

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Simponi 45 mg/0,45 ml injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld injektionspenna innehåller 45 mg golimumab* i 0,45 ml. 1 ml lösning innehåller 100 mg golimumab.

Varje förfylld injektionspenna kan leverera 0,1 ml till 0,45 ml (motsvarande 10 mg till 45 mg golimumab) i steg om 0,05 ml.

* Human IgG1 κ monoklonal antikropp framställd i en murin hybridom cellinje med rekombinant DNA-teknologi.

Hjälpämne med känd effekt

Varje förfylld injektionspenna innehåller 18,45 mg sorbitol (E420) per 45 mg dos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning, i förfylld injektionspenna (injektionsvätska), VarioJect

Lösningen är klar till svagt opalskimrande, färglös till ljusgul.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

Simponi i kombination med metotrexat (MTX), är avsett för behandling av polyartikulär juvenil idiopatisk artrit hos barn 2 år och äldre, som svarat otillräckligt på tidigare behandling med MTX.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av diagnos och behandling av tillstånd som Simponi är indicerat för. Patienter som behandlas med Simponi ska förses med det speciella patientkortet som finns i förpackningen.

Dosering

Den 45 mg/0,45 ml förfyllda injektionspennan är avsedd till barn. Varje förfylld injektionspenna är avsedd för engångsbruk hos en enskild patient och ska kasseras omedelbart efter användning.

Pediatrik population

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA) hos barn med en kroppsvikt mindre än 40 kg

Den rekommenderade dosen av Simponi för barn med en kroppsvikt mindre än 40 kg med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit är 30 mg/m² kroppsytan upp till en maximal engångsdos på 40 mg administrerad en gång i månaden, samma dag varje månad. Den ordinerade injektionsvolymen ska baseras på patientens längd och vikt som visas i Tabell 1.

Tabell 1: Simponidos i mililiter (ml) baserad på längd och vikt hos patienter med pJIA

		Total Kroppsvikt (kg)						
		10-12	13-17	18-22	23-27	28-32	33-37	38-39
		Dos (ml)						
Längd (cm)	70 till < 75	0,15	0,15	0,2				
	75 till < 85	0,15	0,15	0,2	0,2			
	85 till < 95	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	
	95 till < 105	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3
	105 till < 115	0,15	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,3
	115 till < 125	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,35
	125 till < 135		0,2	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	135 till < 145		0,25	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	145 till < 155			0,25	0,3	0,35	0,35	0,4
	155 till < 165			0,3	0,3	0,35	0,35	0,4
	165 till < 175				0,35	0,35	0,4	0,4
	175 till < 180					0,35	0,4	0,4

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA) hos barn med en kroppsvikt på minst 40 kg

För barn med en kroppsvikt på minst 40 kg finns en 50 mg förfylld injektionspenna eller förfylld spruta tillgänglig. För doseringsanvisningar med 50 mg doseringsregim, se avsnitt 4.2 i SmPC för Simponi 50 mg förfylld injektionspenna eller förfylld spruta.

Tillgängliga data tyder på att det kliniska svaret vanligtvis uppnås inom 12 till 14 veckors behandling (efter 3-4 doser). Fortsatt behandling bör omprövas hos barn som inte visat några tecken på terapeutisk nytta inom denna tidsperiod.

Det finns ingen relevant användning av Simponi hos patienter under 2 år för indikation av pJIA.

Glömd dos

Om en patient glömmer att injicera Simponi på det planerade datumet ska den glömda dosen injiceras så snart som patienten kommer ihåg det. Patienter ska instrueras att inte ta dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Nästa dos ska administreras baserat på följande vägledning:

- om dosen är mindre än 2 veckor försenad ska patienten injicera den glömda dosen och hålla sig till det ursprungliga schemat.
- om dosen är mer än 2 veckor försenad ska patienten injicera den glömda dosen och ett nytt schema ska gälla från datumet för denna injektion.

Särskilda populationer

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Simponi har inte studerats på dessa patientpopulationer. Inga dosrekommendationer kan ges.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av golimumab för patienter under 2 år med pJIA har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Simponi är avsedd för subkutan användning. Efter lämplig träning i subkutan injektionsteknik kan vårdgivare och/eller patienter själva injicera Simponi om deras läkare bedömer att detta är lämpligt, med medicinsk uppföljning efter behov. Patienter ska instrueras att injicera den totala mängden Simponi enligt de detaljerade instruktionerna för användning som finns i bipacksedeln. För anvisningar angående administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiv tuberkulos (TBC) eller andra svåra infektioner såsom sepsis och opportunistiska infektioner (se avsnitt 4.4).

Måttlig eller svår hjärtsvikt (NYHA klass III/IV) (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten hos biologiska läkemedel ska namn och batchnummer för den administrerade produkten tydligt registreras.

Infektioner

Patienterna måste övervakas noggrant med avseende på infektioner inklusive tuberkulos före, under och efter behandling med golimumab. På grund av att eliminationen av golimumab kan ta upp till 5 månader ska övervakningen fortsätta under hela denna period. Fortsatt behandling med golimumab får inte ges om en patient utvecklar en allvarlig infektion eller sepsis (se avsnitt 4.3).

Golimumab ska inte ges till patienter med en kliniskt betydelsefull aktiv infektion. Försiktighet ska iakttagas när man överväger att använda golimumab till patienter med en kronisk infektion eller återkommande infektioner i anamnesen. Patienter bör, där det är lämpligt, informeras om och undvika exponering för eventuella riskfaktorer för infektioner.

Patienter som tar TNF-hämmare är mer mottagliga för allvarliga infektioner.

Bakteriella (inklusive sepsis och pneumoni), mykobakteriella (inklusive tuberkulos), invasiva svampsjukdomar och opportunistiska infektioner, även med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som får golimumab. En del av dessa infektioner har uppstått hos patienter som fått samtidig immunosuppressiv behandling, vilket förutom deras grundsjukdom, kan predisponera dem för infektioner. Patienter som utvecklar en ny infektion under behandling med golimumab ska övervakas noggrant och genomgå en fullständig diagnostisk undersökning. Administrering av golimumab ska avbrytas om patienten utvecklar en ny allvarlig infektion eller sepsis och lämplig antibakteriell eller antimykotisk behandling ska sättas in tills infektionen är under kontroll.

För patienter som har vistats i eller rest till regioner där invasiva svampsjukdomar som histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos är endemiska, ska fördelar och risker med behandling med golimumab noggrant övervägas innan man påbörjar terapi med golimumab. Hos riskpatienter som behandlas med golimumab, bör invasiv svampinfektion misstänkas om de utvecklar en allvarlig systemisk sjukdom. Diagnos och administrering av empirisk behandling mot svamp hos dessa patienter bör, om möjligt, göras i samråd med läkare som är specialist på behandling av invasiva svampsjukdomar.

Tuberkulos

Det har förekommit rapporter om tuberkulos hos patienter som får golimumab. Det bör noteras att i flertalet fall rapporterades extrapulmonell tuberkulos, antingen som lokalt eller disseminerande sjukdom.

Innan behandling med golimumab påbörjas måste alla patienter kontrolleras med avseende på både aktiv och inaktiv ("latent") tuberkulos. Denna utvärdering ska omfatta en detaljerad anamnes avseende tuberkulos eller tidigare möjlig kontakt med tuberkulos och tidigare och/eller pågående immunosuppressiv behandling. Lämpliga undersökningar dvs. tuberkulinhud- eller blodtest och lungröntgen ska utföras på alla patienter (lokala rekommendationer kan förekomma). Uppgifter om dessa undersökningar ska noteras i patientkortet. Förskrivare påminns om risken för falskt negativa resultat av tuberkulinhudtest, speciellt hos svårt sjuka eller immunosupprimerade patienter.

Om aktiv tuberkulos diagnostiseras får behandling med golimumab inte sättas in (se avsnitt 4.3).

Om latent tuberkulos misstänks ska en läkare som är specialist på behandling av tuberkulos konsulteras. I samtliga nedan beskrivna situationer ska nytta/risken av behandlingen med golimumab mycket noggrant övervägas.

Om inaktiv ("latent") tuberkulos diagnostiseras måste behandling av latent tuberkulos startas med anti-tuberkulosbehandling innan behandlingen med golimumab påbörjas och i enlighet med lokala rekommendationer.

Hos patienter som har flera eller betydande riskfaktorer för tuberkulos och som har en negativ test för latent tuberkulos, ska behandling mot tuberkulos övervägas innan golimumab sätts in. Behandling mot tuberkulos ska också övervägas innan golimumab sätts in hos patienter med tidigare latent eller aktiv tuberkulos i anamnesen och hos vilka en adekvat behandlingskur inte kan bekräftas.

Fall av aktiv tuberkulos har inträffat hos patienter som behandlats med golimumab under och efter behandling för latent tuberkulos. Patienter som får golimumab ska noggrant övervakas på tecken och symtom på aktiv tuberkulos, inklusive patienter som testats negativt för latent tuberkulos, patienter som får behandling för latent tuberkulos eller patienter som tidigare behandlats för tuberkulosinfektion.

Alla patienter ska instrueras att uppsöka läkare om tecken och/eller symtom på tuberkulos (t ex ihållande hosta, avmagring/viktminskning, subfebrilitet) uppstår under eller efter behandling med golimumab.

Hepatit B-virus reaktivering

Reaktivering av hepatit B har förekommit hos patienter som får en TNF-antagonist inklusive golimumab och som är kroniska bärare av detta virus (t ex positiva ytantigener). I några fall har utgången varit dödlig.

Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Simponi påbörjas. För patienter som testats positivt för HBV-infektion rekommenderas konsultation hos läkare som är specialist på behandling av hepatit B.

Bärare av HBV som behöver behandling med golimumab ska följas noggrant avseende tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och i flera månader efter avslutad behandling. Det finns inte tillräckligt med data från behandling av patienter som är bärare av HBV med antiviral behandling ihop med TNF-antagonist för att förebygga HBV-reaktivering. Hos patienter som utvecklar HBV-reaktivering ska golimumab avbrytas och effektiv antiviral behandling med lämplig stödjande behandling påbörjas.

Maligniteter och lymfoproliferativa tillstånd

Den potentiella rollen för TNF-hämmande medel vid utveckling av maligniteter är inte känd. Baserat på den nuvarande erfarenheten kan man inte utesluta en risk för att utveckla lymfom, leukemi eller andra maligniteter hos patienter som behandlats med TNF-hämmande medel. Försiktighet ska iakttas när man överväger TNF-hämmande behandling av patienter med tidigare malignitet i anamnesen eller när man överväger fortsatt behandling av patienter som utvecklar en malignitet.

Malignitet hos barn

Maligniteter, i vissa fall dödliga, har under marknadsföringen rapporterats bland barn, tonåringar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlats med TNF-hämmande medel (initiering av behandling \leq 18 års ålder). Ungefär hälften av fallen var lymfom. De övriga fallen representerade en mängd olika maligniteter och omfattade sällsynta maligniteter som vanligtvis förknippas med immunosuppression. Man kan inte utesluta en risk för att maligniteter utvecklas hos barn och tonåringar som behandlas med TNF-hämmande medel.

Lymfom och leukemi

I de kontrollerade delarna av de kliniska prövningarna med alla TNF-hämmande medel, inklusive golimumab, har flera fall av lymfom observerats hos patienter som får anti-TNF-behandling jämfört med hos kontrollpatienter. I kliniska prövningar med Simponi, fas IIb och fas III, för reumatoid artrit (RA), psoriasisartrit (PsA) och ankyloserande spondylit (AS), var incidensen lymfom högre hos patienter behandlade med golimumab än förväntat i normalpopulationen. Det har rapporterats fall av leukemi hos patienter som behandlats med golimumab. Det finns en ökad bakgrundsrisk för lymfom och leukemi hos patienter med reumatoid artrit som har en långvarig, högaktiv, inflammatorisk sjukdom vilket komplicerar riskbedömningen.

Under marknadsföringen har sällsynta fall av hepatosplenärt T-cellslymfom (HSTCL) rapporterats hos patienter som behandlats med andra TNF-hämmande medel (se avsnitt 4.8). Denna sällsynta variant av T-cellslymfom har ett mycket aggressivt sjukdomsförlopp och har vanligtvis dödlig utgång. Majoriteten av fallen har inträffat hos ungdomar och unga vuxna män och nästan alla hade fått samtidig behandling med azatioprin (AZA) eller 6-merkaptopurin (6-MP) för inflammatorisk tarmsjukdom. Den potentiella risken med kombinationen av AZA eller 6-MP och golimumab ska noggrant övervägas. En risk för utveckling av hepatosplenärt T-cellslymfom hos patienter behandlade med TNF-hämmare kan inte uteslutas.

Maligniteter, annat än lymfom

I de kontrollerade delarna av de kliniska prövningarna med Simponi, fas IIb och fas III, för RA, PsA, AS och ulcerös kolit (UC), var incidensen icke-lymfom malignitet (exklusive icke-melanom hudcancer) jämförbar mellan golimumab och kontrollgrupperna.

Kolondysplasi/cancer

Det är inte känt om behandling med golimumab påverkar risken för utveckling av dysplasi eller koloncancer. Alla patienter med ulcerös kolit som har en ökad risk för dysplasi eller kolonkarcinom (till exempel patienter med mångårig ulcerös kolit eller primär skleroserande kolangit) eller som hade en anamnes av dysplasi eller kolonkarcinom, ska kontrolleras för dysplasi med regelbundna mellanrum före behandlingen och under sjukdomsförloppet. Denna utredning bör omfatta koloskopi och biopsier enligt lokala rekommendationer. Hos patienter med nyligen diagnostiserad dysplasi behandlade med golimumab, måste riskerna och nyttan för den enskilda patienten noggrant värderas och det bör övervägas huruvida behandlingen bör fortsätta.

I en orienterande klinisk prövning med golimumab hos patienter med svår persisterande astma rapporterades fler maligniteter hos patienter som behandlats med golimumab jämfört med kontrollpatienter (se avsnitt 4.8). Betydelsen av detta resultat är okänd.

I en orienterande klinisk prövning med ett annat anti-TNF-medel, infliximab, hos patienter med måttlig till svår kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) rapporterades fler maligniteter, främst i lungorna eller huvud och hals, hos patienter behandlade med infliximab jämfört med kontrollpatienter. Alla patienter hade en historik som storrökare. Därför ska försiktighet iakttagas när man använder TNF-antagonister hos KOL-patienter, såväl som hos patienter med en ökad risk för malignitet på grund av storrökning.

Hudcancer

Melanom och Merkelcellskarcinom har rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-hämmare, inklusive golimumab (se avsnitt 4.8). Regelbunden hudundersökning rekommenderas, särskilt hos patienter med riskfaktorer för hudcancer.

Kronisk hjärtsvikt

Fall av förvärrad kronisk hjärtsvikt och ny debut av kronisk hjärtsvikt har rapporterats med TNF-hämmare, inklusive golimumab. En del fall med dödlig utgång. I en klinisk prövning med en annan TNF-antagonist sågs förvärrad kronisk hjärtsvikt och högre mortalitet på grund av hjärtsvikt. Golimumab har inte studerats hos patienter med kronisk hjärtsvikt. Golimumab ska användas med försiktighet hos patienter med lindrig hjärtsvikt (NYHA, klass I/II). Patienter ska noggrant övervakas

och golimumab måste avbrytas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade symtom på hjärtsvikt (se avsnitt 4.3).

Neurologiska biverkningar

Användning av TNF-hämmande medel, inklusive golimumab, har förknippats med fall av ny debut eller exacerbation av kliniska symtom och/eller radiografiska belägg för demyeliniserande störningar i centrala nervsystemet, inklusive multipel skleros och perifera demyeliniserande störningar. Hos patienter med preexisterande eller nylig debut av demyeliniserande störningar ska fördelar och risker med anti-TNF-behandling noggrant övervägas innan behandling med golimumab påbörjas. Utsättning av golimumab ska övervägas om dessa störningar utvecklas (se avsnitt 4.8).

Kirurgi

Det finns begränsad erfarenhet av säkerhet vid behandling med golimumab hos patienter som genomgått kirurgiska ingrepp, inklusive artroplastik. Den långa halveringstiden ska beaktas om ett kirurgiskt ingrepp planeras. En patient som kräver kirurgi och som står på golimumab ska övervakas noggrant beträffande infektioner och nödvändiga åtgärder ska vidtas.

Immunosuppression

Möjligheten finns att TNF-hämmande medel, inklusive golimumab, kan påverka det egna försvaret mot infektioner och maligniteter eftersom TNF medierar inflammation och modulerar cellulärt immunsvar.

Autoimmunprocesser

Den relativa bristen på TNF α orsakad av anti-TNF-behandling kan utlösa en autoimmun process. Om en patient utvecklar ett lupusliknande syndrom efter behandling med golimumab och har antikroppar mot dubbel-strängat DNA, ska behandlingen med golimumab avbrytas (se avsnitt 4.8).

Hematologiska reaktioner

Fall av pancytopeni, leukopeni, neutropeni, agranulocytos, aplastisk anemi och trombocytopeni har rapporterats hos patienter som får TNF-hämmare, inklusive golimumab. Alla patienter ska rådas att omedelbart uppsöka läkare om tecken och symtom som tyder på blod dyskrasi uppstår (t.ex. ihållande feber, blåmärken, blödningar, blekhet). Avbrytande av behandling med golimumab ska övervägas hos patienter med bekräftade signifikanta hematologiska abnormiteter.

Samtidig behandling med TNF-antagonister och anakinra

Allvarliga infektioner och neutropeni sågs i kliniska studier med samtidig behandling med anakinra och ett annat TNF-hämmande medel, etanercept, utan några ytterligare kliniska fördelar. På grund av arten av biverkningar som setts med denna kombinationsbehandling, kan liknande toxicitet också uppkomma med kombinationen anakinra och andra TNF-hämmande medel. Kombinationen golimumab och anakinra rekommenderas inte.

Samtidig behandling med TNF-antagonister och abatacept

I kliniska prövningar har samtidig behandling med TNF-antagonister och abatacept varit förknippad med en ökad infektionsrisk inklusive allvarliga infektioner jämfört med enbart TNF-antagonister, utan ökad klinisk nytta. Kombinationen golimumab och abatacept rekommenderas inte.

Samtidig behandling med andra biologiska läkemedel

Det finns otillräckligt med information om samtidig användning med golimumab och andra biologiska läkemedel som används för att behandla samma tillstånd som golimumab. Samtidig användning med golimumab och dessa biologiska läkemedel rekommenderas inte på grund av en eventuell ökad infektionsrisk och andra potentiella farmakologiska interaktioner.

Byte mellan biologiska sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD)

Försiktighet bör iakttas och patienter bör fortsatt övervakas när man byter från ett biologiskt läkemedel till ett annat, eftersom överlappande biologisk aktivitet ytterligare kan öka risken för biverkningar, inklusive infektion.

Vaccinationer/immunoterapier

Patienter som behandlas med golimumab kan samtidigt få vaccinationer, med undantag för levande vacciner (se avsnitten 4.5 och 4.6). Hos patienter som får anti-TNF-behandling finns begränsad data avseende effekten av vaccination med levande vaccin eller sekundär överföring av infektioner från levande vacciner. Användning av levande vacciner kan resultera i kliniska infektioner, inkluderande disseminerade infektioner.

Annan användning av immunoterapier så som levande försvagade bakterier (t ex BCG instillation i urinblåsan för behandling av cancer) kan resultera i kliniska infektioner, inkluderande disseminerade infektioner. Det rekommenderas att immunoterapier inte ges samtidigt med golimumab.

Allergiska reaktioner

Under marknadsföring har allvarliga systemiska överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaktisk reaktion) rapporterats efter administrering av golimumab. Några av dessa reaktioner inträffade efter den första administreringen av golimumab. Om en anafylaktisk reaktion eller annan allvarlig allergisk reaktion inträffar, ska administrering av golimumab omedelbart avbrytas och lämplig behandling sättas in.

Latexkänslighet

Nålskyddet på den förfyllda injektionspennan är framställt av torkat naturgummi, som innehåller latex, och kan ge allvarliga allergiska reaktioner hos individer som är känsliga mot latex.

Särskilda populationer

Äldre (≥ 65 år)

I fas III-studierna med RA, PsA, AS och ulcerös kolit observerades ingen generell skillnad avseende biverkningar, allvarliga biverkningar eller allvarliga infektioner hos patienter 65 år eller äldre som fick golimumab jämfört med yngre patienter. Försiktighet bör emellertid iaktas vid behandling av äldre och särskild uppmärksamhet riktas mot förekomst av infektioner. Det fanns inga patienter i åldern 45 år eller äldre i icke-radiografisk axial spondylartrit (ir-axSpA) studien.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Specifika studier av golimumab på patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte genomförts. Golimumab ska användas med försiktighet hos individer med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Vaccinationer

För barn rekommenderas, om det är möjligt, att alla vaccinationer uppdateras i enlighet med rådande vaccinationsriktlinjer innan behandling med golimumab påbörjas. (se Vaccinationer/immunoterapier ovan).

Hjälpämnen

Simponi innehåller sorbitol (E420). Hos patienter med sällsynta ärftliga tillstånd som fruktosintolerans ska additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) beaktas (se avsnitt 2).

Risk för felanvändning

Det är viktigt att korrekt dos administreras i enlighet med vad som anges under dosering (se avsnitt 4.2). Försiktighet bör iaktas för att säkerställa att patienten inte blir underdoserad eller överdoserad.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Samtidig behandling med andra biologiska läkemedel

Kombinationen av golimumab med andra biologiska läkemedel som används för att behandla samma tillstånd som golimumab, inklusive anakinra och abatacept rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Levande vacciner/immunoterapier

Levande vacciner ska inte ges samtidigt med golimumab (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Immunoterapier ska inte ges samtidigt med golimumab (se avsnitt 4.4).

Metotrexat

Även om samtidig användning med MTX ger högre dalkoncentrationer av golimumab vid ”steady-state” hos patienter med RA, PsA eller AS, tyder inte data på behov av dosjustering för varken golimumab eller MTX (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Kvinnor i fertil ålder måste använda lämpliga preventivmedel för att förhindra graviditet och fortsätta att använda dem i minst 6 månader efter den sista behandlingen med golimumab.

Graviditet

Det finns ett måttligt antal (ungefär 400) prospektivt insamlade graviditeter med exponering av golimumab som resulterade i levande födslar med kända utfall, inklusive 220 graviditeter med exponering under första trimestern. I en populationsbaserad studie från norra Europa som inkluderade 131 graviditeter (och 134 spädbarn) var det 6/134 (4,5%) händelser med större medfödda avvikelser efter *in utero* exponering för Simponi jämfört med 599/10 823 (5,5%) händelser för icke-biologisk systemisk behandling, jämfört med 4,6% i den allmänna befolkningen i studien. Oddsquot (odds ratios, OR) justerat för confounder var OR 0,79 (95% KI 0,35-1,81) för Simponi jämfört med den icke-biologiska systemiska behandlingen, respektive OR 0,95 (95% KI 0,42-2,16) för Simponi jämfört med den allmänna befolkningen.

På grund av dess hämning av TNF kan administrering av golimumab under graviditet påverka det normala immunsvaret hos nyfödda. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Tillgänglig klinisk erfarenhet är begränsad. Golimumab ska endast användas under graviditet då det är absolut nödvändigt.

Golimumab passerar placentan. Efter behandling med en TNF-hämmande monoklonal antikropp under graviditet har antikroppen detekterats i upp till 6 månader i serum hos spädbarn som fötts av behandlade kvinnor. Därför kan dessa spädbarn ha en ökad risk för infektion. Administrering av levande vacciner till spädbarn som exponerats för golimumab *in utero* rekommenderas inte under 6 månader efter moderns sista golimumabinjektion under graviditet (se avsnitten 4.4 och 4.5).

Amning

Det är inte känt om golimumab utsöndras i modersmjölk hos människa eller absorberas systemiskt efter intag. Det har visats att golimumab utsöndras i bröstmjölk hos apor och eftersom humana immunoglobuliner utsöndras i mjölk, ska kvinnor inte amma under och i minst 6 månader efter behandling med golimumab.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har genomförts med golimumab. I en fertilitetsstudie på mus, där man använde en analog antikropp som selektivt inhiberar den funktionella aktiviteten av mus TNF α påvisade inga relevanta effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Simponi har liten effekt på förmågan att cykla, framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan dock förekomma efter administrering av Simponi (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I den kontrollerade perioden av de pivotala studierna för RA, PsA, AS, ir-axSpA, och ulcerös kolit var övre luftvägsinfektion den vanligaste biverkningen rapporterad hos 12,6% av patienter behandlade med golimumab jämfört med 11,0% av kontrollpatienter. De allvarligaste biverkningarna som har rapporterats för golimumab omfattar allvarliga infektioner (omfattar sepsis, pneumoni, tuberkulos, invasiva svamp- och opportunistiska infektioner), demyeliniserande störningar, HBV- reaktivering, kronisk hjärtsvikt, autoimmuna processer (lupusliknande syndrom), hematologiska reaktioner, allvarlig systemisk överkänslighet (omfattar anafylaktisk reaktion), vaskulit, lymfom och leukemi (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

I Tabell 2 listas biverkningar observerade i kliniska prövningar och rapporterade under global marknadsföring med golimumab. Inom organsystemklasserna är biverkningarna uppräknade under frekvensrubriker enligt följande indelning: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2
Lista över biverkningar

Infektioner och infestationer	Mycket vanliga: Övre luftvägsinfektion (nasofaryngit, faryngit, laryngit och rinit)
	Vanliga: Bakteriella infektioner (såsom cellulit), nedre luftvägsinfektion (såsom pneumoni), virusinfektioner (såsom influensa och herpes), bronkit, sinuit, ytliga svampinfektioner, abscess
	Mindre vanliga: Sepsis inklusive septisk chock, pyelonefrit
	Sällsynta: Tuberkulos, opportunistiska infektioner (såsom invasiva svampinfektioner [histoplasmos, koccidioidomykos, pneumocytos], bakteriell, atypisk mykobakteriell infektion och protozoisk), hepatit B reaktivering, bakteriell artrit, infektiös bursit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade	Mindre vanliga: Neoplasm (såsom hudcancer, skivepitelcarcinom och melanocytnevus)
	Sällsynta: Lymfom, leukemi, melanom, Merkelcellskarcinom
	Ingen känd frekvens: Hepatosplenärt T-cellslymfom*, Kaposi sarkom
Blodet och lymfsystemet	Vanliga: Leukopeni (inklusive neutropeni), anemi
	Mindre vanliga: Trombocytopeni, pancytopeni
	Sällsynta: Aplastisk anemi, agranulocytos
Immunsystemet	Vanliga: Allergiska reaktioner (bronkospasm, hypersensivitet, urtikaria), autoantikroppspositiv
	Sällsynta: Allvarliga systemiska överkänslighetsreaktioner (omfattar anafylaktisk reaktion), vaskulit (systemisk), sarkoidos
Endokrina systemet	Mindre vanliga: Thyroidearubbningar (såsom hypothyroidism, hyperthyroidism och struma)

Metabolism och nutrition	Mindre vanliga:	Förhöjt blodglukos, förhöjda lipider
Psykiska störningar	Vanliga:	Depression, insomni
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga:	Yrsel, huvudvärk, parestesi
	Mindre vanliga:	Balansrubbingar
	Sällsynta:	Demyeliniserande störningar (centralt och perifert), dysgeusi
Ögon	Mindre vanliga:	Synrubbingar (såsom dimsyn och minskad synskärpa), konjunktivit, ögonallergi (såsom klåda och irritation)
Hjärtat	Mindre vanliga	Arytmi, ischemisk koronarartärsrubbingar
	Sällsynta:	Kronisk hjärtsvikt (ny eller förvärrad)
Blodkärl	Vanliga:	Hypertoni
	Mindre vanliga:	Trombos (såsom djup ven- och aortatrombos), blodvallning
	Sällsynta:	Raynauds fenomen
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga:	Astma och relaterade symtom (såsom väsningar och bronkiell hyperaktivitet)
	Mindre vanliga:	Interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	Vanliga:	Dyspepsi, magtarm- och buksmärtor, illamående, gastrointestinala inflammatoriska besvär (såsom gastrit och kolit), stomatit
	Mindre vanliga:	Konstipation, gastroesofagal refluxsjukdom
Lever och gallvägar	Vanliga:	Alaninaminotransferas förhöjda, aspartataminotransferas förhöjda
	Mindre vanliga:	Kolelitiatis, leverbubbingar
Hud och subkutan vävnad	Vanliga:	Pruritus, utslag, alopeci, dermatit
	Mindre vanliga:	Bullösa hudreaktioner, psoriasis (ny eller försämring av befintlig psoriasis, palmar/plantar och pustulär), urtikaria
	Sällsynta:	Lichenoida reaktioner, hudexfoliation, vaskulit (kutan)
	Ingen känd frekvens:	Förvärrade symtom på dermatomyositis
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sällsynta:	Lupusliknande syndrom
Njuror och urinvägar	Sällsynta:	Urinblåserubbingar, njurrubbingar
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga:	Bröstbesvär, menstruationsrubbingar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga:	Feber, asteni, reaktion vid injektionsstället (såsom rodnad vid injektionsstället, urtikaria, induration, smärta, blåmärken, klåda, irritation och parestesi), obehag i bröstet
	Sällsynta:	Försämrad läkning

Skador och förgiftningar och
behandlingskomplikationer

Vanliga: Benfrakturer

* Observerat med andra TNF-hämmande medel.

Genomgående i detta avsnitt, anges mediantiden för uppföljning (ca 4 år) generellt för all användning av golimumab. När användning av golimumab anges i dos, varierar mediantiden för uppföljning (ca 2 år för 50 mg dos, ca 3 år för 100 mg dos) eftersom patienter kan ha bytt mellan doserna.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

I den kontrollerade perioden av pivotala studier var övre luftvägsinfektion den vanligaste biverkningen rapporterad hos 12,6% av patienter behandlade med golimumab (incidens per 100 patientår: 60,8; 95% KI: 55,0, 67,1) jämfört med 11,0% hos kontrollpatienterna (incidens per 100 patientår: 54,5; 95% KI: 46,1, 64,0). I kontrollerade och okontrollerade delar av studierna med en uppföljningstid på ca 4 år (medianvärde), var incidensen per 100 patientår av övre luftvägsinfektion 34,9 händelser; 95% KI: 33,8, 36,0 hos patienter behandlade med golimumab.

I den kontrollerade perioden av pivotala studier observerades infektioner hos 23,0% av patienter behandlade med golimumab (incidens per 100 patientår: 132,0; 95% CI: 123,3, 141,1) jämfört med 20,2% av kontrollpatienterna (incidens per 100 patientår: 122,3; 95% CI: 109,5, 136,2). I kontrollerade och okontrollerade delar av studierna med en uppföljningstid på ca 4 år (medianvärde), var incidensen per 100 patientår av infektioner 81,1 händelser; 95% KI: 79,5, 82,8 hos patienter behandlade med golimumab.

I den kontrollerade perioden av studier hos patienter med RA, PsA, AS och ir-axSpA observerades allvarliga infektioner hos 1,2% av patienterna behandlade med golimumab och hos 1,2% av patienter i kontrollgrupper. Incidensen av allvarliga infektioner per 100 patientårs uppföljning under den kontrollerade perioden av studier för RA, PsA, AS och ir-axSpA var 7,3; 95% KI: 4,6, 11,1 i gruppen som fick golimumab 100 mg, respektive 2,9; 95% KI: 1,2, 6,0 i gruppen som fick golimumab 50 mg, samt 3,6; 95% KI: 1,5, 7,0 i placebogruppen. I den kontrollerade perioden av studier för ulcerös kolit med induktion av golimumab, observerades allvarliga infektioner hos 0,8% av patienter behandlade med golimumab jämfört med 1,5% hos kontrollpatienterna. Allvarliga infektioner som observerades hos patienter behandlade med golimumab omfattade tuberkulos, bakteriell infektion inklusive sepsis och lunginflammation, invasiv svampinfektion och andra opportunistiska infektioner. Några av dessa infektioner har haft dödlig utgång. I de kontrollerade och okontrollerade delarna av de pivotala studierna med en uppföljningstid på upp till 3 år (medianvärde) var incidensen av allvarliga infektioner, inklusive opportunistiska infektioner och tuberkulos, högre hos patienter som fick golimumab 100 mg jämfört med patienter som fick golimumab 50 mg. Incidensen per 100 patientår av alla allvarliga infektioner var 4,1; 95% KI: 3,6, 4,5, hos patienter som fick golimumab 100 mg och 2,5; 95% KI: 2,0, 3,1, hos patienter som fick golimumab 50 mg.

Maligniteter

Lymfom

Incidensen av lymfom hos patienter behandlade med golimumab under de pivotala studierna var högre än förväntat i normalbefolkningen. I de kontrollerade och okontrollerade delarna av dessa prövningar med en uppföljningstid på upp till 3 år (medianvärde) observerades en högre incidens av lymfom hos patienter som fick golimumab 100 mg jämfört med patienter som fick golimumab 50 mg. Lymfom diagnostiserades hos 11 försökspersoner (1 i gruppen som fick golimumab 50 mg och 10 i gruppen som fick golimumab 100 mg) med en incidens (95% KI) per 100 patientårs uppföljning på 0,03 (0,00, 0,15) och 0,13 (0,06, 0,24) händelser för golimumab 50 mg respektive golimumab 100 mg och 0,00 (0,00, 0,57) händelser för placebo. Majoriteten av lymfom inträffade i studien GO-AFTER, som enrollerade patienter som tidigare exponerats för anti-TNF-preparat och som hade längre sjukdomstid och mer refraktär sjukdom. (se avsnitt 4.4).

Maligniteter, annat än lymfom

I de kontrollerade delarna av pivotala studier var incidensen av icke-lymfom malignitet (exklusive icke-melanom hudcancer) till och med ca 4 års uppföljning jämförbar mellan golimumab och kontrollgrupperna. Till och med ca 4 års uppföljning, var incidensen av icke-lymfoma maligniteter (exklusive icke-melanom hudcancer) liknande den för den allmänna populationen.

I de kontrollerade och okontrollerade perioderna av pivotala studier med en median uppföljningstid på upp till 3 år hade icke-melanom hudcancer diagnostiserats hos 5 placebobehandlade, 10 behandlade med golimumab 50 mg och 31 behandlade med golimumab 100 mg med en incidens (95% KI) per 100 patientårs uppföljning på 0,36 (0,26, 0,49) för kombinerad golimumab och 0,87 (0,28, 2,04) för placebo.

I de kontrollerade och okontrollerade perioderna av pivotala studier med en median uppföljningstid på upp till 3 år hade maligniteter, utöver melanom, icke-melanom hudcancer och lymfom, diagnostiserats hos 5 placebobehandlade, 21 behandlade med golimumab 50 mg och 34 behandlade med golimumab 100 mg med en incidens (95% KI) per 100 patientårs uppföljning på 0,48 (0,36, 0,62) för kombinerad golimumab och 0,87 (0,28, 2,04) för placebo (se avsnitt 4.4).

Fallrapporter i kliniska prövningar med astma

I en orienterande klinisk prövning på patienter med svår persisterande astma som fick en laddningsdos av golimumab (150% av den anvisade behandlingsdosen) subkutant vecka 0 följt av golimumab 200 mg, golimumab 100 mg eller golimumab 50 mg subkutant var 4:e vecka till och med vecka 52. Åtta maligniteter rapporterades i den kombinerade behandlingsgruppen med golimumab (n = 230) och ingen i placebogrupperna (n = 79). Lymfom rapporterades hos 1 patient, icke-melanom hudcancer hos 2 patienter och andra maligniteter hos 5 patienter. Det var ingen anhopning av någon malignitetstyp.

I den placebokontrollerade delen av studien var incidensen (95% KI) av alla maligniteter per 100 patientårs uppföljning 3,19 (1,38, 6,28) i golimumabgruppen. I denna studie var incidensen (95% KI) per 100 patientårs uppföljning hos patienter behandlade med golimumab 0,40 (0,01, 2,20) för lymfom, 0,79 (0,10, 2,86) för icke-melanom hudcancer och 1,99 (0,64, 4,63) för andra maligniteter. För placebopatienter var incidensen (95% KI) per 100 patientårs uppföljning för dessa maligniteter 0,00 (0,00, 2,94). Betydelsen av detta resultat är okänd.

Neurologiska biverkningar

I de kontrollerade och okontrollerade perioderna av de pivotala studierna med en uppföljningstid på upp till 3 år (medianvärde), observerades en högre incidens av demyelinisering hos patienter som fick golimumab 100 mg jämfört med patienter som fick golimumab 50 mg (se avsnitt 4.4).

Stegring av leverenzymvärden

I de kontrollerade perioderna av pivotala studier för RA och PsA, inträffade milda ALAT-stegringar (> 1 och < 3 x övre normalvärdesgräns (ÖNG)) i likartad andel hos patienter behandlade med golimumab och kontrollpatienter i RA- och PsA-studierna (22,1% till 27,4% av patienterna). I AS- och ir-axSpA-studierna hade fler patienter behandlade med golimumab (26,9%) än kontrollpatienter (10,6%) milda ALAT-stegringar. I de kontrollerade och okontrollerade perioderna av de pivotala studierna för RA och PsA, med en median uppföljningstid på ca 5 år var incidensen av milda ALAT-stegringar likartad för patienter behandlade med golimumab och kontrollpatienter i RA- och PsA-studierna. I den kontrollerade perioden av pivotala studier för ulcerös kolit med induktion av golimumab, inträffade milda ALAT-stegringar (> 1 och < 3 x övre normalvärdesgräns (ÖNG)) i likartad andel hos patienter behandlade med golimumab och kontrollpatienter (8,0% till 6,9%). I de kontrollerade och okontrollerade perioderna av de pivotala studierna för ulcerös kolit med en median uppföljningstid på ca 2 år, var andelen av patienter med milda ALAT-stegringar 24,7% hos patienter som fick golimumab under underhållsperioden i studien för ulcerös kolit.

I den kontrollerade perioden av pivotala studier för RA och AS, var ALAT-stegringar ≥ 5 x ÖNG mindre vanliga och sågs hos fler patienter behandlade med golimumab (0,4% till 0,9%) än kontrollpatienter (0,0%). Denna trend observerades inte i PsA-populationen. I de kontrollerade och okontrollerade perioderna av pivotala studier för RA, PsA och AS med en median uppföljningstid på

5 år var incidensen av ALAT-stegringar $\geq 5 \times \text{ÖNG}$ lika för både patienter behandlade med golimumab och kontrollpatienter. I allmänhet var dessa stegringar asymtomatiska och avvikelserna minskade eller försvann antingen med fortsatt behandling, utsättande av golimumabbehandling eller vid ändring av samtidig läkemedelsbehandling. Inga fall rapporterades i de kontrollerade och okontrollerade perioderna av ir-Axial SpA-studien (upp till 1 år). I den kontrollerade perioden av pivotala studier för ulcerös kolit med induktion av golimumab, inträffade ALAT-stegringar $\geq 5 \times \text{ÖNG}$ i likartad andel hos patienter behandlade med golimumab och kontrollpatienter (0,3% och 1,0%). I de kontrollerade och okontrollerade perioderna av pivotala studier för ulcerös kolit med en median uppföljningstid på ca 2 år, var andelen av patienter med ALAT-stegringar $\geq 5 \times \text{ÖNG}$ 0,8% hos patienter som fick golimumab under underhållsperioden i studien för ulcerös kolit.

I pivotala studier med RA, PsA, AS och ir-axSpA, utvecklade en patient i en RA-studie med tidigare leverabnormalitet och störande läkemedelsbehandling som behandlats med golimumab icke-infektiös fatal hepatit med ikterus. Golimumabs roll som en bidragande eller förvärrande faktor kan inte uteslutas.

Reaktioner vid injektionsstället

I de kontrollerade perioderna av pivotala studier hade 5,4% av patienterna behandlade med golimumab reaktioner vid injektionsstället jämfört med 2,0% av kontrollpatienterna. Förekomst av antikroppar mot golimumab kan öka risken för reaktioner vid injektionsstället. Majoriteten av reaktionerna vid injektionsstället var milda till måttliga och den mest frekventa yttringen var rodnad vid injektionsstället. I allmänhet krävdes inte att läkemedelsbehandlingen avbröts pga. reaktioner vid injektionsstället.

I kontrollerade fas IIb och/eller fas III-studier med RA, PsA, AS, ir-axSpA, svår persisterande astma, och fas II/III-studier med ulcerös kolit utvecklade inga patienter som behandlats med golimumab anafylaktiska reaktioner.

Autoimmuna antikroppar

I de kontrollerade och okontrollerade perioderna av pivotala studier, till och med 1 års uppföljning, var 3,5% av patienterna behandlade med golimumab och 2,3% av kontrollpatienterna nyligen ANA-positiva (vid titrar på 1:160 eller mer). Frekvensen anti-dsDNA-antikroppar vid 1 års uppföljning hos patienter som var anti-dsDNA-negativa vid baseline var 1,1%.

Pediatrik population

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Säkerheten för golimumab har studerats i en fas III-studie med 173 pJIA-patienter från 2 till 17 års ålder. Den genomsnittliga uppföljningstiden var cirka två år. I denna studie var typ och frekvens av rapporterade biverkningar generellt liknande de som setts i RA-studier hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Engångsdoser upp till 10 mg/kg intravenöst har getts i en klinisk prövning utan dosbegränsande toxicitet. I händelse av en överdos rekommenderas att patienten övervakas för tecken och symtom på biverkningar och att lämplig symtomatisk behandling omedelbart sätts in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, TNF- α -hämmare, ATC-kod: L04AB06

Verkningsmekanism

Golimumab är en human monoklonal antikropp som bildar stabila komplex med hög affinitet med både de lösliga och de transmembrana bioaktiva formerna av humant TNF- α , som förhindrar bindning av TNF- α till dess receptorer.

Farmakodynamiska effekter

Bindningen av humant TNF till golimumab visade sig neutralisera TNF- α -inducerad cellyteexpression av adhesionsmolekylerna E-selektin, vaskulär celladhesionsmolekyl (VCAM)-1 och intercellulär adhesionsmolekyl (ICAM)-1 av humana endotelceller. *In vitro* inhiberades också TNF-inducerad sekretion av interleukin (IL)-6, IL-8 och granulocyt-makrofag kolonistimulerande faktor (GM-CSF) av humana endotelceller av golimumab.

Förbättrade nivåer av C-reaktivt protein (CRP)-nivåer observerades jämfört med placebogrupperna och behandling med Simponi resulterade i signifikanta minskningar från baseline i serumnivåer av IL-6, ICAM-1, matrixmetalloproteinase (MMP)-3 och vaskulär endotelcellstillväxtfaktor (VEGF) jämfört med kontrollbehandling. Dessutom reducerades nivåerna av TNF- α hos RA-och AS-patienter och nivåerna av IL-8 hos PsA-patienter. Dessa förändringar observerades vid den första utvärderingen (vecka 4) efter den initiala Simponi-administreringen och bibehölls generellt till och med vecka 24.

Klinisk effekt

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Effekt och säkerhet med Simponi utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, utsättningsstudie (GO-KIDS) hos 173 barn (2 till 17 års ålder) med aktiv pJIA med minst 5 aktiva leder och ett otillräckligt svar på MTX. Barn med polyartikulärt förlopp av JIA (reumatoid faktor positiv eller negativ polyartrit, utvidgad oligoartrit, juvenil psoriasisartrit eller systemisk JIA utan aktuella systemiska symtom) inkluderades i studien. Medianvärdet för antal aktiva leder vid baseline var 12 och medianvärdet för CRP var 0,17 mg/dl.

Del 1 av studien bestod av en 16-veckors öppen fas där 173 enrollerade barn fick Simponi 30 mg/m² (maximalt 50 mg) subkutant var 4:e vecka och MTX. De 154 barn som uppnådde ett American College of Rheumatology (ACR) Ped 30-svar vid vecka 16 gick in i Del 2 av studien, den randomiserade utsättningsfasen, och fick Simponi 30 mg/m² (maximalt 50 mg) + MTX eller placebo + MTX var 4:e vecka. Efter skov fick barnen Simponi 30 mg/m² (maximalt 50 mg) + MTX. Vid vecka 48, gick barnen in i en långtidsuppföljning.

Barnen i denna studie visade ACR Ped 30, 50, 70- och 90-svar från vecka 4.

Vid vecka 16, var 87% av barnen ACR Ped 30-responders, och 79%, 66%, och 36% av barnen var ACR Ped 50, ACR Ped 70- och ACR Ped 90 responders. Vid vecka 16 hade 34% av barnen inaktiv sjukdom definierad som förekomst av allt följande: inga leder med aktiv artrit, ingen feber, utslag, serosit, splenomegali, hepatomegali eller generaliserad lymfadenopati relaterad till JIA, ingen aktiv uveit, normalt ESR, (< 20 mm/timme) eller CRP (< 1,0 mg/dl); global utvärdering av sjukdomsaktivitet av läkare (\leq 5 mm på VAS); varaktighet av morgonstelhet < 15 minuter.

Vid vecka 16 visade alla ACR Ped-komponenter kliniskt relevanta förbättringar från baseline (se Tabell 3).

Tabell 3
Förbättringar från baseline för ACR Ped-komponenter vid vecka 16^a

	Median procent förbättring
	Simponi 30 mg/m ² n ^b = 173
Läkares globala sjukdomsskattning (VAS ^c 0-10 cm)	88%
Patient/förälders globala skattning av allmänt välbefinnande (VAS 0-10 cm)	67%
Antal aktiva leder	92%
Antal leder med begränsad rörelseförmåga	80%
Fysisk funktion med CHAQ ^d	50%
ESR (mm/tim) ^e	33%

^a baseline = vecka 0

^b "n" reflekterar rekryterade patienter

^c VAS: Visuellanalogskala

^d CHAQ: *Child Health Assessment Questionnaire*

^e ESR (mm/tim): erytrocytsedimenteringshastighet (milimeter per timme)

Det primära effektmåttet, propotionen av barn som var ACR Ped 30-responders vid vecka 16 och som inte fick ett skov mellan vecka 16 och vecka 48, uppnåddes inte. Majoriteten av barnen fick inte ett skov mellan vecka 16 och vecka 48 (59% för Simponi + MTX och 53% för + MTX grupperna, p-värde = 0,41).

Förspecificerade subgruppsanalyser av det primära effektmåttet mot värdet vid baseline CRP (≥ 1 mg/dl vs < 1 mg/dl) visade högre skovhastighet hos dem som fick placebo + MTX jämfört med dem som behandlats med Simponi + MTX, bland barn med CRP ≥ 1 mg/dl (87% vs 40% p = 0,0068) vid baseline.

Vid vecka 48 var 53% och 55% av barnen i Simponi + MTX-gruppen respektive placebo + MTX -gruppen ACR Ped 30-responders, 40% och 28% av barnen i Simponi + MTX-gruppen respektive placebo + MTX-gruppen uppnådde inaktiv sjukdom.

Reumatoid artrit hos vuxna

Effekten med Simponi visades i tre multicenter, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier med över 1 500 patienter ≥ 18 år med måttlig till svår aktiv RA diagnostiserad enligt American College of Rheumatology (ACR) kriterier minst 3 månader före screening. Patienterna hade minst 4 svullna och 4 ömmande leder. Simponi eller placebo administrerades subkutant var 4:e vecka.

GO-FORWARD utvärderade 444 patienter som hade aktiv RA trots en stabil dos på minst 15 mg/vecka med MTX och som tidigare inte hade behandlats med ett anti-TNF preparat. Patienterna randomiserades till att få placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX eller Simponi 100 mg + placebo. De patienter som fick placebo + MTX övergick till Simponi 50 mg + MTX efter 24 veckor. Vid vecka 52 gick patienterna in i en öppen långtidsuppföljning.

GO-AFTER utvärderade 445 patienter som tidigare hade fått ett eller flera av anti-TNF preparaten adalimumab, etanercept eller infliximab. Patienterna randomiserades till att få placebo, Simponi 50 mg, eller Simponi 100 mg. Patienterna tilläts fortsätta med samtidig DMARD-behandling med MTX, sulfasalazin (SSZ), och/eller hydroxiklorokin (HCQ) under studien. De skäl som angavs för att man avbrutit tidigare anti-TNF-behandlingar var bristande effekt (58%), intolerans (13%) och/eller andra skäl än säkerhet och effekt (29%, i de flesta fall av ekonomiska skäl).

GO-BEFORE utvärderade 637 patienter med aktiv RA som var MTX-naiva och som inte tidigare hade behandlats med ett anti-TNF preparat. Patienterna randomiserades till att få placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX eller Simponi 100 mg + placebo. Vid vecka 52 gick patienterna in i en öppen långtidsuppföljning där patienterna som fick placebo + MTX och som hade minst 1 ömmande och svullen led gick över till Simponi 50 mg + MTX.

I GO-FORWARD var co-primära effektmått den procentuella andel patienter som erhöll ett ACR 20-svar vid vecka 14 och förbättring från baseline i ett hälsoutvärderingsformulär "Health Assessment Questionnaire" (HAQ) vid vecka 24. I GO-AFTER var det primära effektmåttet den procentuella andelen patienter som uppnådde ACR 20-svar vid vecka 14. I GO-BEFORE var det co-primära effektmåttet den procentuella andel patienter som uppnådde ACR 50-svar vid vecka 24 och förändring från baseline i van der Heijde-modifierade "Sharp score" (vdH-S) vid vecka 52. Förutom dessa primära effektmått gjordes ytterligare utvärderingar av betydelsen av behandling med Simponi för tecken och symtom på artrit, radiografisk respons, fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet.

Generellt sågs inga kliniskt betydelsefulla skillnader i effektmått mellan Simponi 50 mg och 100 mg dosnivåer tillsammans med MTX, till och med vecka 104 i GO-FORWARD och GO-BEFORE samt till och med vecka 24 i GO-AFTER. Enligt studiedesignen i RA-studierna kunde patienterna i långtidsuppföljningen, efter beslut av ansvarig provare, byta mellan doserna 50 mg och 100 mg av Simponi.

Tecken och symtom

Viktiga resultat för ACR med Simponi 50 mg dosering vid vecka 14, 24 och 52 i GO-FORWARD, GO-AFTER och GO-BEFORE visas i tabell 4 och beskrivs nedan. Svaren observerades vid den första utvärderingen (vecka 4) efter den initiala administreringen av Simponi.

Bland de 89 patienter i GO-FORWARD som randomiserats till Simponi 50 mg + MTX, stod 48 fortfarande på denna behandling vid vecka 104. ACR 20/50/70-svar vid vecka 104 uppnåddes av 40, 33 respektive 24 patienter. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med Simponi, observerades liknande frekvenser av ACR 20/50/70-svar från vecka 104 till och med vecka 256.

I GO-AFTER var den procentuella andel patienter som uppnådde ett ACR 20-svar större för patienter som fick Simponi än för patienter som fick placebo oavsett vilket skäl som angetts för att man avslutat en eller flera tidigare anti-TNF-behandlingar.

Tabell 4
Viktiga effektresultat från de kontrollerade delarna av GO-FORWARD, GO-AFTER och GO-BEFORE.

	GO-FORWARD Aktiv RA trots MTX		GO-AFTER Aktiv RA, tidigare behandling med ett eller flera anti-TNF preparat		GO-BEFORE Aktiv RA, MTX naiva	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Behandlingssvar, % av patienterna						
ACR 20						
Vecka 14	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
Vecka 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Vecka 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Vecka 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Vecka 24	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
Vecka 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Vecka 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Vecka 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Vecka 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n anger randomiserade patienter; aktuellt antal patienter utvärderbara för varje endpoint kan variera vid tidpunkterna.

* $p \leq 0,001$

NA: Not applicable (inte tillämplig)

I GO-BEFORE var den primära analysen av patienter med måttlig till svår reumatoid artrit (kombinerade Simponi 50 mg och 100 mg + MTX grupper mot enbart MTX för ACR50) inte statistiskt signifikant vid vecka 24 ($p = 0,053$). För hela populationen vid vecka 52 var den procentuella andelen av patienter i gruppen Simponi 50 mg + MTX som uppnådde ACR-svar generellt högre men inte signifikant skiljt vid jämförelse med enbart MTX (se tabell 2). Ytterligare analyser utfördes i subgrupper representativ för den indikerade populationen av patienter med svår, aktiv och progressiv RA. En generell större effekt av Simponi 50 mg + MTX jämfört med enbart MTX påvisades för den indikerade populationen jämfört med hela populationen.

I GO-FORWARD och GO-AFTER visades kliniskt betydelsefulla och statistiskt signifikanta svar i "Disease Activity Scale" (DAS)28 vid varje i förväg bestämd tidpunkt, vecka 14 och vecka 24 ($p \leq 0,001$). Bland de patienter som stod kvar på den behandling med Simponi som de randomiserats till vid studiestart bibehölls DAS28-svar till och med vecka 104. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med Simponi, fanns liknande DAS28-svar från vecka 104 till och med vecka 256.

I GO-BEFORE utvärderades viktigt kliniskt svar, definierad som bibehållande av ACR 70 under en kontinuerlig 6 månaders period. Vid vecka 52 uppnådde 15% av patienterna i gruppen med Simponi 50 mg + MTX ett viktigt kliniskt svar jämfört med 7% hos patienter i gruppen med placebo + MTX ($p = 0,018$). Bland de 159 patienter som randomiserats till Simponi 50 mg + MTX stod 96 fortfarande på denna behandling vid vecka 104. ACR 20/50/70-svar vid vecka 104 uppnåddes av 85, 66 respektive 53 patienter. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med Simponi, observerades liknande frekvenser av ACR 20/50/70-svar från vecka 104 till och med vecka 256.

Radiografisk respons

I GO-BEFORE användes förändringen från baseline för vdH-S score, ett sammansatt poäng för strukturell skada som med röntgen mäter antalet och storleken på ledererosioner och reduktionsgraden av ledspringan i händer/handleder och fötter, för att utvärdera graden av strukturell skada. Viktiga resultat för Simponi 50 mg dosen vid vecka 52 visas i tabell 5.

Antalet patienter utan nya erosioner eller med en förändring från baseline i total vdH-S score ≤ 0 var signifikant högre i gruppen som behandlats med Simponi än i kontrollgruppen ($p = 0,003$). Radiografiska effekter som observerades vid vecka 52 bibehölls till och med vecka 104. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med Simponi, fanns liknande radiografiska effekter från vecka 104 till och med vecka 256.

Tabell 5
Radiografisk medelförändring (SD) från baseline, mätt med total vdH-S score vid vecka 52 för hela population i GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Total Poäng		
Baseline	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Förändring från baseline	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erosion Poäng		
Baseline	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Förändring från baseline	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
JSN Poäng		
Baseline	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Förändring från baseline	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n anger randomiserade patienter

* p = 0,015

** p = 0,044

Fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet

Fysisk funktion och oförmåga utvärderades som ett separat effektmått i GO-FORWARD och GO-AFTER med hälsoutvärderingsformulär HAQ DI. I dessa studier visades kliniskt betydelsefulla och statistiskt signifikanta förbättringar i HAQ DI från baseline med Simponi jämfört med kontroll vecka 24. Bland de patienter som stod kvar på den behandling med Simponi som de randomiserats till vid studiestart bibehölls förbättringar i HAQ DI till och med vecka 104. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med Simponi, fanns liknande förbättringar i HAQ DI från vecka 104 till och med vecka 256.

I GO-FORWARD visades kliniskt betydelsefulla och statistiskt signifikanta förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet mätt med den fysiska delskalan av SF-36 hos patienter som behandlats med Simponi jämfört med placebo vid vecka 24. Bland patienter som stod kvar på den behandling med Simponi som de randomiserats till vid studiestart bibehölls förbättringar i den fysiska delskalan av SF-36 till och med vecka 104. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med Simponi, fanns liknande förbättringar i den fysiska delskalan av SF-36 från vecka 104 till och med vecka 256. I GO-FORWARD och GO-AFTER observerades statistiskt signifikanta förbättringar avseende trötthet mätt med en skala för funktionell utvärdering av trötthet vid behandling av kroniska sjukdomar (FACIT-F).

Psoriasisartrit hos vuxna

Effekt och säkerhet med Simponi utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (GO-REVEAL) hos 405 vuxna patienter med aktiv PsA (≥ 3 svullna leder och ≥ 3 ömmande leder) trots icke-steroid anti-inflammatorisk (NSAID)- eller DMARD-behandling. Patienterna i denna studie hade haft en PsA-diagnos i åtminstone 6 månader och hade åtminstone mild psoriasisjukdom. Patienter med varje undergrupp av psoriasisartrit rekryterades, vilket omfattade polyartikulär artrit utan reumatiska knutor (43%), asymmetrisk perifer artrit (30%), distal interfalangeal (DIP) ledartrit (15%), spondylit med perifer artrit (11%), mutilerande artrit (1%). Tidigare behandling med anti-TNF var inte tillåtet. Simponi eller placebo administrerades subkutant var 4:e vecka. Patienterna randomiserades till att få placebo, Simponi 50 mg, eller Simponi 100 mg. De patienter som fick placebo övergick till Simponi 50 mg efter 24 veckor. Vid vecka 52 gick patienterna in i en öppen långtidsuppföljning. Ungefär fyrtioåtta procent av patienterna fortsatte med stabila doser av metotrexat (≤ 25 mg/vecka). De co-primära effektvariablerna var den procentuella andelen patienter som uppnådde ACR 20-svar vid vecka 14 och förändring från baseline i total PsA modifierad vdH-S score vid vecka 24.

Generellt observerades inga kliniskt meningsfulla skillnader i effektmått mellan dosnivåerna Simponi 50 mg och 100 mg till och med vecka 104. Enligt studiedesignen kunde patienterna i långtidsuppföljningen, efter beslut av ansvarig prövare, byta mellan doserna 50 mg och 100 mg av Simponi.

Tecken och symtom

Viktiga resultat för 50 mg dosering vid vecka 14 och 24 visas i tabell 6 och beskrivs nedan.

Tabell 6
Viktiga effekter från GO-REVEAL

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Behandlingsvar, % av patienterna		
ACR 20		
Vecka 14	9%	51%
Vecka 24	12%	52%

ACR 50			
	Vecka 14	2%	30%
	Vecka 24	4%	32%
ACR 70			
	Vecka 14	1%	12%
	Vecka 24	1%	19%
PASI^b 75^c			
	Vecka 14	3%	40%
	Vecka 24	1%	56%

* $p < 0,05$ för alla jämförelser

^a n anger randomiserade patienter; aktuellt antal patienter utvärderbara för varje endpoint kan variera med tidpunkten

^b *Psoriasis Area and Severity Index*

^c Baserat på en undergrupp patienter med $\geq 3\%$ av kroppsytan engagerad vid baseline, 79 patienter (69,9%) i placebo-gruppen och 109 (74,3%) i gruppen som fick Simponi 50 mg.

Behandlings svar observerades vid den första utvärderingen (vecka 4) efter den initiala administreringen av Simponi. Liknande ACR 20-svar vecka 14 observerades hos patienter med polyartikulär artrit utan reumatiska knutor och asymmetrisk perifer artrit PsA subgrupper. Antalet patienter med andra subgrupper av PsA var för litet för att tillåta någon meningsfull utvärdering. Svaren i de grupper som behandlats med Simponi var liknande för patienter med eller utan samtidig behandling med MTX. Bland de 146 patienter som randomiserats till Simponi 50 mg stod 70 fortfarande på denna behandling vid vecka 104. Av dessa 70 patienter uppnådde 64, 46 respektive 31 patienter ACR 20/50/70-svar vid vecka 104. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med Simponi, observerades liknande frekvenser av ACR 20/50/70-svar från vecka 104 till och med vecka 256.

Statistiskt signifikanta svar av DAS28 observerades även vid vecka 14 och 24 ($p < 0,05$).

Vid vecka 24 sågs förbättring av parametrar för perifer aktivitet karaktäristiska för psoriasisartrit (t.ex. antal svullna leder, antal smärtsamma/ömmade leder, daktylit och entesit) hos patienter behandlade med Simponi.

Behandling med Simponi resulterade i signifikant förbättring av fysisk funktion mätt med HAQ DI, såväl som i signifikanta förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet mätt med fysiska och mentala delsummapoäng av SF-36. Bland de patienter som stod kvar på den behandling med Simponi som de randomiserats till vid studiestart bibehölls förbättringar i DAS28 och HAQ DI till och med vecka 104. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med Simponi, fanns liknande svar för DAS28 och HAQ DI från vecka 104 till och med vecka 256.

Radiografisk respons

Strukturell skada i både händer och fötter utvärderades med avseende på förändring från baseline i total vdH-S score, modifierad för PsA med tillägg av distala interfalangealeder (DIP) i händerna, mätt med röntgen.

Behandling med Simponi 50 mg medförde en lägre progressionstakt av perifer ledskada jämfört med placebo-behandling vid vecka 24 med avseende på förändring från baseline i total modifierad vdH-S score (medelförändring \pm SD-poäng var $0,27 \pm 1,3$ i placebo-gruppen jämfört med $-0,16 \pm 1,3$ i Simponi-gruppen; $p = 0,011$). Bland de 146 patienter som randomiserats till Simponi 50 mg fanns röntgendata tillgängliga vid vecka 52 för 126 patienter, av vilka 77% inte visade någon progression jämfört med baseline. Vid vecka 104 fanns röntgendata tillgängliga för 114 patienter och 77% visade inte någon progression från baseline. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med Simponi, visade liknande frekvenser av patienter ingen progression från baseline från vecka 104 till och med vecka 256.

Immunogenicitet

I fas III, RA, PsA och AS-studierna till och med vecka 52, detekterades antikroppar mot golimumab med immunoenzymmetoden (EIA-metoden) hos 5% (105/2 062) av patienter behandlade med

golimumab, och där det undersökts, neutraliserades nästan alla antikroppar *in vitro*. Likartad frekvens sågs genomgående för reumatologiska indikationer. Samtidig behandling med MTX resulterade i en lägre andel patienter med antikroppar mot golimumab än hos patienter som fick golimumab utan MTX (ungefär 3% [41/1 235] respektive 8% [64/827]).

I ir-axSpA, detekterades antikroppar mot golimumab hos 7% (14/193) av patienter behandlade med golimumab, till och med vecka 52, med EIA-metoden.

I fas II och III, UC-studierna till och med vecka 54, detekterades antikroppar mot golimumab med EIA-metoden hos 3% (26/946) av patienter behandlade med golimumab. Sextioåtta procent (21/31) av antikroppspositiva patienter hade neutraliserande antikroppar *in vitro*. Samtidig behandling med immunomodulerare (azatioprin, 6-merkaptopurin och MTX) resulterade i en lägre andel av patienter med antikroppar mot golimumab än patienter som fick golimumab utan immunomodulerare (1% (4/308) respektive 3% (22/638)). Bland patienter som fortsatte i förlängningen av studien och hade utvärderbara prover vid vecka 228, detekterades antikroppar mot golimumab hos 4% (23/604) av patienter behandlade med golimumab. Åttiotvå procent (18/22) av antikroppspositiva patienter hade neutraliserande antikroppar *in vitro*.

En läkemedelstolerans-EIA-metod användes i pJIA-studien för detektering av antikroppar mot golimumab. På grund av den högre känsligheten och den förbättrande läkemedelstoleransen, förväntades en högre incidens av antikroppar mot golimumab med läkemedelstolerans-EIA-metoden jämfört med EIA-metoden. I fas III-pJIAstudien, till och med vecka 48, detekterades antikroppar mot golimumab med läkemedelstolerans-EIA-metoden hos 40% (69/172) av barn behandlade med golimumab, av vilka en majoritet hade en titer lägre än 1:1000. En effekt på koncentrationer av golimumab i serum sågs vid titrar på > 1:100 medan en inverkan på effekten inte sågs förrän vid titrar på > 1:1000, trots att antalet barn med titrar på > 1:1000 var lågt (N = 8). Bland de barn som testades positivt för antikroppar mot golimumab, hade 39% (25/65) neutraliserande antikroppar. Den högre incidensen av antikroppar med läkemedelstolerans-EIA-metoden, eftersom de huvudsakligen var antikroppar med låga titrar, hade ingen påverkan på läkemedelsnivåerna, effekt eller säkerhet och utgör därför ingen ny säkerhetssignal.

Förekomst av antikroppar mot golimumab kan öka risken för reaktioner vid injektionsstället (se avsnitt 4.4). Det lilla antalet patienter positiva avseende antikroppar mot golimumab begränsar möjligheterna att dra definitiva slutsatser om förhållandet mellan antikroppar mot golimumab och klinisk effekt eller säkerhetsutvärderingar.

Eftersom immunogenicitetsanalyser är produkt- och assayspecifika, är det inte lämpligt med jämförelse av frekvens antikroppar med det hos andra produkter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en subkutan engångsdos av golimumab till friska försökspersoner eller patienter med RA varierade mediantiden för att nå maximal serumkoncentration (T_{max}) från 2 till 6 dagar. En subkutan injektion på 50 mg golimumab till friska försökspersoner resulterade i ett medelvärde \pm standardavvikelse för maximal serumkoncentration (C_{max}) på $3,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g/ml}$.

Efter en subkutan engångsdos på 100 mg var absorptionen av golimumab liknande i överarm, mage och lår med en genomsnittlig absolut biotillgänglighet på 51%. Eftersom golimumab visade approximativ dosproportionell farmakokinetik efter subkutan administrering förväntas den absoluta biotillgängligheten för en dos av 50 mg eller 200 mg golimumab vara liknande.

Distribution

Efter en intravenös engångsdos var medeldistributionsvolymen 115 ± 19 ml/kg.

Eliminering

Systemisk clearance av golimumab beräknades vara $6,9 \pm 2,0$ ml/dygn/kg. Terminal halveringstid beräknades till ungefär 12 ± 3 dagar hos friska försökspersoner och liknande värden observerades hos patienter med RA, PsA, AS eller ulcerös kolit.

När 50 mg golimumab administrerades subkutant var 4:e vecka till patienter med RA, PsA eller AS, uppnåddes steady-state för serumkoncentrationen vid vecka 12. Vid samtidig användning av MTX, resulterade behandling med 50 mg golimumab subkutant var 4:e vecka i ett genomsnittligt (\pm standardavvikelse) dalvärde för serumkoncentration vid steady-state på ungefär $0,6 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ hos RA-patienter med aktiv RA trots behandling med metotrexat, ungefär $0,5 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ hos patienter med aktiv PsA och ungefär $0,8 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ hos patienter med AS. Genomsnittligt dalvärde för steady-state-serumkoncentrationer av golimumab hos patienter med ir-axSpA liknade de som observerades hos patienter med AS efter subkutan administrering av 50 mg golimumab var 4:e vecka.

Patienter med RA, PsA eller AS som inte fick samtidig behandling med MTX hade ungefär 30% lägre dalvärde för steady-state-koncentrationer av golimumab än de som fick golimumab med MTX. Hos ett begränsat antal RA-patienter som behandlats med subkutant golimumab under en 6-månaders period reducerade samtidig användning med MTX apparent clearance av golimumab med ungefär 36%. Populationsfarmakokinetiska analyser tydde emellertid på att samtidig användning med NSAID-preparat, orala kortikosteroider eller sulfasalazin inte påverkade apparent clearance av golimumab.

Efter induktionsdoser på 200 mg och 100 mg golimumab vid vecka 0 och 2, och underhållsdoser på 50 mg eller 100 mg golimumab subkutant och därefter var 4:e vecka till patienter med ulcerös kolit, uppnåddes steady-state för serumkoncentrationen av golimumab cirka 14 veckor efter påbörjad behandling. Behandling med 50 mg eller 100 mg golimumab subkutant var 4:e vecka vid underhållsbehandling resulterade i ett genomsnittligt dalvärde för serumkoncentration vid steady-state på ungefär $0,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ och $1,8 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$.

Hos patienter med ulcerös kolit som behandlades med 50 mg eller 100 mg golimumab subkutant var 4:e vecka hade samtidig behandling med immunomodulerare ingen betydande effekt på dalvärde för steady-state-nivåer av golimumab.

Patienter som utvecklade antikroppar mot golimumab hade generellt låga dalkoncentrationer för serumkoncentrationer av golimumab vid steady-state i serum av golimumab (se avsnitt 5.1).

Linjäritet

Golimumab visade approximativ dosproportionell farmakokinetik hos patienter med RA med en doseringsvidd på 0,1 till 10,0 mg/kg efter en intravenös engångsdos. Efter en subkutan enkeldos på friska försökspersoner observerades också ungefärlig dosproportionell farmakokinetik över dosintervallet 50 mg till 400 mg.

Viktens inverkan på farmakokinetiken

Det var en trend mot högre apparent clearance av golimumab med ökad vikt (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Farmakokinetiken för golimumab fastställdes hos 173 barn med pJIA med en ålder mellan 2 till 17 år. I pJIA-studien hade barn som fick golimumab 30 mg/m^2 (maximalt 50 mg) subkutant var 4:e vecka ett dalvärde för steady-state-nivåer av golimumab som var liknande mellan olika åldersgrupper, och var också liknande eller något högre än de som setts hos vuxna RA-patienter som fick 50 mg golimumab var 4:e vecka.

Populationbaserad farmakokinetik/farmakodynamikmodellering-och simulering hos barn med pJIA bekräftade förhållandet mellan serumexponering av golimumab och klinisk effekt och stöder en dosregim om golimumab 30 mg/m^2 var 4:e vecka hos barn med pJIA.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Inga mutagenicitetsstudier, fertilitetsstudier på djur eller långtids-karcinogenicitetsstudier har genomförts med golimumab.

I en fertilitets- och generell reproduktionsfunktionsstudie utförd på mus genom användning av en analog antikropp som selektivt hämmar den funktionella aktiviteten av mus TNF_{α} minskade antalet dräktiga möss. Det är inte känt om detta fynd berodde på effekter på hanarna och/eller på honorna. I en utvecklingstoxicitetsstudie utförd på möss efter administrering av samma analoga antikropp och på cynomolgusapor med golimumab, fanns det inga tecken på maternell toxicitet, embryotoxicitet eller teratogenicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sorbitol (E 420)
Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Förvara den förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Simponi kan förvaras vid temperaturer upp till högst 25°C under en enstaka period i högst 30 dagar, men utan att det ursprungliga utgångsdatumet tryckt på kartongen passerar. Det nya utgångsdatumet måste skrivas på kartongen (högst 30 dagar efter uttag från kylskåp).

Efter förvaring i rumstemperatur får Simponi inte förvaras i kylskåp igen.

Simponi måste kasseras om det inte används inom 30 dagars förvaring i rumstemperatur.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Simponi 45 mg/0,45 ml injektionsvätska, lösning

0,45 ml lösning i en förfylld spruta (typ 1-glas) med en fastsatt nål (rostfritt stål) och ett nålskydd (gummi som innehåller latex) i en förfylld injektionspenna. Varje förfylld injektionspenna kan leverera 0,1 ml till 0,45 ml i steg om 0,05 ml.

Förpackningsstorlek: 1 förfylld injektionspenna.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Simponi tillhandahålls i en förfylld injektionspenna för engångsbruk som heter VarioJect. Varje förpackning innehåller en instruktion för användning som tydligt beskriver hur injektionspennan ska användas. Efter att man tagit ut den förfyllda injektionspennan från kylskåpet ska man vänta i 30 minuter för att låta den bli rumstempererad, innan man injicerar Simponi. Injektionspennan får inte skakas.

Lösningen är klar till svagt opalskimrande, färglös till svagt gul och kan innehålla några få små genomskinliga eller vita partiklar av protein. Detta utseende är inte ovanligt för lösningar som innehåller proteiner. Simponi ska inte användas om lösningen är missfärgad, grumlig eller innehåller synliga främmande partiklar.

Detaljerade instruktioner för beredning och administrering av Simponi i en förfylld injektionspenna ges i bipacksedeln.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/546/009 1 förfylld injektionspenna

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1 oktober 2009

Datum för den senaste förnyelsen: 19 juni 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10/2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.