasowym – w 14. i 24. tygodniu ($p \leq 0,001$). Wśród zrandomizowanych pacjentów, otrzymujących produkt Simponi od początku badania, odpowiedź w skali DAS28 utrzymywała się do 104. tygodnia.

Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni produktem Simponi, odpowiedzi w skali DAS28 były podobne od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

W badaniu GO-BEFORE zmierzono dużą odpowiedź kliniczną zdefiniowaną jako utrzymywanie się odpowiedzi ACR 70 przez 6 miesięcy. W 52. tygodniu dużą odpowiedź kliniczną uzyskało 15% pacjentów z grupy przyjmującej Simponi 50 mg + MTX w porównaniu z 7% pacjentów z grupy placebo + MTX (p = 0,018). Spośród 159 pacjentów przydzielonych do grupy przyjmującej Simponi 50 mg + MTX, w 104. tygodniu 96 pacjentów było wciąż leczonych. Spośród tych pacjentów, odpowiednio 85, 66 i 53 pacjentów uzyskało ACR 20/50/70 w 104. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni produktem Simponi, obserwowano podobne wskaźniki odpowiedzi ACR 20/50/70 od 104. tygodnia do 256. tygodnia.

Odpowiedź radiologiczna
W badaniu GO-BEFORE oceniono uszkodzenia strukturalne na podstawie zmiany wyniku vdH-S w stosunku do stanu przed leczeniem. Jest to złożony wskaźnik zniszczeń strukturalnych, który radiologicznie ocenia liczbę i wielkość nadżerek w stawach oraz zwężenie szpary stawowej w dłoniach/nadgarstkach i stopach. Najważniejsze wyniki dla Simponi w dawce 50 mg w 52. tygodniu są przedstawione w tabeli 5.

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

Tabela 5
Średnie zmiany radiologiczne (SD) w całkowitym wyniku vdH-S w 52. tygodniu w stosunku do stanu przed leczeniem w całej populacji badania GO-BEFORE

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

[a] n liczba zrandomizowanych pacjentów
* p = 0,015
** p = 0,044

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

W badaniu GO-FORWARD wykazano klinicznie znamienną i statystycznie istotną poprawę w jakości życia związanej ze zdrowiem wyrażoną w punktacji składowej fizycznej kwestionariusza SF-36 u pacjentów leczonych produktem Simponi względem grupy kontrolnej w 24. tygodniu. Wśród zrandomizowanych pacjentów otrzymujących produkt Simponi od początku badania, poprawa w punktacji składowej fizycznej SF-36 utrzymywała się w 104. tygodniu. Wśród pacjentów, którzy pozostali w badaniu i byli leczeni produktem Simponi, poprawa w punktacji składowej fizycznej kwestionariusza SF-36 była podobna od 104. tygodnia do 256. tygodnia. W badaniach GO-FORWARD i GO-AFTER, zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w przypadku zmęczenia, wyrażoną w skali zmęczenia oceny czynnościowej choroby przewlekłej (FACIT-F).

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

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

Objawy przedmiotowe i podmiotowe
Najważniejsze wyniki dla dawki 50 mg po 14. i 24. tygodniu zebrano w tabeli 6 i opisano poniżej.

Tabela 6
Najważniejsze wyniki skuteczności w badaniu GO-REVEAL

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

Tydzień 24	1%	56%

* p < 0,05 dla wszystkich porównań;

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

[b] *Wskaźnik nasilenia Zmian Łuszczycowych*

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

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

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

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

Odpowiedź radiologiczna

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

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

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Simponi oceniono w wieloośrodkowym, otwartym badaniu fazy 3. (PURSUIT 2), w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 2 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, definiowaną jako wynik w skali Mayo od 6 do 12 punktów w momencie rozpoczęcia badania oraz wynik endoskopowy ≥ 2 punktów. Dzieci, które wcześniej były leczone lekami anty-TNF-α, nie kwalifikowały się do udziału w badaniu.

Większość z 69 uczestników (97,1%) otrzymywała leki związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (kortykosteroidy, immunomodulatory i (lub) 5-ASA); 52,2% uczestników otrzymywało kortykosteroidy, a 88,4% otrzymywało doustnie 5-ASA. Średni wiek uczestników wynosił 13,4 lat (zakres od 4 do 17 lat). 53,6% (37) uczestników stanowiły dziewczęta. Średnia masa ciała wynosiła 52,4 kg (zakres od 16 do 107 kg). Charakterystyka choroby w momencie rozpoczęcia badania dla całej populacji otrzymującej golimumab była reprezentatywna dla populacji dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

W fazie indukcji (od tygodnia 0 do tygodnia 6) dzieci otrzymywały golimumab podskórnie w dawkach dostosowanych do masy ciała w tygodniach 0. i 2. Dzieci o masie ciała ≥ 45 kg otrzymywały stałe dawki indukcyjne wynoszące 200 mg podskórnie w tygodniu 0. i 100 mg w tygodniu 2. Dzieci o masie ciała < 45 kg otrzymywały dawki indukcyjne dostosowane do powierzchni ciała wynoszące 120 mg/m^2 podskórnie (maksymalnie 200 mg) w tygodniu 0. i 60 mg/m^2 podskórnie (maksymalnie 100 mg) w tygodniu 2. W tygodniu 6. oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia u dzieci.

W fazie leczenia podtrzymującego (od 6. do 54. tygodnia) dzieci, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna na golimumab (spadek pełnego wyniku Mayo o ≥ 30% i ≥ 3 punkty w stosunku do wartości wyjściowej wraz ze spadkiem w stosunku do wartości wyjściowej w podskali krwawienia z odbytu o ≥ 1 lub podskali krwawienia z odbytu wynoszącej 0 lub 1 przy użyciu lokalnego odczytu dla podskali endoskopowej) nadal otrzymywały podskórnie golimumab w dawce 100 mg (dzieci o masie ciała ≥ 45 kg) lub 60 mg/m^2 (dzieci o masie ciała < 45 kg) co 4 tygodnie do 50. tygodnia. W przypadku dzieci bez odpowiedzi klinicznej w 6. tygodniu można było podać dodatkowe dawki w 6. i 10. tygodniu, a następnie w 14. tygodniu przeprowadzić ocenę odpowiedzi w celu ustalenia, czy dzieci będą kontynuowały leczenie golimumabem co 4 tygodnie do 50. tygodnia. Spośród 41 dzieci, które rozpoczęły fazę podtrzymującą, 39 dzieci pozostało w badaniu w 54. tygodniu (uzyskało pełną ocenę skuteczności według skali Mayo).

Pierwszorzędowy punkt końcowy remisji klinicznej mierzony za pomocą skali Mayo zdefiniowano jako wynik ≤ 2 punkty w skali Mayo, przy czym żadna z poszczególnych podskal nie mogła przekraczać 1 punktu (na podstawie podskali endoskopowej skali Mayo przyznanej przez lokalnego endoskopistę). Ogółem 22 (31,9%) dzieci wykazało remisję kliniczną w 6. tygodniu. W 54. tygodniu 31,7% pacjentów, u których w 6. tygodniu wystąpiła odpowiedź kliniczna, pozostawało w remisji klinicznej.

Tabela 7
Kluczowe wyniki skuteczności z badań PURSUIT 2 – Indukcja i PURSUIT 2 – Leczenie podtrzymujące

PURSUIT 2 - Indukcja	
Pierwszorzędowy punkt końcowy	**Simponi N=69**
Osoby w remisji klinicznej według oceny w skali Mayo w 6. tygodniu[a]	22 (31,9%)
Główne drugorzędowe punkty końcowe	
Osoby wykazujące odpowiedź kliniczną w tygodniu 6.[b]	39 (56,5%)
Osoby z endoskopowym wygojeniem w tygodniu 6.[c]	28 (40,6%)
PURSUIT 2 – Leczenie podtrzymujące	
Główne drugorzędowe punkty końcowe	**Simponi N=41**
Osoby w remisji klinicznej w 54. tygodniu według oceny w skali Mayo[a,e]	13 (31,7%)
Osoby z endoskopowym wygojeniem w tygodniu 54.[c]	15 (36,6%)
Osoby w remisji klinicznej w 54. tygodniu według oceny w skali Mayo, wśród uczestników, którzy są w remisji klinicznej w tygodniu. 6.[a,d,e]	12 (54,5%)

N = liczba pacjentów

[a] Remisja kliniczna jest definiowana jako wynik w skali Mayo ≤ 2 punkty, przy czym żaden z poszczególnych wyników cząstkowych nie może przekraczać 1 punktu.

[b] Odpowiedź kliniczna jest definiowana jako spadek wyniku w skali Mayo o ≥30% i ≥3 punkty w stosunku do wartości wyjściowej, wraz ze spadkiem wyniku w podskali krwawienia z odbytu o ≥1 punkt w stosunku do wartości wyjściowej lub wynikiem w podskali krwawienia z odbytu wynoszącym 0 lub 1.

[c] Wyleczenie endoskopowe definiuje się jako wynik endoskopii wynoszący 0 lub 1 na podstawie endoskopii lokalnej.

[d] Mianownikiem są pacjenci, u których w 6. tygodniu nastąpiła remisja kliniczna.

[e] Osoby, u których brakowało wyników endoskopii w 54. tygodniu, uznano za niebędące w remisji klinicznej.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych
Skuteczność produktu Simponi oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, przeprowadzonych wśród dorosłych pacjentów.

W badaniu indukcyjnym (PURSUIT-Induction) oceniano pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (wynik w skali Mayo od 6 do 12; wynik cząstkowy w endoskopii ≥ 2), którzy uzyskali niewystarczającą odpowiedź na leczenie standardowe lub którzy nie tolerowali leczenia, albo byli zależni od kortykosteroidów. W części badania potwierdzającej dawki, 761 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grup otrzymujących 400 mg produktu Simponi podskórnie w tygodniu 0. i 200 mg w tygodniu 2., 200 mg produktu Simponi podskórnie w tygodniu 0. i 100 mg w tygodniu 2. lub placebo podskórnie w tygodniach 0. i 2. Dopuszczalne było jednocześne stosowanie stabilnych dawek doustnych aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących. W badaniu tym oceniano skuteczność produktu Simponi do 6. tygodnia.

Wyniki badania dotyczącego leczenia podtrzymującego (PURSUIT-Maintenance) oparto na ocenie 456 pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną po wcześniejszym leczeniu indukcyjnym produktem Simponi. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących produkt Simponi w dawce 50 mg, produkt Simponi w dawce 100 mg lub placebo podawane podskórnie co 4 tygodnie. Dopuszczalne było jednoczesne stosowanie stabilnych dawek doustnych aminosalicylanów i (lub) leków immunomodulujących. Na początku badania podtrzymującego dawki kortykosteroidów należało stopniowo zmniejszać. W badaniu tym oceniano skuteczność produktu Simponi do 54. tygodnia. Pacjenci, którzy ukończyli badanie podtrzymujące do 54. tygodnia, kontynuowali leczenie w ramach przedłużenia badania, a skuteczność oceniano do 216. tygodnia. Ocena skuteczności w przedłużonej fazie badania była oparta na zmianie stosowania kortykosteroidów, całkowitej ocenie aktywności choroby wg lekarza (ang. PGA, *Physician's Global Assessment*) i poprawie jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza oceny choroby zapalnej jelit (ang. IBDQ, *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*).

Tabela 8
Kluczowe wyniki skuteczności z badań PURSUIT – Indukcja i PURSUIT – Leczenie podtrzymujące

PURSUIT- Indukcja		
	Placebo N = 251	**Simponi 200/100 mg** N = 253
Odsetek pacjentów		
Pacjenci wykazujący odpowiedź kliniczną w tygodniu 6.[a]	30%	51%**
Pacjenci wykazujący remisję kliniczną w tygodniu 6.[b]	6%	18%**
Pacjenci z wygojeniem błony śluzowej w tygodniu 6.[c]	29%	42%*

PURSUIT- Leczenie podtrzymujące			
	Placebo[d] N = 154	**Simponi 50 mg** N = 151	**Simponi 100 mg** N = 151
Odsetek pacjentów			
Utrzymanie odpowiedzi (pacjenci wykazujący odpowiedź kliniczną do 54. tygodnia)[e]	31%	47%*	50%**
Trwała remisja (pacjenci w remisji klinicznej zarówno w 30., jak i 54. tygodniu)[f]	16%	23%[g]	28%*

N = liczba pacjentów

** $p \leq 0,001$

* $p \leq 0,01$

[a] Zdefiniowane jako spadek wyniku w skali Mayo o ≥ 30% i ≥ 3 punkty w stosunku do wartości wyjściowej, któremu towarzyszy spadek wyniku cząstkowego dla krwawienia z odbytu o ≥1 punkt lub wynik cząstkowy dla krwawienia z odbytu wynoszący 0 lub 1.

[b] Zdefiniowane jako wynik w skali Mayo ≤2 punkty, bez indywidualnego wyniku cząstkowego >1

[c] Zdefiniowane jako 0 lub 1 w podskali endoskopowej skali Mayo.

[d] Tylko indukcja produktu Simponi.

[e] Co 4 tygodnie oceniano aktywność wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u pacjentów za pomocą częściowej skali Mayo (utratę odpowiedzi potwierdzano za pomocą endoskopii). Dlatego pacjent, który utrzymał odpowiedź, znajdował się w stanie ciągłej odpowiedzi klinicznej podczas każdej oceny do 54. tygodnia.

[f] Aby osiągnąć trwałą remisję, pacjent musiał pozostawać w stanie remisji zarówno w 30., jak i 54. tygodniu (bez wykazywania utraty odpowiedzi w żadnym momencie do 54. tygodnia).

[g] U pacjentów o masie ciała poniżej 80 kg większy odsetek pacjentów, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą 50 mg, wykazał trwałą remisję kliniczną w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo.

Więcej pacjentów leczonych produktem Simponi wykazało trwałe wyleczenie błony śluzowej (pacjenci z wyleczeniem błony śluzowej zarówno w 30., jak i 54. tygodniu) w grupie otrzymującej dawkę 50 mg (42%, nominalne $p < 0,05$) i grupie otrzymującej dawkę 100 mg (42%, $p < 0,005$) w porównaniu z pacjentami z grupy placebo (27%).

Wśród 54% pacjentów (247/456), którzy na początku badania PURSUIT- leczenie podtrzymujące otrzymywali jednocześnie kortykosteroidy, odsetek pacjentów, którzy utrzymywali odpowiedź kliniczną do 54. tygodnia i nie otrzymywali jednocześnie kortykosteroidów w 54. tygodniu, był większy w grupie otrzymującej dawkę 50 mg (38%, 30/78) i 100 mg (30%, 25/82) w porównaniu z grupą placebo (21%, 18/87). Odsetek pacjentów, którzy odstawili kortykosteroidy do 54. tygodnia, był większy w grupie otrzymującej dawkę 50 mg (41%, 32/78) i grupie otrzymującej dawkę 100 mg (33%, 27/82) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (22%, 19/87). Wśród pacjentów, którzy przystąpili do przedłużenia badania, odsetek osób, które pozostały bez kortykosteroidów, utrzymał się zasadniczo do 216 tygodnia.

Pacjenci, którzy nie osiągnęli odpowiedzi klinicznej w 6. tygodniu badania PURSUIT- indukcja, otrzymywali dawkę 100 mg produktu Simponi co 4 tygodnie w badaniu PURSUIT-leczenie podtrzymujące. W 14. tygodniu 28% tych pacjentów osiągnęło odpowiedź określoną na podstawie częściowego wyniku w skali Mayo (spadek o ≥ 3 punkty w porównaniu z początkiem indukcji). W 54. tygodniu wyniki kliniczne obserwowane u tych pacjentów były podobne do wyników klinicznych zgłaszanych dla pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną w 6. tygodniu.

W 6. tygodniu produkt Simponi znacząco poprawił jakość życia mierzoną zmianą w stosunku do wartości wyjściowej w skali IBDQ (kwestionariusz dotyczący chorób zapalnych jelit). Wśród pacjentów, którzy otrzymywali leczenie podtrzymujące produktem Simponi, poprawa jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza IBDQ utrzymywała się do 54. tygodnia.

Około 63% pacjentów, którzy otrzymywali produkt Simponi na początku przedłużenia badania (56. tydzień), kontynuowało leczenie do końca badania (ostatnie podanie golimumabu w 212. tygodniu).

Immunogenność
W badaniach fazy 3. w reumatoidalnym zapaleniu stawów, łuszczycowym zapaleniu stawów i zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa do 52. tygodnia, u 5% (105/2062) pacjentów leczonych golimumabem, wykryto metodą immunoenzymatyczną (ang. EIA, *enzyme immunoassay*) przeciwciała przeciw golimumabowi, u których sprawdzono, że prawie wszystkie ulegały neutralizacji *in vitro*. Podobne wartości zaobserwowano we wszystkich wskazaniach reumatologicznych. Równoczesne leczenie metotreksatem powodowało, że odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciw golimumabowi był mniejszy niż u pacjentów otrzymujących golimumab bez metotreksatu (odpowiednio około 3% [41/1235] względem 8% [64/827]).

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

W badaniach fazy 2. i 3. dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, w okresie do 54. tygodnia, u 3% (26/946) pacjentów leczonych golimumabem, przeciwciała przeciw golimumabowi wykryto metodą EIA. U 68% (21/31) pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał występowały przeciwciała neutralizujące *in vitro*. Równoczesne leczenie immunomodulatorami (azatiopryną, 6-merkaptopuryną i metotreksatem) powodowało, że odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciw golimumabowi był mniejszy niż u pacjentów otrzymujących golimumab bez immunomodulatorów (odpowiednio 1% (4/308) i 3% (22/638)). Spośród pacjentów, którzy kontynuowali udział w przedłużonej fazie badania i od których uzyskano próbki do badań w 228. tygodniu, przeciwciała przeciw golimumabowi wykryto u 4% (23/604) pacjentów leczonych golimumabem. U 82% (18/22) pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał, wystąpiły przeciwciała neutralizujące *in vitro*.

W badaniu dotyczącym pJIA, do wykrywania przeciwciał przeciwko golimumabowi stosowano test EIA niewrażliwy na produkt. Przewidywano, że w wyniku zastosowania testu EIA niewrażliwego na produkt, z uwagi na większą czułość i lepszą tolerancję produktu częstość wykrywania przeciwciał przeciwko golimumabowi będzie większa w porównaniu z metodą EIA. W badaniu fazy 3. dotyczącym pJIA do 48. tygodnia przeciwciała przeciwko golimumabowi przy użyciu testu EIA niewrażliwego na produkt wykryto u 40% (69/172) dzieci leczonych golimumabem. U większości z nich miano przeciwciał wynosiło poniżej 1:1000. Wpływ na stężenie golimumabu w surowicy obserwowano przy mianach > 1:100, natomiast wpływu na skuteczność nie obserwowano do momentu pojawienia się przeciwciał w mianach > 1:1000, aczkolwiek liczba dzieci z mianami > 1:1000 była niska (n = 8). Wśród dzieci, u których wykryto obecność przeciwciał przeciwko golimumabowi, u 39% (25/65) występowały przeciwciała neutralizujące. Częstsze wykrywanie przeciwciał w wyniku zastosowania testu EIA niewrażliwego na produkt, z uwagi na fakt, że były to głównie przeciwciała w niskich mianach, nie miało widocznego wpływu na stężenia produktu, skuteczność i bezpieczeństwo, a zatem nie stanowi nowego sygnału dotyczącego bezpieczeństwa.

Obecność przeciwciał przeciwko golimumabowi może zwiększać ryzyko odczynów w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.8). Mała liczba pacjentów z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciw golimumabowi ogranicza możliwość wyciągnięcia ostatecznych wniosków co do związku między obecnością przeciwciał przeciw golimumabowi a poziomem klinicznej skuteczności i bezpieczeństwa.

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

W badaniu fazy 3. u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, 22% (15/69) pacjentów leczonych produktem Simponi miało dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko golimumabowi podczas ostatniej wizyty kontrolnej dotyczącej bezpieczeństwa, przeprowadzonej przy użyciu metody EIA tolerującej lek. U większości pacjentów z przeciwciałami miano przeciwciał było niskie. Częstość występowania przeciwciał przeciwko golimumabowi była porównywalna u dzieci i dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Pacjenci

z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy wytworzyli przeciwciała przeciwko golimumabowi, mieli na ogół niższe stężenia golimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Dystrybucja
Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki średnia objętość dystrybucji wyniosła 115 ± 19 ml/kg.

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

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

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

W przypadku leczenia indukującego golimumabem podawanym w dawce 200 mg i 100 mg odpowiednio w tygodniu 0 i tygodniu 2 oraz stosowanego później leczenia podtrzymującego golimumabem podawanym podskórnie raz na 4 tygodnie w dawce wynoszącej 50 mg lub 100 mg u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego stężenie golimumabu w surowicy krwi osiągnęło stan stacjonarny po upływie około 14 tygodni od rozpoczęcia leczenia. W wyniku leczenia podtrzymującego golimumabem podawanym podskórnie raz na 4 tygodnie w dawce 50 mg lub

100 mg osiągnięto średnie minimalne stężenie w przedziale dawkowania w stanie stacjonarnym wynoszące odpowiednio około 0,9 ± 0,5 μg/ml i 1,8 ± 1,1 μg/ml.

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

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

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

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

Dzieci i młodzież
Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
Farmakokinetykę golimumabu oceniono u 173 dzieci chorych na pJIA w zakresie wiekowym od 2 do 17 lat. W badaniu dotyczącym pJIA dzieci, które otrzymały golimumab w dawce 30 mg/m^2 (maksymalnie 50 mg) podskórnie, co 4 tygodnie, stężenie golimumabu osiągnęło stan stacjonarny na podobnym poziomie w różnych grupach wiekowych oraz zbliżonym lub nieco wyższym od obserwowanego u osób dorosłych chorych na RZS stosujących golimumab w dawce 50 mg co 4 tygodnie.

Poprzez modelowanie i symulację farmakokinetyki i farmakodynamiki w populacji dzieci i młodzieży z pJIA potwierdzono zależność pomiędzy stężeniem golimumabu w surowicy a skutecznością kliniczną oraz podtrzymano schemat dawkowania golimumabu w dawce 30 mg/m^2 co 4 tygodnie u dzieci z pJIA.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Farmakokinetyka golimumabu była podobna u dzieci i dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Farmakokinetyka populacyjna potwierdziła, że zalecany schemat dawkowania produktu Simponi powodował podobną lub nieznacznie wyższą ekspozycję na golimumab w surowicy u dzieci w porównaniu z dorosłymi w całym zakresie masy ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol (E420)
Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 80 (E433)
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.
Wstrzykiwacz przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Produkt leczniczy Simponi można przechowywać w temperaturze maksymalnie do 25° C jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 30 dni, ale nieprzekraczający pierwotnego terminu ważności podanego na pudełku. Nowy termin ważności należy zapisać na pudełku (do 30 dni od daty wyjęcia z lodówki).

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

<u>Simponi 45 mg/0,45 ml roztwór do wstrzykiwań</u>
Wstrzykiwacz: 0,45 ml roztworu w strzykawce (szkło typu 1) z zamocowaną igłą (ze stali nierdzewnej) i osłoną (z gumy zawierającej lateks). Każdy wstrzykiwacz może podać od 0,1 ml do 0,45 ml z dokładnością do 0,05 ml.
Opakowanie zawiera 1 wstrzykiwacz.

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

Produkt Simponi jest dostarczany w jednorazowym wstrzykiwaczu. Do każdego opakowania jest dołączona instrukcja stosowania, wyczerpująco opisująca sposób stosowania wstrzykiwacza. Po wyjęciu z lodówki, należy na 30 min przed wstrzyknięciem produktu leczniczego Simponi pozostawić wstrzykiwacz w temperaturze pokojowej. Nie wstrząsać wstrzykiwacza.

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

Do opakowania jest dołączona wyczerpująca instrukcja przygotowywania i podawania produktu leczniczego Simponi we wstrzykiwaczu.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/546/009 1 wstrzykiwacz

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.01.2026

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