

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Simponi 50 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen.
Simponi 50 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Simponi 50 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen
En 0,5 ml fyldt pen indeholder 50 mg golimumab*.

Simponi 50 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
En 0,5 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 50 mg golimumab*.

* Humant IgG1κ monoklonalt antistof fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi i en murin hybridom cellelinje.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver fyldt pen indeholder 20,5 mg sorbitol per 50 mg dosis.
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 20,5 mg sorbitol per 50 mg dosis.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen (injektion), SmartJect

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte (injektion)

Opløsningen er klar til let opaliserende, farveløs til lys gul.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit (RA)

Simponi er i kombination med methotrexat (MTX) indiceret til:

- Behandling af moderat til svær, aktiv, reumatoid artrit hos voksne patienter, når responset på sygdomsmodulerende, antireumatiske lægemidler (DMARDs), inklusive MTX, har været utilstrækkeligt.
- Behandling af svær, aktiv og progressiv reumatoid artrit hos voksne patienter, som ikke tidligere har været behandlet med MTX.

Det er vist, at Simponi i kombination med MTX nedsætter progressionshastigheden for ledbeskadigelse målt ved røntgen og fremmer den fysiske funktionsevne.

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

Simponi er i kombination med MTX indiceret til behandling af polyartikulær juvenil idiopatisk artrit hos børn i alderen 2 år og derover, hvor responset på tidligere behandling med MTX har været utilstrækkeligt.

Psoriasisartrit (PsA)

Simponi er alene eller i kombination med MTX indiceret til behandling af aktiv og progressiv psoriasisartrit hos voksne, hvor responset på tidligere DMARD-behandling har været utilstrækkeligt.

Det er blevet vist, at Simponi nedsætter progressionshastigheden af ødelæggelsen af de perifere led, målt ved røntgen, hos patienter med polyartikulære symmetriske undertyper af sygdommen (se pkt. 5.1) og fremmer den fysiske funktionsevne.

Aksial spondylartrit

Ankyloserende spondylit (AS)

Simponi er indiceret til behandling af svær, aktiv ankyloserende spondylit hos voksne, som har reageret utilstrækkeligt på konventionel behandling.

Non-radiografisk aksial spondylartrit (nr-aksial SpA)

Simponi er indiceret til behandling af voksne med svær, aktiv non-radiografisk aksial spondylartrit med objektive tegn på inflammation indikeret ved forhøjet C-reaktivt protein (CRP) og/eller påvist ved MRI (MR-scanning), som ikke har responderet tilstrækkeligt på eller er intolerante over for non-steroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID).

Colitis ulcerosa (UC)

Simponi er indiceret til behandling af moderat til svær, aktiv colitis ulcerosa hos voksne patienter, som har haft utilstrækkelig respons på konventionel behandling herunder kortikosteroider og 6-mercaptopurin (6-MP) eller azathioprin (AZA), eller som er intolerante over for eller har kliniske kontraindikationer for sådanne behandlinger.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres og overvåges af kvalificerede læger med erfaring i diagnosticering og behandling af reumatoid arthritis, polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis, psoriasisarthritis, ankyloserende spondylit, non-radiografisk aksial spondylartrit eller colitis ulcerosa. Patienter, som behandles med Simponi, skal have udleveret et patientinformationskort.

Dosering

Reumatoid arthritis

Simponi 50 mg indgives en gang om måneden på den samme dato hver måned. Simponi skal anvendes sammen med MTX.

Psoriasisarthritis, ankyloserende spondylit eller non-radiografisk aksial spondylartrit

Simponi 50 mg indgives en gang om måneden på den samme dato hver måned.

For alle ovennævnte indikationer tyder tilgængelige data på, at klinisk respons normalt opnås inden for 12 til 14 ugers behandling (efter 3-4 doser). Hos patienter, der ikke viser tegn på terapeutisk virkning inden for denne periode, bør fortsat behandling revurderes.

Patienter med kropsvægt over 100 kg

For alle ovennævnte indikationer gælder det, at hos patienter med RA, PsA, AS eller nr-aksial SpA med en kropsvægt på mere end 100 kg, som ikke har opnået tilstrækkeligt klinisk respons efter 3 til 4 doser, kan en forøgelse af golimumabdosis til 100 mg en gang om måneden overvejes under hensyntagen til den øgede risiko for visse alvorlige bivirkninger ved 100 mg dosen sammenlignet med 50 mg dosen (se pkt. 4.8). Hvis der ikke er tegn på terapeutisk virkning efter 3 til 4 ekstra doser af 100 mg, bør fortsat behandling revurderes.

Colitis ulcerosa

Patienter med legemsvægt < 80 kg

Simponi gives med en initialdosis på 200 mg efterfulgt af 100 mg i uge 2. Patienter med tilstrækkeligt respons bør have 50 mg i uge 6 og derefter hver 4. uge. Patienter med utilstrækkeligt respons kan have fordel af at fortsætte med 100 mg i uge 6 og derefter hver 4. uge (se pkt. 5.1).

Patienter med legemsvægt ≥ 80 kg
Simponi gives med en initialdosis på 200 mg efterfulgt af 100 mg i uge 2 og derefter 100 mg hver 4. uge (se pkt. 5.1).

Under vedligeholdelsesbehandlingen kan kortikosteroider nedtrappes i henhold til de kliniske retningslinjer.

Foreliggende data antyder, at klinisk respons sædvanligvis opnås inden for 12-14 ugers behandling (efter 4 doser). Fortsat behandling bør genovervejes hos patienter, som ikke viser tegn på terapeutisk virkning inden for denne periode.

Glemte dosis

Hvis en patient glemmer at injicere Simponi på den planlagte dato, skal den glemte dosis injiceres, så snart patienten husker det. Patienterne skal instrueres i, at de ikke skal injicere en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Den næste dosis skal administreres efter følgende retningslinjer:

- hvis dosis gives mindre end 2 uger for sent, skal patienten injicere den glemte dosis og fortsætte med den oprindelige behandlingsplan.
- hvis dosis gives mere end 2 uger for sent, skal patienten injicere den glemte dosis, og der skal udarbejdes en ny behandlingsplan ud fra datoen for denne injektion.

Særlige populationer

Ældre (≥ 65 år)

Dosisjusteringer er ikke påkrævet hos ældre patienter.

Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

Simponi er ikke undersøgt hos denne patientpopulation. Der kan ikke gives dosisbefalinger.

Pædiatrisk population

Simponis sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt for andre indikationer end pJIA.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

Simponi 50 mg administreres en gang om måneden, på samme dato hver måned, til børn med en kropsvægt på mindst 40 kg. En 45 mg/0,45 ml fyldt pen er tilgængelig til administration hos børn med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit, der vejer under 40 kg.

De foreliggende data tyder på, at klinisk respons normalt opnås inden for 12 til 14 ugers behandling (efter 3-4 doser). Fortsat behandling bør genovervejes hos børn, som ikke viser tegn på terapeutisk virkning inden for denne periode.

Administration

Simponi er til subkutan anvendelse. Hvis lægen finder det hensigtsmæssigt, kan patienten selv injicere efter passende træning i subkutan injektionsteknik - med den nødvendige lægelige opfølgning. Patienterne skal instrueres i at injicere den fulde mængde af Simponi i henhold til den detaljerede brugsvejledning, som findes i indlægssedlen. Hvis det er nødvendigt med flere injektioner, skal disse gives forskellige steder på kroppen.

Se pkt. 6.6 for håndteringsvejledning.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med aktiv tuberkulose (TB) eller andre alvorlige infektioner såsom sepsis og opportunistiske infektioner (se pkt. 4.4).

Patienter med moderat eller svært hjertesvigt (NYHA-funktionsklasse III/IV) (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infektioner

Patienter skal monitoreres nøje for infektioner inklusive tuberkulose før, under og efter behandling med golimumab. Da eliminationen af golimumab kan tage op til fem måneder, bør monitorering fortsætte i denne periode. Behandling med golimumab må ikke fortsættes, hvis en patient udvikler en alvorlig infektion eller sepsis (se pkt. 4.3).

Golimumab bør ikke gives til patienter med en klinisk betydende, aktiv infektion. Forsigtighed bør udvises, når brug af golimumab overvejes til patienter med kronisk infektion eller med tilbagevendende infektioner i anamnesen. Patienter bør efter behov informeres om og undgå potentielle risikofaktorer for infektion.

Patienter, der er i behandling med TNF-blokkere, er mere modtagelige over for alvorlige infektioner. Der er hos patienter behandlet med golimumab set bakterieinfektioner (inklusive sepsis og pneumoni), mykobakterielle infektioner (inklusive TB), invasive svampeinfektioner og andre opportunistiske infektioner, hvoraf nogle var dødelige. Nogle af disse alvorlige infektioner forekom hos patienter i samtidig immunsuppressiv behandling, som udover deres underliggende sygdom kunne være disponeret for infektioner. Patienter, som udvikler en ny infektion, mens de er i behandling med golimumab, bør monitoreres tæt og gennemgå en komplet diagnostisk evaluering. Behandling med golimumab bør seponeres, hvis en patient udvikler en ny alvorlig infektion eller sepsis, og passende antimikrobiel eller antimykotisk behandling bør initieres, indtil infektionen er under kontrol.

For patienter, som har boet eller rejst i områder, hvor invasive svampeinfektioner såsom histoplasmose, kokcidioidomykose eller blastomykose er endemiske, bør fordele og risici ved golimumab-behandling overvejes omhyggeligt, før golimumab-behandling initieres. Hos patienter i risiko-gruppe, der bliver behandlet med golimumab, skal invasiv svampeinfektion mistænkes, hvis patienten udvikler en alvorlig systemisk sygdom. Diagnosticering af og administration af empirisk antimykotisk behandling hos disse patienter skal om muligt foretages i samråd med en læge, der har ekspertise i behandling af patienter med invasiv svampeinfektion.

Tuberkulose

Der er hos patienter behandlet med golimumab set tilfælde af tuberkulose. Det bør bemærkes, at der i størstedelen af disse tilfælde var tale om tuberkulose med ekstrapulmonal placering i form af enten lokal eller dissemineret sygdom.

Før behandling med golimumab påbegyndes, skal alle patienter evalueres for både aktiv og inaktiv ("latent") tuberkulose. Denne vurdering skal omfatte en detaljeret anamnese vedrørende eventuel tidligere tuberkulose eller mulig tidligere kontakt med personer med tuberkulose samt tidligere og/eller nuværende immunsuppressiv behandling. Passende screeningsstudier, såsom tuberkulintest, blodprøve og røntgen af thorax, bør udføres hos alle patienter (lokale vejledninger kan være gældende). Det anbefales, at udførelsen af disse studier registreres på patientens informationskort. Opmærksomheden henledes på risikoen for falske negative resultater af tuberkulin-hudprøven, især hos patienter der er alvorligt syge eller immunsupprimerede.

I tilfælde af aktiv tuberkulose må golimumab behandling ikke påbegyndes (se pkt. 4.3).

Hvis der er mistanke om latent tuberkulose, bør en læge med ekspertise i behandling af tuberkulose konsulteres. I alle situationer beskrevet nedenfor, bør balancen mellem fordele og risici ved golimumab behandling vurderes meget nøje.

Hvis der diagnosticeres inaktiv (“latent”) tuberkulose, skal anti-tuberkulosebehandling påbegyndes i henhold til lokale vejledninger, før initiering af golimumab behandling.

Til patienter, der har adskillige eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose og har en negativ test for latent tuberkulose, bør anti-tuberkulosebehandling overvejes før initieringen af golimumab. Anvendelsen af anti-tuberkulosebehandling bør også overvejes før initieringen af golimumab hos patienter med latent eller aktiv tuberkulose i anamnesen, hos hvem et passende behandlingsprogram ikke kan bekræftes.

Der er set tilfælde af aktiv tuberkulose hos patienter i behandling med golimumab under og efter behandling af latent tuberkulose. Patienter, som får golimumab, skal følges tæt for tegn og symptomer på aktiv tuberkulose, herunder patienter som er testet negative for latent tuberkulose, patienter i behandling for latent tuberkulose og patienter, som tidligere har været behandlet for tuberkulose.

Alle patienter skal opfordres til at søge læge, hvis sygdomstegn/symptomer, der tyder på tuberkulose (fx vedvarende hoste, skranten/vægttab, let feber), forekommer under eller efter golimumab-behandling.

Reaktivering af hepatitis B-virus (HBV)

Reaktivering af hepatitis B er forekommet hos patienter, der fik en TNF-antagonist sammen med golimumab, og som var kroniske bærere af dette virus (dvs. positiv for overfladeantigen). Nogle tilfælde har haft dødeligt udfald.

Før behandlingen med golimumab påbegyndes, skal patienten testes for HBV-infektion. Hos patienter med positiv test for HBV-infektion, anbefales det at rådføre sig med en læge med erfaring i behandling af hepatitis B.

Bærere af HBV, hvor behandling med golimumab er nødvendig, skal følges nøje under behandlingen og i adskillige måneder efter afslutning af behandlingen for at registrere sygdomstegn og symptomer på aktiv HBV-infektion. Der er ikke tilgængelige data om antiviral behandling profylaktisk mod HBV-reaktivering i forbindelse med TNF-antagonist-behandling hos patienter, som er bærere af HBV. Golimumab bør seponeres hos patienter, hvor HBV reaktiveres, og effektiv antiviral behandling med passende understøttende behandling bør igangsættes.

Maligne og lymfoproliferative sygdomme

Den potentielle rolle for TNF-blokerende behandling for udvikling af malignitet er ukendt. Baseret på den nuværende viden kan en mulig risiko for udvikling af lymfomer, leukæmi eller andre maligne sygdomme hos patienter behandlet med et TNF-blokerende middel ikke udelukkes. Når TNF-blokerende behandling overvejes, bør forsigtighed udvises hos patienter med maligne sygdomme i anamnesen, eller når fortsat behandling overvejes hos patienter, der udvikler maligne sygdomme.

Maligne sygdomme hos børn

Der er set maligniteter, hvoraf nogle har været dødelige, hos børn, unge og unge voksne (op til 22 år), som er behandlet med TNF-blokerende midler (behandlingsstart før 18-års alderen) efter markedsføringen. Ca. halvdelen af tilfældene var lymfomer. De andre tilfælde repræsenterede en variation af forskellige maligniteter inklusive sjældne maligniteter, som oftest associeret med immunsuppression. En risiko for udvikling af maligniteter hos børn og unge i behandling med TNF-blokkere kan ikke udelukkes.

Lymfom og leukæmi

I de kontrollerede dele af kliniske studier med alle TNF-blokerende midler inklusive golimumab er der set flere tilfælde af lymfomer blandt patienter, som fik en TNF-blokker sammenlignet med patienter i kontrolgruppen. Under fase IIb og fase III i kliniske studier med Simponi af RA, PsA og AS var forekomsten af lymfomer hos golimumab-behandlede patienter højere end forventet i den generelle population. Der er set tilfælde af leukæmi hos patienter, der er blevet behandlet med golimumab. Der er en øget baggrundsrisiko for lymfomer og leukæmi hos reumatoid artrit patienter med længerevarende, højaktiv inflammatorisk sygdom, hvilket vanskeliggør risikovurderingen.

Der er rapporteret sjældne post-marketing-tilfælde af hepatosplenisk T-celle-lymfom (HSTCL) hos patienter, der er blevet behandlet med andre TNF-blokerende lægemidler (se pkt. 4.8). Denne sjældne type T-celle-lymfom har et meget aggressivt sygdomsforløb og er sædvanligvis dødelig. De fleste tilfælde er set hos unge og yngre voksne mænd, hvoraf næsten alle var i samtidig behandling med azathioprin (AZA) eller 6-mercaptopurin (6-MP) for inflammatorisk tarmsygd. Den potentielle risiko ved kombination af AZA eller 6-MP og golimumab bør overvejes nøje. Risiko for udvikling af hepatosplenisk T-celle-lymfom hos patienter, der behandles med TNF-blokkere, kan ikke udelukkes.

Maligne sygdomme bortset fra lymfom

I de kontrollerede dele af de kliniske fase IIb- og fase III-studier med Simponi af RA, PsA, AS og UC var der ikke forskel i antallet af non-lymfom-maligniteter (eksklusive non-melanom hudkræft) mellem golimumab- og kontrolgruppen.

Colon dysplasi/karcinom

Det er ukendt, om golimumab-behandling har indvirkning på risikoen for udvikling af dysplasi eller coloncancer. Alle patienter med colitis ulcerosa, som har øget risiko for at få dysplasi eller colonkarcinom (fx patienter med længerevarende colitis ulcerosa eller primær skleroserende kolangit), eller som har dysplasi eller colonkarcinom i anamnesen, bør screenes for dysplasi regelmæssigt før behandling og under sygdomsforløbet. Vurderingen bør indbefatte koloskopi og biopsier i henhold til lokale retningslinjer. Hos patienter med nydiagnosticeret dysplasi, som er blevet behandlet med golimumab, skal benefit/risk-forholdet hos den enkelte patient vurderes nøje, og det skal overvejes, om behandlingen skal fortsætte.

I et uddybende klinisk studie, der vurderede anvendelsen af golimumab hos patienter med svær kronisk astma, blev der rapporteret flere maligne sygdomme hos patienter behandlet med golimumab sammenlignet med kontrolpatienter (se pkt. 4.8). Betydningen af dette er ukendt.

I et uddybende klinisk studie, der vurderede anvendelsen af et andet TNF-blokerende middel, infliximab, hos patienter med moderat til svær kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), blev der rapporteret flere maligne sygdomme, hovedsageligt i lungerne eller hoved og hals hos patienter behandlet med infliximab sammenlignet med kontrolgruppen. Alle patienter havde tidligere røget meget. Forsigtighed bør derfor udvises, når TNF-blokerende behandling overvejes, hos patienter med øget risiko for KOL samt patienter med en øget risiko for maligne sygdomme på grund af kraftig rygning.

Hudcancer

Der er rapporteret om melanom og Merkelcellekarcinom hos patienter, der har fået TNF-blokerende behandling, herunder golimumab (se pkt. 4.8). Periodisk undersøgelse af huden anbefales hos alle patienter, især hos patienter med risikofaktorer for hudcancer.

Kongestivt hjertesvigt

Der er rapporteret tilfælde af forværring af kongestivt hjertesvigt samt debuterende kongestivt hjertesvigt ved brug af TNF-blokkere, herunder golimumab. Nogle tilfælde havde dødelig udgang. I et klinisk studie med en anden TNF-antagonist er der set forværring af kongestivt hjertesvigt og øget dødelighed pga. kongestivt hjertesvigt. Golimumab er endnu ikke undersøgt hos patienter med kongestivt hjertesvigt. Golimumab bør anvendes med forsigtighed hos patienter med mild hjerteinsufficiens (NYHA-funktionsklasse I/II). Patienter bør følges nøje, og behandling med golimumab skal afbrydes hos patienter, som udvikler nye eller forværrede symptomer på hjerteinsufficiens (se pkt. 4.3).

Neurologiske lidelser

TNF-blokerende midler, inklusive golimumab, har i sjældne tilfælde været forbundet med nyopståede tilfælde af eller forværring af kliniske symptomer og/eller radiografiske tegn på demyeliniserings sygdomme i centralnervesystemet inklusive multipel sklerose og perifere demyeliniserings sygdomme. Hos patienter med allerede eksisterende eller nyligt opståede demyeliniserings sygdomme skal vurdering af forventet gavn og risiko ved anti-TNF-behandling

overvejes nøje før initiering af behandling med golimumab. Seponering af golimumab bør overvejes, hvis disse sygdomme opstår/forværres (se pkt. 4.8).

Kirurgi

Der er begrænset erfaring med sikkerheden af golimumab-behandling hos patienter, som har gennemgået kirurgiske indgreb inklusive artroplastik. Den lange halveringstid bør tages i betragtning, hvis et kirurgisk indgreb er planlagt. En patient, som har behov for operation under golimumab-behandling, bør følges nøje for infektioner, og passende forholdsregler bør tages.

Immunsuppression

Det er muligt, at TNF-blokerende midler inklusive golimumab påvirker forsvarsmekanismen mod infektioner og maligniteter, da TNF medierer inflammation og modulerer cellulært immunrespons.

Autoimmune processer

Den relative mangel på TNF α som følge af anti-TNF-behandling kan medføre initiering af en autoimmun proces. Hvis en patient udvikler symptomer, der tyder på et lupus-lignende syndrom efter behandling med golimumab, og som er testet positiv for antistoffer mod dobbeltstrengt DNA, skal behandling med golimumab afbrydes (se pkt. 4.8).

Hæmatologiske reaktioner

Der er blevet rapporteret pancytopeni, leukopeni, neutropeni, agranulocytose, aplastisk anæmi og trombocytopeni hos patienter, der fik TNF-blokkere, herunder golimumab. Det anbefales, at alle patienter straks bør søge lægehjælp, hvis de udvikler sygdomstegn og symptomer på blod dyskrasi (fx vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed). Seponering af golimumab bør overvejes hos patienter med bekræftede signifikante hæmatologiske anormaliteter.

Samtidig administration af TNF-antagonister og anakinra

Der blev observeret alvorlige infektioner og neutropeni i kliniske studier ved samtidig anvendelse af anakinra og et andet TNF-blokerende middel, etanercept, uden nogen øget klinisk fordel. På grund af bivirkningerne set ved denne kombinationsbehandling kan lignende toksiciteter muligvis forekomme ved kombination af anakinra med andre TNF-blokerende midler. Kombinationen af golimumab og anakinra anbefales ikke.

Samtidig administration af TNF-antagonister og abatacept

Samtidig anvendelse af TNF-antagonister og abatacept har i kliniske studier været forbundet med en øget risiko for infektioner inklusive alvorlige infektioner uden en øget klinisk fordel sammenlignet med TNF-antagonister alene. Kombinationen af golimumab og abatacept anbefales ikke.

Samtidig administration af anden biologisk behandling

Der foreligger ikke tilstrækkelig information om samtidig brug af golimumab og andre biologiske lægemidler til behandling af de samme lidelser som golimumab. Samtidig brug af golimumab og disse biologiske lægemidler anbefales ikke på grund af øget risiko for infektion og andre potentielle farmakologiske interaktioner.

Skift mellem biologiske DMARDs

Der bør udvises forsigtighed, og patienterne skal fortsat monitoreres ved skift fra et biologisk lægemiddel til et andet, da overlappende biologisk aktivitet kan øge risikoen for bivirkninger yderligere, herunder for infektioner.

Vaccinationer/terapeutiske smitstoffer

Patienter i behandling med golimumab kan vaccineres samtidigt undtagen med levende vacciner (se pkt. 4.5 og 4.6). Hos patienter, der får anti-TNF-behandling, er der utilstrækkelige data vedrørende respons på vaccination med levende vacciner og vedrørende sekundær overførsel af infektion forårsaget af levende vacciner. Anvendelse af levende vacciner kan medføre kliniske infektioner herunder disseminerede infektioner.

Anden anvendelse af terapeutiske smitstoffer såsom levende svækkede bakterier (fx instillation af BCG i blæren ved behandling af cancer) kan medføre kliniske infektioner herunder disseminerede infektioner. Terapeutiske smitstoffer bør ikke gives samtidig med golimumab.

Allergiske reaktioner

Efter markedsføring er der rapporteret alvorlige systemiske overfølsomhedsreaktioner (inklusive anafylaktisk reaktion) efter administration af golimumab. Nogle af disse reaktioner opstod efter den første injektion af golimumab. Hvis en anafylaktisk reaktion eller en anden alvorlig allergisk reaktion forekommer, skal behandlingen med golimumab stoppes øjeblikkeligt og passende behandling igangsættes.

Overfølsomhed over for latex

Nålebeskyttelseshætten på den fyldte pen eller den fyldte injektionssprøjte er fremstillet af tør naturgummi, som indeholder latex, og kan give allergiske reaktioner hos personer, der er overfølsomme for latex.

Særlige populationer

Ældre (≥ 65 år)

I fase III-studierne af RA, PsA, AS og UC er der ikke observeret overordnede forskelle i bivirkninger, alvorlige bivirkninger og alvorlige infektioner hos patienter på 65 år eller derover som fik golimumab, sammenlignet med yngre patienter. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter, især med hensyn til forekomst af infektioner. Der var ingen patienter i alderen 45 år eller derover i nr-aksial SpA-studiet.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Der er ikke foretaget specifikke studier af golimumab hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Golimumab skal anvendes med forsigtighed hos personer med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2)

Pædiatrisk population

Vaccinationer

Det anbefales, at pædiatriske patienter før initiering af behandling med golimumab om muligt bliver bragt ajour med alle vaccinationer i overensstemmelse med gældende vaccinationsvejledninger (se Vaccinationer/terapeutiske smitstoffer ovenfor).

Hjælpestoffer

Simponi indeholder sorbitol (E420). Hos patienter med sjælden arvelig fructoseintolerans skal den additive indvirkning af samtidigt administrerede produkter, der indeholder sorbitol (eller fructose), og kostindtag af sorbitol (eller fructose) tages i betragtning (se pkt. 2).

Risiko for medicineringsfejl

Simponi er registreret i styrkerne 50 mg og 100 mg til subkutan administration. Det er vigtigt, at den rigtige styrke anvendes til administration af den korrekte dosis, som angivet under dosering (se pkt. 4.2). Det er vigtigt at give den rigtige styrke for at sikre, at patienterne ikke bliver underdoserede eller overdoserede.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Samtidig brug af anden biologisk behandling

Kombination af golimumab og andre biologiske lægemidler til behandling af de samme lidelser som golimumab, herunder anakinra og abatacept, anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Levende vacciner/terapeutiske smitstoffer

Levende vacciner bør ikke gives samtidig med golimumab (se pkt. 4.4 og 4.6).

Terapeutiske smitstoffer bør ikke gives samtidig med golimumab (se pkt. 4.4).

Methotrexat

Selvom samtidig behandling med MTX resulterer i en højere *steady-state*-dalkoncentration af golimumab hos patienter med RA, PsA eller AS, indikerer data ikke, at der er behov for dosisjusteringer af hverken golimumab eller MTX (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker prævention for at forhindre graviditet og fortsætte brugen mindst 6 måneder efter sidste golimumab-behandling.

Graviditet

Der findes et begrænset antal (cirka 400) prospektivt indsamlede graviditeter med eksponering for golimumab, som resulterede i levendefødsel med kendte resultater, inklusive 220 graviditeter med eksponering under første trimester. I et populationsbaseret studie fra Nordeuropa, som inkluderede 131 graviditeter (og 134 spædbørn), var der 6/134 (4,5%) hændelser med alvorlige (*major*) medfødte misdannelser efter *in utero* eksponering for Simponi *versus* 599/10.823 (5,5%) hændelser for ikke-biologisk systemisk behandling sammenlignet med 4,6% i den generelle befolkning i studiet. *Confounder*-justerede odds ratioer (OR) var henholdsvis OR 0,79 (95% CI 0,35-1,81) for Simponi *versus* ikke-biologisk systemisk behandling og OR 0,95 (95% CI 0,42-2,16) for Simponi *versus* den generelle befolkning.

Administration af golimumab hos gravide kan påvirke det normale immunforsvar hos den nyfødte, da golimumab hæmmer TNF. Studier hos dyr indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til graviditet, embryo/foster-udvikling, fødsel eller udvikling efter fødslen (se pkt. 5.3). Den eksisterende kliniske erfaring er begrænset. Golimumab bør kun anvendes på tvingende indikation under graviditet.

Golimumab passerer placenta. Efter behandling med TNF-blokerende mononukleale antistoffer under graviditeten er antistoffer blevet påvist i serum hos spædbarnet i op til 6 måneder efter fødslen. Som følge deraf kan disse spædbørn have en øget risiko for infektioner. Administration af levende vacciner til spædbørn, som har været eksponeret for golimumab *in utero*, anbefales ikke i 6 måneder efter moderens sidste injektion med golimumab under graviditeten (se pkt. 4.4 og 4.5).

Amning

Det vides ikke, om golimumab udskilles i human mælk eller optages systemisk efter indtagelse. Golimumab er vist at passere over i mælken hos aber, og da humane immunglobuliner udskilles i mælk, må kvinder ikke amme i mindst 6 måneder efter golimumab-behandling.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier med golimumab på dyr. Der blev ikke vist relevante effekter på fertiliteten i et fertilitetsstudie på mus ved brug af et analogt antistof, som selektivt hæmmer den funktionelle aktivitet af TNF α hos mus (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Simponi påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed kan dog forekomme efter administration af Simponi (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I den kontrollerede periode af de pivotale studier af RA, PsA, AS, nr-aksial SpA og UC var øvre luftvejsinfektion den hyppigste bivirkning og blev rapporteret hos 12,6% af de patienter, som blev

behandlet med golimumab, sammenlignet med hos 11,0% af kontrolpatienterne. De alvorligste bivirkninger, som er rapporteret for golimumab, indbefatter alvorlige infektioner (inklusive sepsis, pneumoni, TB, invasive svampeinfektioner og opportunistiske infektioner), demyeliniseringssygdomme, HBV-reakivering, kongestivt hjertesvigt, autoimmune processer (lupus-lignende syndrom), hæmatologiske reaktioner, alvorlig systemisk overfølsomhed (herunder anafylaktisk reaktion), vaskulitis, lymfom og leukæmi (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Tabel 1 viser de bivirkninger, som er set i kliniske studier af golimumab samt rapporteret post-marketing efter anvendelse af golimumab verden over. Inden for systemorganklasserne er bivirkningerne opført under overskrifter for hyppighed ved brug af følgende kategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). I hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1
Tabel over bivirkninger

Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig:	Øvre luftvejsinfektion (nasofaryngit, faryngit, laryngit og rinit)
	Almindelig:	Bakterielle infektioner (såsom cellulit), nedre luftvejsinfektion (såsom pneumoni), virusinfektioner (såsom influenza og herpes), bronkit, sinusit, overfladiske svampeinfektioner, absces
	Ikke almindelig:	Sepsis inklusive septisk shock, pyelonefrit
	Sjælden:	Tuberkulose, opportunistiske infektioner (såsom invasive svampeinfektioner [histoplasmose, kokcidiodomykose, pneumocystose], bakterielle, atypiske mykobakterie- og protozo-infektioner), hepatitis B-reakivering, bakteriel artrit, infektiøs bursit
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer	Ikke almindelig:	Tumorer (såsom hudkræft, planocellulært karcinom og melanocytisk naevus)
	Sjælden:	Lymfom, leukæmi, melanom, Merkelcellekarcinom
	Ikke kendt:	Hepatosplenisk T-celle-lymfom*, Kaposis sarkom
Blod og lymfesystem	Almindelig:	Leukopeni (inklusive neutropeni), anæmi
	Ikke almindelig:	Trombocytopeni, pancytopeni
	Sjælden:	Aplastisk anæmi, agranulocytose
Immunsystemet	Almindelig:	Allergiske reaktioner (bronkospasmer, overfølsomhed, urticaria), positive autoantistoffer
	Sjælden:	Alvorlige systemiske overfølsomhedsreaktioner (inklusive anafylaktisk reaktion), vaskulitis (systemisk), sarkoidose
Det endokrine system	Ikke almindelig:	Thyroideasygdomme (såsom hypothyroidisme, hypertyroidisme og struma)
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig:	Forhøjet niveau af blodglucose, forhøjede lipider
Psykiske forstyrrelser	Almindelig:	Depression, søvnløshed

Nervesystemet	Almindelig: Svimmelhed, hovedpine, paræstesi Ikke almindelig: Balanceforstyrrelser Sjælden: Demyeliniseringssygdomme (centrale og perifere), smagsforstyrrelser
Øjne	Ikke almindelig: Øjensygdomme (såsom sløret syn, nedsat skarpsyn), konjunktivitis, øjenallergi (såsom kløe og irritation)
Hjerte	Ikke almindelig: Arytmi, iskæmisk koronararteriesygdom Sjælden: Hjerteinsufficiens (debuterende eller forværret)
Vaskulære sygdomme	Almindelig: Hypertension Ikke almindelig: Trombose (såsom dyb venetrombose eller arterielle tromboser), ansigtsrødme Sjælden: Raynauds fænomen
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig: Astma og relaterede symptomer (såsom åndenød og bronkial hyperaktivitet) Ikke almindelig: Interstitiel lungesygdom
Mave-tarm-kanalen	Almindelig: Dyspepsi, gastrointestinal og abdominal smerte, kvalme, inflammatorisk gastrointestinal sygdom (såsom gastrit og colitis), stomatitis Ikke almindelig: Obstipation, gastroøsofagal reflux
Lever og galdeveje	Almindelig: Øget alaninaminotransferase, øget aspartataminotransferase Ikke almindelig: Cholelithiasis, leversygdomme
Hud og subkutane væv	Almindelig: Pruritus, udslæt, alopeci, dermatit Ikke almindelig: Bulløse hudreaktioner, psoriasis (debuterende eller forværring af eksisterende psoriasis, palmoplantar og pustuløs), urticaria Sjælden: Lichenoide reaktioner, hudeksfoliation, vaskulitis (kutan) Ikke kendt: Forværring af symptomer på dermatomyositis
Knogler, led, muskler og bindevæv	Sjælden: Lupuslignende syndrom
Nyrer og urinveje	Sjælden: Blæresygdomme, nyresygdomme
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig: Brystsygdomme, menstruationsforstyrrelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig: Pyreksi, asteni, reaktioner på injektionsstedet (såsom erytem på injektionsstedet, urticaria, induration, smerte, hæmatom, kløe, irritation og paræstesier), ubehag i brystet Sjælden: Nedsat heling
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig: Knoglebrud

* Observeret med andre TNF-blokerende midler.

Overalt i dette punkt er den mediane opfølgingsperiode (ca. 4 år) generelt opført for al brug af golimumab. I de tilfælde, hvor brug af golimumab er beskrevet ud fra dosis, varierer den mediane opfølgingsperiode (ca. 2 år for 50 mg dosis, ca. 3 år for 100 mg dosis), da patienterne kan have skiftet mellem doserne.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner

I den kontrollerede periode af de pivotale studier var øvre luftvejsinfektion den hyppigste bivirkning og blev rapporteret hos 12,6% af de golimumab-behandlede patienter (hyppighed per 100 forsøgspersonår: 60,8; 95% CI: 55,0; 67,1) sammenlignet med hos 11,0% af kontrolpatienterne (hyppighed per 100 forsøgspersonår: 54,5; 95% CI: 46,1; 64,0). I de kontrollerede og ikke-kontrollerede dele af studierne med en median *follow-up* på ca. 4 år var hyppigheden af øvre luftvejsinfektion per 100 forsøgspersonår 34,9 (95% CI: 33,8; 36,0) for golimumab-behandlede patienter.

I den kontrollerede periode af de pivotale studier blev der observeret infektioner hos 23,0% af de golimumab-behandlede patienter (hyppighed per 100 forsøgspersonår: 132,0; 95% CI: 123,3; 141,1) sammenlignet med hos 20,2% af kontrolpatienterne (hyppighed per 100 forsøgspersonår: 122,3 (95% CI: 109,5; 136,2). I de kontrollerede og ikke-kontrollerede dele af studierne med en median *follow-up* på ca. 4 år var hyppigheden af infektioner per 100 forsøgspersonår 81,1 (95% CI: 79,5; 82,8) for golimumab-behandlede patienter.

I den kontrollerede periode af RA-, PsA-, AS- og nr-aksial SpA-studier blev der observeret alvorlige infektioner hos 1,2% af de golimumab-behandlede patienter og hos 1,2% af kontrolpatienterne. Hyppigheden af alvorlige infektioner per 100 forsøgspersonår med *follow-up* i den kontrollerede periode af RA-, PsA-, AS- og nr-aksial SpA-studierne var 7,3 (95% CI: 4,6; 11,1) for golimumab 100 mg gruppen; 2,9 (95% CI: 1,2; 6,0) for golimumab 50 mg gruppen og 3,6 (95% CI: 1,5; 7,0) for placebogruppen. I den kontrollerede periode af UC-studierne med golimumab-induktion blev der observeret alvorlige infektioner hos 0,8% af de golimumab-behandlede patienter sammenlignet med hos 1,5% af de kontrolbehandlede patienter. Alvorlige infektioner, som blev observeret hos golimumab-behandlede patienter, var tuberkulose, bakterieinfektioner som sepsis og pneumoni, invasive svampeinfektioner og andre opportunistiske infektioner. Nogle af disse infektioner var dødelige. Der var en højere incidens af alvorlige infektioner, inklusive opportunistiske infektioner og TB hos patienter som fik golimumab 100 mg, sammenlignet med patienter, som fik golimumab 50 mg, i de kontrollerede og ikke-kontrollerede dele af de pivotale studier med en median *follow-up* på op til 3 år. Hyppigheden per 100 forsøgspersonår for alle alvorlige infektioner var 4,1 (95% CI: 3,6; 4,5) hos patienter, som fik golimumab 100 mg, og 2,5 (95% CI: 2,0; 3,1) hos patienter, som fik golimumab 50 mg.

Maligne sygdomme

Lymfomer

Hyppigheden af lymfomer hos golimumab-behandlede patienter i de pivotale studier var højere end forventet i den generelle population. Der blev observeret en højere incidens af lymfomer hos patienter, som fik golimumab 100 mg, sammenlignet med patienter, som fik golimumab 50 mg, i de kontrollerede og ikke-kontrollerede dele af disse studier med en median *follow-up* på op til 3 år. Der blev diagnosticeret lymfomer hos 11 forsøgspersoner (1 i golimumab 50 mg behandlingsgruppen og 10 i golimumab 100 mg behandlingsgruppen) med en hyppighed (95% CI) per 100 forsøgspersonår på hhv. 0,03 (0,00; 0,15) og 0,13 (0,06; 0,24) for golimumab 50 mg og 100 mg og på 0,00 (0,00; 0,57) for placebo. Størstedelen af lymfomerne forekom i studiet GO-AFTER, som indrullerede patienter med tidligere eksponering for anti-TNF-stoffer, længere sygdomsvarighed og mere refraktær sygdom (se pkt. 4.4).

Maligne sygdomme andre end lymfomer

I de kontrollerede perioder af de pivotale studier og i en opfølgningsperiode på ca. 4 år var hyppigheden af non-lymfome maligne sygdomme (eksklusive non-melanom hudkræft) sammenlignelig i golimumab- og kontrolgrupperne. I løbet af opfølgningsperioden på ca. 4 år var hyppigheden af non-lymfome maligne sygdomme (eksklusive non-melanom hudkræft) den samme som hos befolkningen generelt.

I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder af de pivotale studier med en median opfølgningsperiode på op til 3 år blev non-melanom hudkræft diagnosticeret hos 5 forsøgspersoner, der fik placebo, hos 10, der fik golimumab 50 mg, og hos 31, der fik golimumab 100 mg, med en hyppighed (95% CI) per 100 forsøgspersonår på hhv. 0,36 (0,26; 0,49) for de kombinerede golimumabgrupper og 0,87 (0,28; 2,04) for placebogruppen.

I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder af de pivotale studier med en median opfølgningsperiode på op til 3 år blev der diagnosticeret maligne sygdomme udover melanom, non-melanom hudkræft og lymfomer hos 5 forsøgspersoner, der fik placebo, hos 21, der fik golimumab 50 mg, og hos 34, der fik golimumab 100 mg med en hyppighed (95% CI) per 100 forsøgspersonår på hhv. 0,48 (0,36; 0,62) for de kombinerede golimumabgrupper og 0,87 (0,28; 2,04) for placebogruppen (se pkt. 4.4).

Tilfælde af astma rapporteret i kliniske studier

I et uddybende klinisk studie omfattende patienter med svær persisterende astma, som fik golimumab startdosis (150% af behandlingsdosis) subkutant i uge 0 efterfulgt af golimumab 200 mg, golimumab 100 mg eller golimumab 50 mg hver 4. uge subkutant til uge 52. Der blev rapporteret 8 tilfælde af malign sygdom i den kombinerede golimumab-behandlingsgruppe (n = 230) og ingen i placebo-behandlingsgruppen (n = 79). Der blev set lymfom hos 1 patient, non-melanom hudkræft hos 2 patienter og andre maligne sygdomme hos 5 patienter. Der var ingen specifikke grupperinger af maligne sygdomme.

I løbet af den placebo-kontrollerede del af studiet, var hyppigheden (95% CI) af alle maligne sygdomme per 100 forsøgspersonårs opfølgning 3,19 (1,38; 6,28) i golimumab-gruppen. I dette studie var hyppigheden (95% CI) per 100 forsøgspersonårs opfølgning 0,40 (0,01; 2,20) for lymfomer, 0,79 (0,10; 2,86) for non-melanom hudkræft og 1,99 (0,64; 4,63) for andre maligne sygdomme. For forsøgspersoner i placebogruppen var hyppigheden (95% CI) per 100 forsøgspersonårs opfølgning af disse maligne sygdomme 0,00 (0,00; 2,94). Signifikansen af dette er ukendt.

Neurologiske bivirkninger

I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder af de pivotale studier med en median opfølgningstid på op til 3 år, sås en hyppigere forekomst af demyelinisering hos patienter, som fik golimumab 100 mg, sammenlignet med patienter, som fik golimumab 50 mg (se pkt. 4.4).

Forhøjede niveauer af leverenzymmer

I de kontrollerede perioder af de pivotale RA- og PsA-studier opstod let forhøjet ALAT (> 1 og < 3 x øvre grænse af normal (ULN)) i samme omfang hos golimumab- og kontrolpatienter i RA- og PsA-studierne (22,1% til 27,4% af patienterne); i AS- og nr-aksial SpA-studierne havde flere golimumab-behandlede patienter (26,9%) end kontrolpatienter (10,6%) let forhøjet ALAT. I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder af de pivotale RA- og PsA-studier med en median opfølgningstid på ca. 5 år var hyppigheden af let forhøjet ALAT den samme hos golimumab-behandlede patienter som hos kontrolpatienterne i RA- og PsA-studierne. I den kontrollerede periode af de pivotale UC-studier med golimumab-induktion forekom let forhøjet ALAT (> 1 og < 3 x ULN) i samme omfang hos golimumab- og kontrolbehandlede patienter (henholdsvis 8% og 6,9%). I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder af de pivotale UC-studier med en median opfølgningsperiode på ca. 2 år var andelen af patienter med let forhøjet ALAT 24,7% hos patienter, der fik golimumab under vedligeholdelsesdelen af UC-studiet.

I de kontrollerede perioder af de pivotale RA- og AS-studier var forhøjet ALAT ≥ 5 x ULN ikke almindelig og blev observeret hos flere golimumab-behandlede patienter (0,4% til 0,9%) end hos kontrolpatienter (0,0%). Denne tendens blev ikke observeret i PsA-populationen. I den kontrollerede og ikke-kontrollerede periode af de pivotale RA-, PsA- og AS-studier med en median opfølgningsperiode på 5 år var hyppigheden af forhøjet ALAT ≥ 5 x ULN den samme for golimumab-behandlede patienter og kontrolpatienter. Generelt var stigningerne asymptomatiske og reduceredes eller normaliseredes ved ophør eller under fortsat behandling med golimumab eller med ændring af samtidig medicin. Ingen tilfælde blev rapporteret i de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder af nr-aksial SpA-studiet (op til 1 år). I de kontrollerede perioder af de pivotale UC-studier

med golimumab-induktion forekom forhøjet ALAT $\geq 5 \times$ ULN i lige stort omfang hos golimumab-behandlede patienter og hos placebopatienter (henholdsvis 0,3% og 1,0%). I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder af de pivotale UC-studier med en median opfølgingsperiode på ca. 2 år var andelen af patienter med forhøjet ALAT $\geq 5 \times$ ULN 0,8% hos de patienter, der fik golimumab under vedligeholdelsesdelen af UC-studiet.

I de pivotale RA-, PsA-, AS- og nr-aksial SpA-studier var der i golimumab-armen i et RA-studie en patient, der havde eksisterende leverlidelse og fik flere lægemidler, som udviklede ikke-infektøs, dødeligt forløbende hepatitis med gulsot. Det kan ikke udelukkes, at golimumab har været en medvirkende eller forværende faktor.

Reaktioner på injektionsstedet

I de kontrollerede perioder af de pivotale studier havde 5,4% af de golimumab-behandlede patienter reaktioner på injektionsstedet sammenlignet med 2,0% hos kontrolpatienter. Tilstedeværelsen af antistoffer mod golimumab kan øge risikoen for reaktioner på injektionsstedet. Hovedparten af reaktionerne på injektionsstedet var milde og moderate, og det hyppigste tegn var erytem på injektionsstedet. Det har generelt ikke været nødvendigt at afbryde behandlingen med lægemidlet pga. reaktioner på injektionsstedet.

I de kontrollerede fase IIb- og/eller III-studier med RA, PsA, AS, nr-aksial SpA svær persisterende astma og fase II/III-studierne med UC udviklede ingen patienter i behandling med golimumab anafylaktiske reaktioner.

Autoimmune antistoffer

I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder af de pivotale studier til og med 1 års *follow-up* blev 3,5% af de golimumab-behandlede patienter og 2,3% af kontrolpatienterne testet ANA-positive (titer 1:160 eller mere). Ved 1 års *follow-up* var hyppigheden af anti-dsDNA-antistoffer 1,1% hos patienter, der var anti-dsDNA-negative ved *baseline*.

Pædiatrisk population

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

Golimumabs sikkerhed er undersøgt i et fase-III studie med 173 pJIA-patienter i alderen 2 til 17 år. Den gennemsnitlige opfølgingsperiode var ca. 2 år. I dette studie var type og frekvens af de rapporterede bivirkninger generelt de samme som set i RA-studier med voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Enkelt doser på op til 10 mg/kg er administreret intravenøst i et klinisk studie uden dosisbegrænsende toksicitet. Ved tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten bliver overvåget for sygdomstegn eller symptomer på bivirkninger, og at passende symptomatisk behandling igangsættes med det samme.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, tumornekrosefaktor-alfa (TNF α)-hæmmere, ATC-kode: L04AB06

Virkningsmekanisme

Golimumab er et humant monoklonalt antistof, der binder sig med høj affinitet til både opløselige og transmembrane former af TNF α , hvilket forhindrer binding af TNF α til dens receptorer.

Farmakodynamisk virkning

Det er påvist, at binding af human TNF ved hjælp af golimumab neutraliserer TNF α -induceret ekspression af adhæsionsmolekylerne E-selectin, vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 og intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 på overfladen af humane endotelceller. *In vitro* var TNF-induceret sekretion af interleukin (IL)-6, IL-8 og granulocyt/makrofag-kolonistimulerende faktor (GM-CSF) fra humane endotelceller også hæmmet af golimumab.

Relativ forbedring af C-reaktiv protein (CRP)-niveauet blev observeret i forhold til placebogrupeerne, og behandling med Simponi resulterede i signifikant reduktion i forhold til *baseline* af serumniveauer for IL-6, ICAM-1, matrix-metalloproteinase (MMP)-3 og vascular endothelial growth factor (VEGF) sammenlignet med kontrolbehandling. Derudover var TNF α niveauet reduceret hos patienter med RA og AS og niveauet af IL-8 var reduceret i PsA-patienter. Disse ændringer blev observeret ved første evaluering (uge 4) efter administration af Simponi og var generelt opretholdt til uge 24.

Klinisk virkning

Reumatoid artrit

Simponis virkning blev demonstreret i tre randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenter-studier med over 1.500 patienter \geq 18 år med moderat til svær aktiv RA, diagnosticeret i henhold til American College of Rheumatology (ACR)-kriterier i mindst 3 måneder op til screening. Patienterne havde mindst 4 hævede og 4 ømme led. Simponi eller placebo blev administreret subkutant hver 4. uge.

GO-FORWARD evaluerede 444 patienter, som havde aktiv RA trods en stabil MTX dosis på mindst 15 mg/uge, og som ikke var tidligere behandlet med et anti-TNF-middel. Patienter blev randomiseret til at modtage placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX eller Simponi 100 mg + placebo. Patienter, som fik placebo + MTX, skiftede til Simponi 50 mg + MTX efter 24. uge. Ved uge 52 påbegyndte patienterne en længerevarende open-label-fortsættelse.

GO-AFTER evaluerede 445 patienter, som tidligere var behandlet med en eller flere af anti-TNF-midlerne adalimumab, etanercept eller infliximab. Patienterne blev randomiserede til at få placebo, Simponi 50 mg eller Simponi 100 mg. Patienterne fik lov til at fortsætte med DMARD-behandling med MTX, sulfasalazin (SSZ) og/eller hydroxychloroquin (HCQ) under studiet. Årsager til seponering af tidligere anti-TNF behandling var mangel på effekt (58%), intolerance (13%) og/eller andre årsager end sikkerhed og effekt (29%, hovedsageligt økonomiske årsager).

GO-BEFORE evaluerede 637 patienter med aktiv RA, som var MTX-naive og ikke tidligere havde været behandlet med anti-TNF-stoffer. Patienterne blev randomiseret til at få placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX eller Simponi 100 mg + placebo. Ved uge 52 påbegyndte patienterne en længerevarende open-label-fortsættelse, i hvilken patienter, som fik placebo + MTX, og som havde mindst et ømt eller hævet led, skiftede til Simponi 50 mg + MTX.

I GO-FORWARD var de (sammensatte) primære endepunkter den procentdel af patienterne, der opnåede et ACR 20-respons i uge 14, og forbedringer fra *baseline* i Health Assessment Questionnaire (HAQ) ved uge 24. I GO-AFTER var det primære endepunkt den procentdel af patienterne, der opnåede et ACR 20-respons i uge 14. I GO-BEFORE var de sammensatte primære endepunkter den

procentdel af patienterne, der opnåede ACR 50-respons i uge 24, og ændringen fra *baseline* i van der Heide-modificeret Sharp (vdH-S) score i uge 52. Ud over de primære endepunkter blev betydningen af Simponi-behandling på tegn og symptomer på artrit, radiografisk respons, fysisk funktion og sundhedsrelateret livskvalitet evalueret.

Generelt blev der ikke observeret klinisk relevant forskel af effekten mellem Simponi 50 mg og 100 mg sammen med MTX til og med uge 104 i GO-FORWARD og GO-BEFORE og til og med uge 24 i GO-AFTER. I henhold til studiedesignet kan patienterne i langtidsopfølgningen af de enkelte RA-studier have skiftet mellem doserne 50 mg og 100 mg Simponi efter studielægens skøn.

Sygdomstegn og symptomer

De vigtigste ACR-resultater for Simponi 50 mg dosis ved uge 14, 24 og 52 i GO-FORWARD, GO-AFTER og GO-BEFORE er vist i tabel 2 og beskrevet nedenfor. Der blev observeret effekt af behandlingen ved første evaluering (uge 4) efter Simponi-administration.

I GO-FORWARD var der 89 forsøgspersoner, som blev randomiseret til Simponi 50 mg + MTX, og ud af disse var 48 stadig i denne behandling ved uge 104. Blandt disse havde 40, 33 og 24 patienter henholdsvis ACR 20-/50-/70-respons ved uge 104. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med Simponi, sås samme ACR 20-/50-/70-respons fra uge 104 til og med uge 256.

I GO-AFTER var den procentdel af patienterne, der fik et ACR 20-respons, større for patienter, der fik Simponi, i forhold til patienter, der fik placebo, uanset begrundelsen for ophør af en eller flere tidligere anti-TNF-behandlinger.

Tabel 2
Nøgleresultater for effekt fra de kontrollerede dele af GO-FORWARD, GO-AFTER og GO-BEFORE

	GO-FORWARD Aktiv RA til trods for MTX		GO-AFTER Aktiv RA, tidligere behandlet med en eller flere anti-TNF-midler		GO-BEFORE Aktiv RA, MTX-naive	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Respondenter, % af patienterne						
ACR 20						
Uge 14	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
Uge 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Uge 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Uge 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Uge 24	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
Uge 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Uge 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Uge 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Uge 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n afspejler antal randomiserede patienter; det reelle antal patienter til vurdering ved hvert endepunkt kan variere med tidspunkterne.

* p ≤ 0,001

NA: Ikke relevant

I GO-BEFORE var de primære analyser af ACR 50 hos patienter med moderat til svær reumatoid artrit (kombineret Simponi 50 mg og 100 mg + MTX-grupper *versus* MTX alene) ikke statistisk

signifikante i uge 24 ($p = 0,053$). I den samlede population var procentdelen af patienter, som opnåede et ACR-respons ved uge 52, generelt højere i Simponi 50 mg + MTX-gruppen sammenlignet med MTX alene, men forskellen var ikke signifikant (se tabel 2). Yderligere analyser blev udført i undergrupper, som repræsenterede den nævnte population af patienter med svær, aktiv og progressiv RA. Der blev generelt vist en større effekt af Simponi 50 mg + MTX *versus* MTX alene i den nævnte population sammenlignet med den samlede population.

I GO-FORWARD og GO-AFTER blev den klinisk relevante og statistisk signifikante respons i Disease Activity Scale (DAS)28 observeret ved hvert af de præspecificerede tidspunkter, uge 14 og uge 24 ($p \leq 0,001$). Hos de patienter, som forblev i samme Simponi-behandling, som de var randomiseret til fra studiestart, blev DAS28-respons opretholdt til og med uge 104. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med Simponi, var DAS28-responset det samme fra uge 104 til og med uge 256.

I GO-BEFORE blev et major klinisk respons, defineret som vedligeholdelse af ACR 70 over en sammenhængende 6-måneders periode, målt. I uge 52 opnåede 15% af patienterne i Simponi 50 mg + MTX-gruppen et major klinisk respons sammenlignet med 7% af patienterne i placebo + MTX-gruppen ($p = 0,018$). Blandt 159 forsøgspersoner, som blev randomiseret til Simponi 50 mg + MTX, fulgte 96 stadig denne behandling i uge 104. Ud af disse havde henholdsvis 85, 66 og 53 patienter et ACR 20-/50-/70-respons i uge 104. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med Simponi, sås samme ACR 20-/50-/70-respons fra uge 104 til og med uge 256.

Radiografisk respons

I GO-BEFORE blev ændringen i vdH-S-score fra *baseline* brugt til at bedømme graden af strukturel ødelæggelse. vdH-S er en sammensat score for strukturel ødelæggelse, hvor antallet og omfanget af led-erosioner samt graden af ledforsnævring i hænder/håndled og fødder måles radiografisk. Nøgleresultater for Simponi 50 mg-dosen i uge 52 er vist i tabel 3.

Antallet af patienter uden nye erosioner eller med en ændring i den totale vdH-S-score fra *baseline* ≤ 0 var signifikant højere i Simponi-behandlingsgruppen end i kontrolgruppen ($p = 0,003$). De radiografiske effekter, som blev observeret i uge 52, blev opretholdt frem til uge 104. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med Simponi, var de radiografiske virkninger de samme fra uge 104 til og med uge 256.

Tabel 3
Gennemsnitlige (SD) radiografiske ændringer fra *baseline* i total-vdH-S-score i uge 52 i den samlede GO-BEFORE-population

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Total score		
<i>Baseline</i>	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Ændring fra <i>baseline</i>	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erosions-score		
<i>Baseline</i>	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Ændring fra <i>baseline</i>	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
JSN-score		
<i>Baseline</i>	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Ændring fra <i>baseline</i>	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n angiver antal randomiserede patienter

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Fysisk funktion og sundhedsrelateret livskvalitet

Fysisk funktion og funktionsnedsættelse blev bedømt som et separat endepunkt i GO-FORWARD og GO-AFTER ved brug af funktionsindexet HAQ DI. Simponi viste i disse studier klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring i HAQ DI fra *baseline* versus kontrol ved uge 24. Hos de patienter,

som blev i samme behandling med Simponi, som de var randomiseret til fra studiestart, blev en forbedring i HAQ DI opretholdt til og med uge 104. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med Simponi, var forbedringen i HAQ DI den samme fra uge 104 til og med uge 256.

I GO-FORWARD demonstrerede Simponi klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring i sundhedsrelateret livskvalitet målt som den fysiske komponent af SF-36 i forhold til placebo ved uge 24. Hos de patienter, som blev i samme behandling med Simponi, som de var randomiseret til fra studiestart, blev en forbedring i den fysiske komponent i SF-36 opretholdt til og med uge 104. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med Simponi, var forbedringen i den fysiske komponent SF-36 den samme fra uge 104 til og med uge 256. I GO-FORWARD og GO-AFTER blev der observeret statistisk signifikante forbedringer i træthed målt som funktionel vurdering af kronisk sygdomsbehandling (FACIT-F).

Psoriasisartrit

Simponis sikkerhed og effekt blev vurderet i et, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie (GO-REVEAL) hos 405 voksne patienter med aktiv psoriasisartrit (≥ 3 hævede led og ≥ 3 ømme led) på trods af non-steroid anti-inflammatorisk (NSAID) eller DMARD-behandling. Patienter i dette studie har haft diagnosen PsA i mindst 6 måneder og har som minimum haft mild psoriasis sygdom. Patienter med hver subtype af psoriasisartrit blev inkluderet, inklusive polyartikulær artrit uden reumatoide noduli (43%), asymmetrisk perifer artrit (30%), distal interphalangeal (DIP) ledartrit (15%), spondylit med perifer artrit (11%) og artrit mutilans (1%). Tidligere behandling med anti-TNF midler var ikke tilladt. Simponi eller placebo blev administreret subkutant hver 4. uge. Patienter blev randomiseret til placebo, Simponi 50 mg eller Simponi 100 mg. Patienter, som fik placebo, blev skiftet over til Simponi 50 mg efter uge 24. Ved uge 52 påbegyndte patienterne en åben langtidsopfølgingsperiode. Ca. 48% af patienterne fortsatte på stabile methotrexatdoser (≤ 25 mg/uge). De sammensatte primære endepunkter var den procentdel af patienterne, der opnåede ACR 20-respons ved uge 14 og ændring fra *baseline* i total-PsA modificeret vdH-S score ved uge 24.

Generelt blev der ikke observeret nogle klinisk relevante forskelle i effekten mellem Simponi 50 mg og 100 mg dosisregimerne til og med uge 104. I henhold til studiedesignet kan patienterne i langtidsopfølgingsperioden have skiftet mellem doserne 50 mg og 100 mg Simponi efter studielægens skøn.

Tegn og symptomer

De vigtigste resultater for 50 mg dosis ved uge 14 og 24 er vist i tabel 4 og beskrevet nedenfor.

Tabel 4
Nøgleresultater for effekt fra GO-REVEAL

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

-
- * $p < 0,05$ for alle sammenligninger
 - ^a n reflekterer randomiserede patienter; det reelle antal af patienter til vurdering ved hvert endepunkt kan variere med tidspunkterne
 - ^b *Psoriasis Area and Severity Index*
 - ^c Baseret på delmængden af patienter med $\geq 3\%$ BSA involveret ved *baseline*, 79 patienter (69,9%) i placebo gruppen og 109 (74,3%) i Simponi 50 mg-gruppen.

Respons blev observeret ved første evaluering (uge 4) efter den initiale Simponiadministration. Sammenlignelige ACR 20-respons blev observeret i uge 14 hos patienter med polyartikulær artrit uden reumatoide noduli og asymmetrisk perifer artrit PsA-subtyper. Antallet af patienter med andre PsA-subtyper var for lavt til at give en meningsfuld evaluering. Responsene var sammenlignelige hos Simponibehandlede patienter, uanset om der blev givet MTX samtidigt eller ej. Blandt 146 patienter, som var randomiseret til Simponi 50 mg, var 70 stadig i denne behandling ved uge 104. Af disse 70 patienter havde henholdsvis 64, 46 og 31 patienter et ACR-respons på 20/50/70. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med Simponi, sås samme ACR-respons på 20-/50-/70 fra uge 104 til og med uge 256.

Der blev også observeret statistisk signifikant respons i DAS28 i uge 14 og 24 ($p < 0,05$).

Ved uge 24 sås der forbedringer i parametrene for perifer aktivitet, karakteristiske for psoriasisartrit (fx antallet af hævede led, antallet af smertefulde/ømme led, dactylitis og enthesitis) hos patienter behandlet med Simponi. Simponibehandling resulterede i signifikant forbedret fysisk funktion vurderet ved HAQ DI, samt signifikant forbedret sundhedsrelateret livskvalitet målt ved den fysiske og mentale komponent af SF-36. Blandt de patienter, som forblev på den Simponibehandling, som de var randomiseret til ved studiestart, blev DAS28- og HAQ DI-respons bibeholdt til uge 104. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med Simponi, var DAS28- og HAQ DI-responset det samme fra uge 104 til og med uge 256.

Radiografisk respons

Strukturel ødelæggelse i både hænder og fødder blev vurderet radiografisk ved ændring fra *baseline* i vdH-S score, modificeret for PsA ved tilføjelse af distale interfalangeale (DIP) led i hænderne.

Behandling med Simponi 50 mg reducerede progressionshastigheden af ødelæggelse af de perifere led sammenlignet med placebo ved uge 24, målt i ændring i total modificeret vdH-S score (middel \pm SD score var $0,27 \pm 1,3$ i placebogruppen sammenlignet med $-0,16 \pm 1,3$ i Simponigruppen; $p = 0,011$) i forhold til *baseline*. Ud af 146 patienter, som var randomiseret til Simponi 50 mg, var røntgendata tilgængelige for 126 patienter ved uge 52, hvoraf 77% viste ingen progression sammenlignet med *baseline*. Ved uge 104 var røntgendata tilgængelige for 114 patienter, og 77% viste ingen progression i forhold til *baseline*. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med Simponi, viste et lignende antal patienter ingen progression fra uge 104 til og med uge 256.

Aksial spondylartrit

Ankyloserende spondylit

Simponis virkning og sikkerhed blev undersøgt i et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (GO-RAISE) hos 356 voksne patienter med aktiv ankyloserende spondylit (defineret som *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) ≥ 4 og VAS for total rygsmerter ≥ 4 på en skala på 0-10 cm). Patienter, der var inkluderet i dette studie, havde aktiv sygdom, selvom de var i behandling eller havde været i behandling med NSAID eller DMARD, og var ikke tidligere behandlet med anti-TNF. Simponi eller placebo blev administreret subkutant hver 4. uge. Patienterne blev randomiseret til placebo, Simponi 50 mg og Simponi 100 mg, og fik samtidig lov til at fortsætte behandling med DMARD (MTX, SSZ og/eller HCQ). Det primære endepunkt var den procentdel af patienter, der opnåede Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group (ASAS) 20 respons i uge 14. Placebo kontrollerede effekt data blev samlet og analyseret frem til uge 24.

De vigtigste resultater for 50 mg dosis er vist i tabel 5 og beskrevet nedenfor. Generelt er der ingen klinisk relevant forskel i effektmålene mellem Simponi 50 mg og 100 mg doseringsregime til og med uge 24. I henhold til studiedesignet kan patienterne i langtidsopfølgingsperioden have skiftet mellem doserne 50 mg og 100 mg Simponi efter studielægens skøn.

Tabel 5
Nøgleresultater for effekt fra GO-RAISE

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
Respondenter, % af patienterne		
ASAS 20		
Uge 14	22%	59%
Uge 24	23%	56%
ASAS 40		
Uge 14	15%	45%
Uge 24	15%	44%
ASAS 5/6		
Uge 14	8%	50%
Uge 24	13%	49%

* $p \leq 0,001$ for alle sammenligninger

^a n reflekterer randomiserede patienter; det reelle antal af patienter til vurdering ved hvert endepunkt kan variere med tidspunkterne

Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med Simponi, var andelen af patienter med ASAS 20- og ASAS 40-respons den samme fra uge 24 til og med uge 256.

Der blev også set statistisk signifikant respons i BASDAI 50, 70 og 90 ($p \leq 0,017$) i uge 14 og 24. Forbedringer i de vigtigste parametre for sygdomsaktivitet blev observeret ved den første evaluering (uge 4) efter Simponi-administration og ved uge 24. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med Simponi, sås samme hyppighed af forandringer i BASDAI i forhold til *baseline* fra uge 24 til og med uge 256. Der blev observeret samstemmende effekt hos patienterne uanset brugen af DMARD (MTX, sulfasalazin og/eller hydroxychloroquin), HLA-B27 antigenstatus eller *baseline*-CRP-niveau vurderet på ASAS 20-respons ved uge 14.

Simponi-behandling resulterede i en signifikant forbedring af fysisk funktion, vurderet ved forandringer fra *baseline* i BASFI ved uge 14 og 24. Sundhedsrelateret livskvalitet målt som den fysiske komponent af SF-36 var også signifikant forbedret ved uge 14 og 24. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med Simponi, var forbedringen i fysisk funktion og helbredsrelateret livskvalitet den samme fra uge 24 til og med uge 256.

Non-radiografisk aksial spondylartrit

GO-AHEAD

Simponis sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie (GO-AHEAD) hos 197 voksne patienter med svær, aktiv nr-aksial SpA (defineret som de patienter, der opfyldte ASAS-klassifikationskriterierne for aksial spondylartrit, men som ikke opfyldte de modificerede New York-kriterier for AS). De patienter, der deltog i dette studie, havde aktiv sygdom (defineret som BASDAI ≥ 4 og VAS for total rygsmerte ≥ 4 , hver på en skala på 0-10 cm) på trods af aktuel eller tidligere NSAID-behandling og havde ikke tidligere fået behandling med biologiske lægemidler herunder anti-TNF-behandling. Patienterne blev vilkårligt randomiseret til placebo eller Simponi 50 mg givet subkutant hver 4. uge. Ved uge 16 gik patienterne ind i en åben periode, hvor alle patienter fik Simponi 50 mg subkutant hver 4. uge til og med uge 48 med vurderinger af virkning til og med uge 52 og sikkerhedsopfølgning til og med uge 60. Ca. 93% af patienterne, som fik Simponi i starten af den åbne studieforløb (uge 16), forblev i behandling til og med afslutningen af studiet (uge 52). Der blev udført analyser på populationerne *All Treated* (AT, N = 197) og *Objective Signs of Inflammation* (OSI, N = 158, defineret ved forhøjet CRP og/eller tegn på sakroiliit ved MRI ved *baseline*). Placebokontrollerede data vedrørende virkning blev indsamlet og analyseret til og med uge 16. Det primære endepunkt var andelen af patienter, der opnåede ASAS 20-respons ved uge 16. Nøgleresultaterne fremgår af tabel 6 og er beskrevet nedenfor.

Tabel 6
Nøgleresultater fra GO-AHEAD-studiet ved uge 16

Bedring i tegn og symptomer				
	<i>All treated-population (AT)</i>		<i>Objective signs of inflammation-population (OSI)</i>	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Respondenter, % af patienterne				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS Partiel Remission	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Hæmning af inflammation i led med sakroiliit (SI) målt ved MRI				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Gennemsnitlig ændring i SPARCC ^d MRI-score for led med sakroiliit	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n afspejler randomiserede og behandlede patienter

^b *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein* (AT-Placebo, N = 90; AT-Simponi 50 mg, N = 88; OSI-Placebo, N = 71; OSI-Simponi 50 mg, N = 71)

^c n afspejler antal patienter med MRI-data ved *baseline* og uge 16

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

** p < 0,0001 for Simponi vs placebo sammenligninger

* p < 0,05 for Simponi vs placebo sammenligninger

Der blev påvist statistisk signifikant bedring i tegn og symptomer på svær, aktiv nr-aksial SpA ved uge 16 hos patienter, der var blevet behandlet med Simponi 50 mg sammenlignet med placebo (tabel 6). Der sås bedring ved første vurdering (uge 4) efter den initiale administration af Simponi. SPARCC-scoren målt ved MRI viste statistisk signifikant reduktion af inflammation i led med sakroiliit ved uge 16 hos patienter, der blev behandlet med Simponi 50 mg sammenlignet med placebo (tabel 6). Smerte vurderet ved VAS for total rygsmerte og natlig rygsmerte og sygdomsaktivitet målt ved ASDAS-C viste også statistisk signifikant bedring fra *baseline* til uge 16 hos patienter, der blev behandlet med Simponi 50 mg sammenlignet med placebo (p < 0,0001).

Der blev påvist statistisk signifikant bedring i spinal mobilitet vurderet ved BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) og i fysisk funktion vurderet ved BASFI hos patienter, der var blevet behandlet med Simponi 50 mg sammenlignet med patienter i placebogruppen (p < 0,0001). Patienter, der var blevet behandlet med Simponi, oplevede signifikant flere forbedringer i helbredsrelateret livskvalitet, vurderet ved ASQoL, EQ-5D samt fysiske og mentale komponenter af SF-36, og oplevede signifikant flere forbedringer i ydeevne vurderet ved større forbedring i nedsat arbejdsevne totalt set og i nedsat aktivitetsniveau vurderet ved WPAI-spørgeskemaet end patienter, der fik placebo.

For alle endepunkterne beskrevet ovenfor blev der også påvist statistisk signifikante resultater i OSI-populationen ved uge 16.

I både AT- og OSI-populationen fortsatte bedringen i tegn og symptomer, spinal mobilitet, fysisk funktion, livskvalitet og produktivitet, som blev observeret ved uge 16 hos de patienter, der blev behandlet med Simponi 50 mg, hos de patienter, der stadig var i studiet ved uge 52.

GO-BACK

Virkning og sikkerhed af fortsat behandling med golimumab (fuld eller reduceret doseringshyppighed) sammenlignet med seponering af behandling blev vurderet hos voksne patienter (i alderen 18-45 år)

med aktiv nr-aksial SpA, som udviste vedvarende remission i løbet af 10 måneder med månedlig behandling med ikke-blindet Simponi (GO-BACK). Egnede patienter (som opnåede klinisk respons ved måned 4 og inaktiv sygdomsstatus (ASDAS < 1,3) ved både måned 7 og 10), som indtrådte i den dobbeltblindede seponeringsfase, blev randomiseret til fortsat månedlig behandling med Simponi (fuldt behandlingsregime, N = 63), behandling hver 2. måned med Simponi (reduceret behandlingsregime, N = 63) eller månedlig behandling med placebo (seponering af behandling, N = 62) i op til ca. 12 måneder.

Det primære virkningsendepunkt var andelen af patienter uden opblussen af sygdomsaktivitet. Patienter, der oplevede en opblussen af sygdommen, dvs. fik en ASDAS indsamlet ved 2 på hinanden følgende vurderinger, som begge viste enten en absolut score på $\geq 2,1$ eller en stigning efter seponering på $\geq 1,1$ i forhold til måned 10 (afslutningen af den ikke-blindede periode), genoptog månedlig behandling med Simponi i en ikke-blindet genbehandlingsfase med henblik på at karakterisere klinisk respons.

Klinisk respons efter dobbeltblindet seponering af behandling

Blandt de 188 patienter med inaktiv sygdom, som fik mindst en dosis dobbeltblindet behandling, oplevede en signifikant ($p < 0,001$) større andel af patienterne ikke en opblussen af sygdommen, da de fortsatte behandlingen med Simponi med enten et fuldt behandlingsregime (84,1%), eller et reduceret behandlingsregime (68,3%) sammenlignet med seponering af behandling (33,9%) (tabel 7).

Tabel 7
Analyse af andelen af patienter uden opblussen af sygdommen^a
Fuldt analysesæt (FAS)-population (periode 2 – dobbeltblindet)

Behandling	n/N	%	Forskel i % versus placebo	
			Estimat (95% CI) ^b	p-værdi ^b
GLM SC QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM SC Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Placebo	21/62	33,9		

Det fulde analysesæt inkluderer alle randomiserede deltagere, som opnåede inaktiv sygdom i periode 1 og fik mindst en dosis blindet studiebehandling.

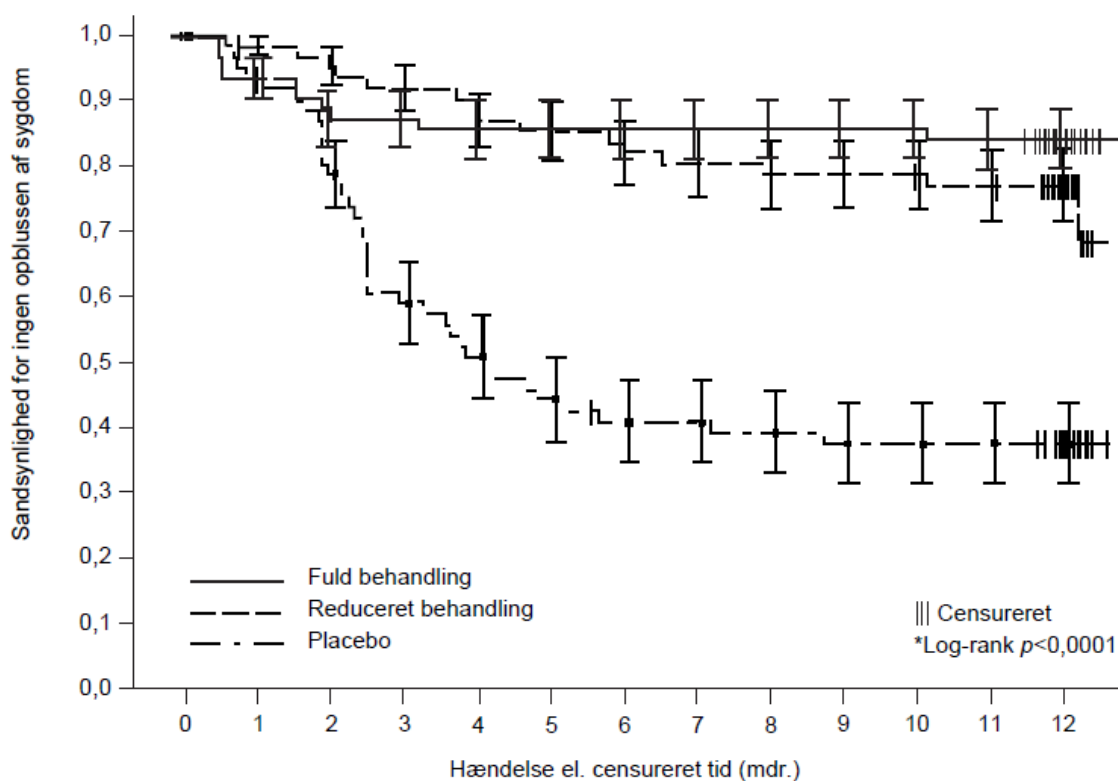
^a Defineret som ASDAS ved 2 på hinanden følgende besøg, som begge viser enten en absolut score $\geq 2,1$ eller en stigning efter seponering på $\geq 1,1$ i forhold til måned 10 (besøg 23).

^b Type I-fejlprocent over multiple behandlingssammenligninger (GLM SC QMT versus placebo og GLM SC Q2MT versus placebo) blev kontrolleret ved hjælp af en sekventiel (*step-down*) testprocedure. Afledt på basis af den stratificerede Miettinen og Nurminen-metode med CRP-level (> 6 mg/l eller ≤ 6 mg/l) som stratificeringsfaktor. Deltagere, som forlod periode 2 før tid og før en 'opblussen' af sygdommen vil blive medregnet som havende en 'opblussen' af sygdommen.

N = Samlet antal deltagere; n = antal deltagere uden en opblussen af sygdommen; GLM = golimumab; SC = subkutant, QMT = månedlig dosering; Q2MT = dosering hver anden måned.

Forskellen i tid-til-første opblussen af sygdommen mellem gruppen med seponering af behandling og begge behandlingsgrupper med Simponi er vist i figur 1 (log-rank $p < 0,0001$ for hver sammenligning). I placebogruppen startede opblussen af sygdommen ca. 2 måneder efter Simponi blev seponeret, hvor størstedelen af opblussen af sygdom forekom inden for 4 måneder efter seponering af behandlingen (figur 1).

Figur 1: Kaplan-Meier-analyse af tid-til-første opblussen af sygdom



Deltagere i risikogruppe

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

*Endepunkt er ikke justeret for multiplicitet. Stratificeret ud fra CRP-niveau (> 6 mg/l eller ≤ 6 mg/l). Opblussen af sygdom blev defineret som en ASDAS ved 2 på hinanden følgende besøg, som begge viste enten en absolut score på ≥ 2,1 eller en stigning efter seponering på ≥ 1,1 i forhold til måned 10 (besøg 23). Deltagere uden opblussen af sygdom blev censureret på seponeringstidspunktet eller ved måned 13 i periode 2 med dobbeltblindet behandling. Starten på periode 2 repræsenterer dag 1 i Kaplan-Meier-analysen for det fulde analysesæt.

Klinisk respons på genbehandling for en opblussen af sygdommen

Klinisk respons blev defineret som en BASDAI-forbedring på ≥ 2 eller ≥ 50% i forhold til gennemsnittet af de 2 på hinanden følgende BASDAI-scoringer, der tilskrives opblussen af sygdommen. Af de 53 deltagere i regimet med reduceret dosering eller regimet med seponering af behandling, der havde bekræftet opblussen af sygdommen, opnåede 51 (96,2%) et klinisk respons på Simponi inden for de første 3 måneders genbehandling, selvom færre patienter (71,7%) havde vedvarende respons i alle 3 måneder.

Colitis ulcerosa

Simponis virkning blev vurderet i to randomiserede, dobbeltblindede, placekontrollerede kliniske studier hos voksne patienter.

Induktionsstudiet (PURSUIT-Induction) vurderede patienter med moderat til svær, aktiv colitis ulcerosa (Mayo-score 6 til 12; endoskopi-subscore ≥ 2) med utilstrækkeligt respons på eller som ikke kunne tåle konventionelle behandlinger, eller som var afhængige af kortikosteroid. I doseringsdelen af studiet blev 761 patienter randomiseret til at få enten 400 mg Simponi subkutant i uge 0 og 200 mg i uge 2 eller 200 mg Simponi subkutant i uge 0 og 100 mg i uge 2 eller placebo subkutant i uge 0 og 2. Samtidige stabile doser af orale aminosalicylater, kortikosteroider og/eller immunmodulerende lægemidler var tilladt. Simponis virkning til og med uge 6 blev vurderet i dette studie.

Resultatet fra vedligeholdelsesstudiet (PURSUIT-Maintenance) var baseret på vurdering af 456 patienter, som opnåede klinisk respons på forudgående Simponi-induktion. Patienterne blev randomiseret til at få Simponi 50 mg, Simponi 100 mg eller placebo subkutant hver 4. uge. Samtidige stabile doser af orale aminosalicylater og/eller immunmodulerende lægemidler var tilladt. Kortikosteroider skulle nedtrappes ved starten af vedligeholdelsesstudiet. Simponis virkning til og med uge 54 blev vurderet i dette studie. Patienter, som havde gennemført vedligeholdelsesstudiet til og med uge 54, fortsatte behandlingen i en studieforlængelse, hvor virkning blev vurderet til og med uge 216. Vurderingen af virkning i studieforlængelsen blev baseret på ændringer i brug af kortikosteroider, lægens globale vurdering af sygdomsaktivitet og forbedring af livskvalitet målt ved spørgeskemaet *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ).

Tabel 8
Nøgleresultater vedrørende virkning fra PURSUIT – Induction og PURSUIT – Maintenance

PURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253	
Procentdel af patienter			
Patienter med klinisk respons i uge 6 ^a	30%	51% **	
Patienter med klinisk remission i uge 6 ^b	6%	18% **	
Patienter med heling af slimhinde i uge 6 ^c	29%	42% **	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo^d N = 154	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 100 mg N = 151
Procentdel af patienter			
Vedligeholdelse af respons (patienter med klinisk respons til og med uge 54) ^e	31%	47% *	50% **
Vedvarende remission (patienter med klinisk remission i både uge 30 og uge 54) ^f	16%	23% ^g	28% *

N = antal patienter

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a Defineret som fald i forhold til *baseline* i Mayo-scoren med ≥ 30% og ≥ 3 point, ledsaget af et fald i rektal-blødning-subscore på ≥ 1 eller en rektal-blødning-subscore på 0 eller 1.

^b Defineret som en Mayo-score ≤ 2 point, uden individuel subscore > 1

^c Defineret som 0 eller 1 på endoskopi-subscoren i Mayo-scoren.

^d Kun Simponi-induktion.

^e Patienterne blev vurderet for UC-sygdomsaktivitet ved partiel Mayo-score hver 4. uge (manglende respons blev bekræftet ved endoskopi). Derfor var en patient, som opretholdt respons, i en tilstand af vedvarende klinisk respons ved hver evaluering til og med uge 54.

^f En patient skulle være i remission i både uge 30 og 54 (uden at udvise manglende respons på noget tidspunkt til og med uge 54) for at opnå varig remission.

^g Hos patienter, der vejede < 80 kg, udviste en større del af de patienter, der fik 50 mg vedligeholdelsesbehandling, vedvarende klinisk remission sammenlignet med dem, der fik placebo.

Flere Simponi-behandlede patienter udviste vedvarende heling af slimhinden (patienter med heling af slimhinde i både uge 30 og uge 54) i 50 mg-gruppen (42%, nominal p-værdi < 0,05) og i 100 mg-gruppen (42%, p < 0,005) sammenlignet med patienterne i placebogruppen (27%).

Blandt de 54% af patienterne (247/456), der fik samtidig kortikosteroidbehandling ved starten af PURSUIT-Maintenance, var den andel af patienterne, som opretholdt klinisk respons til og med uge 54, og som ikke fik samtidig kortikosteroidbehandling i uge 54, større i 50 mg-gruppen (38%, 30/78) og 100 mg-gruppen (30%, 25/82) end i placebogruppen (21%, 18/87). Den andel af patienterne, som havde seponeret kortikosteroider ved uge 54, var større i 50 mg-gruppen (41%, 32/78) og 100 mg-gruppen (33%, 27/82) end i placebogruppen (22%, 19/87). Blandt de patienter, som

indtrådte i studieforlængelsen, blev andelen af forsøgspersoner, som forblev kortikosteroidfrie, generelt opretholdt til og med uge 216.

Patienter, som ikke opnåede klinisk respons ved uge 6 i induktionsstudierne PURSUIT-Induction, fik Simponi 100 mg hver 4. uge i vedligeholdelsesstudiet PURSUIT-Maintenance. Ved uge 14 opnåede 28% af disse patienter respons defineret ud fra partiel Mayo-score (fald på ≥ 3 point sammenlignet med induktionsstart). Ved uge 54 var de observerede kliniske resultater hos disse patienter sammenlignelige med de kliniske resultater, som blev indberettet for patienterne, der opnåede klinisk respons ved uge 6.

Ved uge 6 forbedrede Simponi livskvaliteten væsentligt målt ved ændring i forhold til *baseline* ved en sygdomsspecifik metode, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ). Blandt de patienter, som fik Simponi vedligeholdelsesbehandling, blev forbedringen af livskvaliteten målt ved IBDQ opretholdt til og med uge 54.

Ca. 63% af patienterne, som fik Simponi i starten af studieforlængelsen (uge 56), forblev i behandling til og med afslutningen af studiet (sidste administration af golimumab ved uge 212).

Immunogenicitet

Hos 5% (105/2.062) af de golimumab-behandlede patienter blev der ved hjælp af en enzymkoblet immunanalyse (EIA) detekteret og testet antistoffer mod golimumab på tværs af fase III RA-, PsA- og AS-studierne til og med uge 52. Næsten alle antistoffer var neutraliserende *in vitro*. Tilsvarende hyppighed blev vist på tværs af de reumatologiske indikationer. Samtidig behandling med MTX resulterede i en mindre andel af patienter med antistoffer mod golimumab i forhold til patienter, der fik golimumab uden MTX (ca. hhv. 3% [41/1.235] *versus* 8% [64/827]).

Til og med uge 52 blev der ved hjælp af EIA-metoden detekteret antistoffer mod golimumab hos 7% (14/193) af de golimumab-behandlede patienter med nr-aksial SpA.

Der blev ved hjælp af EIA-metoden detekteret antistoffer mod golimumab hos 3% (26/946) af de golimumab-behandlede patienter i fase II- og III-UC-studierne til og med uge 54. 68% (21/31) af de antistofpositive patienter havde neutraliserende antistoffer *in vitro*. Samtidig behandling med immunmodulerende lægemidler (azathioprin, 6-mercaptopurin og MTX) resulterede i en mindre andel af patienter med antistoffer mod golimumab i forhold til patienter, der fik golimumab uden immunmodulerende lægemidler (hhv. 1% (4/308) *versus* 3% (22/638)). Hos de patienter, som fortsatte i studieforlængelsen og havde evaluerbare prøver til og med uge 228, blev der detekteret antistoffer mod golimumab hos 4% (23/604) af de golimumab-behandlede patienter. 82% (18/22) af de antistofpositive patienter havde neutraliserende antistoffer *in vitro*.

Der blev anvendt en lægemiddel-tolerant EIA-metode i pJIA-studiet til detektion af antistoffer mod golimumab. På grund af højere følsomhed og bedre lægemiddel-tolerance var det forventet, at der ville blive fundet en højere incidens af antistoffer mod golimumab med den lægemiddel-tolerante EIA-metode i forhold til EIA-metoden. I fase III-studiet med pJIA blev der til og med uge 48 ved hjælp af den lægemiddel-tolerante EIA-metode fundet antistoffer mod golimumab hos 40% (69/172) af de golimumab-behandlede børn, hvoraf størstedelen havde en titer under 1:1000. Der blev set en indvirkning på golimumabkoncentrationen i serum ved titer $> 1:100$, mens der ikke blev set en indvirkning på effekten før titer $> 1:1000$, selvom antallet af børn med titer $> 1:1000$ var lavt (N = 8). Blandt de børn, der blev testet positive for antistoffer mod golimumab, havde 39% (25/65) neutraliserende antistoffer. Den højere incidens af antistoffer ved den lægemiddel-tolerante EIA-metode havde ikke en klar indvirkning på lægemiddelniveau, virkning og sikkerhed og repræsenterer derfor ikke nye sikkerhedssignaler, da det hovedsageligt var antistoffer med lav titer.

Tilstedeværelsen af antistoffer mod golimumab kan øge risikoen for reaktioner på injektionsstedet (se pkt. 4.4). Det lille antal af patienter, som var antistof positive, begrænser muligheden for at drage endelige konklusioner omkring sammenhængen mellem antistoffer mod golimumab og henholdsvis klinisk effekt og sikkerhed.

Da analyser af immunogenicitet er produkt- og assayspecifikke er det ikke hensigtsmæssigt at sammenligne disse data med data fra andre produkter.

Pædiatrisk population

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

Simponis sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret seponeringsstudie (GO-KIDS) hos 173 børn (i alderen 2 til 17 år) med aktiv pJIA med mindst 5 aktive led og utilstrækkeligt respons på MTX. Børn med et polyartikulært forløb af JIA (reumatoid-faktor-positiv eller -negativ polyartrit, udvidet oligoartrit, juvenil psoriasisartrit eller systemisk JIA uden aktuelle systemiske symptomer) blev inkluderet i studiet. Det gennemsnitlige antal aktive led ved *baseline* var 12, og det mediane CRP var 0,17 mg/dl.

Studiets del 1 bestod af en 16-ugers åben fase, hvor de 173 inkluderede børn fik Simponi 30 mg/m² (højst 50 mg) subkutant hver 4. uge og MTX. De 154 børn, der opnåede et pædiatrisk ACR 30-respons ved uge 16, fortsatte i studiets del 2, den randomiserede seponeringsfase, og fik Simponi 30 mg/m² (højst 50 mg) + MTX eller placebo + MTX hver 4. uge. Efter opblussen af sygdommen fik børnene Simponi 30 mg/m² (højst 50 mg) + MTX. Ved uge 48 fortsatte børnene i en længerevarende udvidelsesfase.

Børnene i dette studie udviste pædiatrisk ACR 30-, 50-, 70- og 90-respons fra uge 4.

Ved uge 16 udviste 87% af børnene pædiatrisk ACR 30-respons, og henholdsvis 79%, 66% og 36% af børnene udviste pædiatrisk ACR 50-, 70- og 90-respons. Ved uge 16 havde 34% af børnene inaktiv sygdom defineret som tilstedeværelse af alle følgende komponenter: ingen led med aktiv artrit; ingen feber, udslæt, serosit, splenomegali, hepatomegali eller generaliseret lymfadenopati på grund af JIA; ingen aktiv uveit; normal SR (< 20 mm/time) eller CRP (< 1,0 mg/dl); lægers globale vurdering af sygdomsaktivitet (≤ 5 mm på VAS-skalaen); varighed af morgenstivhed < 15 minutter.

Ved uge 16 udviste alle pædiatriske ACR-komponenter klinisk relevant forbedring i forhold til *baseline* (se tabel 9).

Tabel 9
Forbedring i forhold til *baseline* for pædiatriske ACR-komponenter ved uge 16^a

	Gennemsnitlig forbedring i procent
	Simponi 30 mg/m ² n ^b = 173
Lægers globale vurdering af sygdomsaktivitet (VAS ^c 0-10 cm)	88%
Patienters/forældres globale vurdering af generelt velbefindende (VAS 0-10 cm)	67%
Antal aktive led	92%
Antal led med begrænset bevægelse	80%
Fysisk funktion ved CHAQ ^d	50%
SR (mm/time) ^e	33%

^a *baseline* = uge 0

^b "n" antal inkluderede patienter

^c VAS: Visual Analogue Scale

^d CHAQ: Child Health Assessment Questionnaire

^e SR (mm/time): sænkingsreaktion (mm pr. time)

Det primære endepunkt, andelen af børn som udviste pædiatrisk ACR 30-respons ved uge 16, og som ikke oplevede opblussen af sygdommen mellem uge 16 og uge 48, blev ikke opnået. Størstedelen af børnene oplevede ikke opblussen af sygdommen mellem uge 16 og uge 48 (henholdsvis 59% i gruppen med Simponi + MTX og 53% i gruppen med placebo + MTX; p = 0,41).

En præ-specificeret undergruppeanalyse af det primære endepunkt i forhold til *baseline* CRP (≥ 1 mg/dl *versus* < 1 mg/dl) viste højere forekomst af opblussen af sygdommen i placebo + MTX-gruppen *versus* Simponi + MTX-gruppen blandt forsøgspersoner med CRP ≥ 1 mg/dl ved *baseline* (87% *versus* 40%; $p = 0,0068$).

Ved uge 48 udviste henholdsvis 53% og 55% af børnene i Simponi + MTX-gruppen og placebo + MTX-gruppen pædiatrisk ACR 30-respons, og henholdsvis 40% og 28% af børnene i Simponi + MTX-gruppen og placebo + MTX-gruppen opnåede inaktiv sygdom.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Simponi i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med colitis ulcerosa (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Mediantiden til at nå maksimal serumkoncentration (T_{max}) efter en enkelt subkutan administration af golimumab til raske forsøgspersoner eller patienter med RA varierede fra 2 til 6 dage. Gennemsnittet \pm standardafvigelsen af den maksimale serumkoncentration (C_{max}) var $3,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g/ml}$ efter en subkutan injektion af 50 mg golimumab til en række raske forsøgspersoner.

Efter en enkelt subkutan injektion på 100 mg var absorptionen af golimumab den samme fra overarm, abdomen og lår med en gennemsnitlig absolut biotilgængelighed på 51%. Den absolutte biotilgængelighed af en dosis på 50 mg eller 200 mg golimumab forventes at være den samme, da golimumab udviste tilnærmelsesvis dosis-proportional farmakokinetik efter subkutan administration.

Fordeling

Efter en enkelt i.v.-injektion var det gennemsnitlige fordelingsvolumen 115 ± 19 ml/kg.

Elimination

Den systemiske clearance af golimumab blev estimeret til $6,9 \pm 2,0$ ml/dag/kg. Den terminale halveringstid blev estimeret til ca. 12 ± 3 dage hos raske forsøgspersoner, og samme værdier blev observeret hos patienter med RA, PsA, AS eller UC.

Efter subkutan administration af 50 mg golimumab hver 4. uge til patienter med RA, PsA eller AS, nåede serumkoncentrationen *steady-state* ved uge 12. Ved samtidig administration af MTX resulterede 50 mg golimumab subkutant hver 4. uge i en gennemsnitlig (\pm standardafvigelse) *steady-state*-dalserumkoncentration på ca. $0,6 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ hos RA-patienter med aktiv RA på trods af MTX-behandling, og på ca. $0,5 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ hos patienter med aktiv PsA og ca. $0,8 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ hos patienter med AS. Den gennemsnitlige *steady-state*-dalkoncentration af golimumab i serum hos patienter med nr-aksial SpA var den samme som den, der blev observeret hos patienter med AS efter subkutan administration af 50 mg golimumab hver 4. uge.

Patienter med RA, PsA eller AS, som ikke samtidig fik MTX, havde ca. 30% lavere *steady-state*-dalserumkoncentration af golimumab sammenlignet med dem, der fik MTX samtidigt. Hos et begrænset antal RA-patienter, som blev behandlet med subkutan golimumab i 6 måneder, reducerede samtidig brug af MTX den tilsyneladende clearance af golimumab med ca. 36%. Imidlertid viser populationsfarmakokinetiske analyser, at samtidig brug af NSAID, orale kortikosteroider eller sulfasalazin ikke påvirker den tilsyneladende clearance af golimumab.

Efter induktionsdoser på 200 mg og 100 mg golimumab i henholdsvis uge 0 og 2 og vedligeholdelsesdoser på 50 mg eller 100 mg subkutant hver 4. uge derefter til patienter med UC nåede serumkoncentrationen af golimumab *steady-state* ca. 14 uger efter behandlingsstart. Behandling med 50 mg eller 100 mg golimumab subkutant hver 4. uge i vedligeholdelsesperioden medførte en gennemsnitlig *steady-state*-dalserumkoncentration på henholdsvis ca. $0,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ og $1,8 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$.

Hos patienter med UC, der blev behandlet med 50 mg eller 100 mg golimumab subkutant hver 4. uge, havde samtidig behandling med immunmodulerende lægemidler ingen større indvirkning på golimumabs *steady-state*-dalserumkoncentration.

Patienter, der udviklede antistoffer mod golimumab, havde generelt en lav *steady-state*-dal-serumkoncentration af golimumab (se pkt. 5.1).

Linearitet

Golimumab udviste tilnærmelsesvis dosis-proportional farmakokinetik hos patienter med RA efter en enkelt intravenøs dosis i intervallet 0,1 til 10,0 mg/kg. Efter en enkelt subkutan dosis hos raske forsøgspersoner sås også tilnærmelsesvis dosisproportional farmakokinetik i et interval på 50 mg til 400 mg.

Vægtens indvirkning på farmakokinetikken

Der var en tendens til en højere tilsyneladende clearance af golimumab ved øget vægt (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Golimumabs farmakokinetik blev bestemt hos 173 børn i alderen 2 til 17 år med pJIA. I pJIA-studiet havde de børn, der fik golimumab 30 mg/m² (højest 50 mg) subkutant hver 4. uge, en gennemsnitlig dal-golimumabkoncentration i serum ved *steady state*, som var den samme på tværs af forskellige aldersgrupper, og som også var lig med eller lidt højere end dalkoncentrationen hos voksne RA-patienter, som fik 50 mg golimumab hver 4. uge.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk populationsanalyse og simulering hos børn med pJIA bekræftede forholdet mellem serumeksponering af golimumab og klinisk effekt og understøtter, at der ved doseringsregimet for golimumab på 50 mg hver 4. uge hos børn med pJIA, der vejer mindst 40 kg, opnås samme eksponering, som er vist at være effektiv hos voksne.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Der er ikke udført mutagenicitetsstudier, fertilitetsstudier hos dyr og langvarige karcinogenicitetsstudier med golimumab.

I et studie af fertilitet og generel reproduktiv funktion hos mus blev antallet af gravide mus reduceret ved brug af et tilsvarende antistof som selektivt hæmmede den funktionelle aktivitet af TNF_α. Det er ukendt, om dette skyldes en effekt hos mus af hankøn og/eller hunkøn. I et udviklingstoksicitetsstudie i mus, hvor de fik administreret det samme antistof, og i cynomolgusaber, der fik golimumab, var der ingen indikation for modertoksicitet, embryotoksicitet eller teratogenitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Sorbitol (E 420)

Histidin

Histidin-hydrochloridmonohydrat

Polysorbat 80

Vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte pen eller den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys. Simponi kan opbevares ved temperaturer på op til højst 25 °C i en enkelt periode på op til 30 dage, men den oprindelige udløbsdato, der er trykt på kartonen, må ikke overskrides. Den nye udløbsdato skal skrives på kartonen (op til 30 dage efter datoen for udtagning fra køleskab).

Når Simponi har været opbevaret ved stuetemperatur, må det ikke sættes tilbage på køl igen. Simponi skal kasseres, hvis det ikke er anvendt inden for de 30 dages opbevaring ved stuetemperatur.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Simponi 50 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen

0,5 ml opløsning i en fyldt injektionssprøjte (Type 1-glas) med en fast nål (rustfri stål) og en nålebeskyttelsehætte (gummi indeholdende latex) i en fyldt pen. Simponi findes i pakker indeholdende 1 fyldt pen og en multipakning indeholdende 3 (3 pakker a 1) fyldte penne.

Simponi 50 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

0,5 ml opløsning i en fyldt injektionssprøjte (Type 1-glas) med en fast nål (rustfri stål) og en nålebeskyttelsehætte (gummi indeholdende latex). Simponi findes i pakker indeholdende 1 fyldt injektionssprøjte og en multipakning indeholdende 3 (3 pakker a 1) fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Simponi leveres som en fyldt pen til engangsbrug kaldet SmartJect eller som en fyldt injektionssprøjte til engangsbrug. Hver pakning leveres med en brugsvejledning, der fuldt beskriver brugen af pennen eller injektionssprøjten. Efter den fyldte pen eller den fyldte injektionssprøjte er taget ud af køleskabet, skal den nå stuetemperatur i løbet af 30 minutter, før Simponi injiceres. Pennen eller injektionssprøjten må ikke rystes.

Opløsningen er klar til let opaliserende, farveløs til lys gul og kan indeholde få små gennemsigtige eller hvide partikler af protein. Dette er ikke usædvanligt for opløsninger indeholdende protein. Simponi må ikke anvendes, hvis opløsningen er misfarvet, uklar eller indeholder synlige fremmede partikler.

En detaljeret vejledning for klargøring og administration af Simponi i en fyldt pen eller i en fyldt injektionssprøjte er inkluderet i indlægssedlen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/09/546/001 1 fyldt pen
EU/1/09/546/002 3 fyldte penne

EU/1/09/546/003 1 fyldt injektionssprøjte
EU/1/09/546/004 3 fyldte injektionssprøjter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 1. oktober 2009
Dato for seneste fornyelse: 19. juni 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

10/2024

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.