

1. LEGEMIDLETS NAVN

Simponi 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
Simponi 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Simponi 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
Én 0,5 ml ferdigfylt penn inneholder 50 mg golimumab*.

Simponi 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Én 0,5 ml ferdigfylt sprøyte inneholder 50 mg golimumab*.

* Humant IgG1 κ monoklonalt antistoff produsert av murine hybridomaceller ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ferdigfylte penn inneholder 20,5 mg sorbitol per 50 mg dose.
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 20,5 mg sorbitol per 50 mg dose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn (injeksjonsvæske), SmartJect

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte (injeksjonsvæske)

Oppløsningen er klar til svakt blakket, fargeløs til svakt gul.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt (RA)

Simponi, i kombinasjon med metotreksat (MTX), er indisert til:

- behandling av moderat til alvorlig, aktiv revmatoid artritt hos voksne når responsen på sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD), inkludert MTX, har vært utilstrekkelig.
- behandling av alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt hos voksne som tidligere ikke er behandlet med MTX.

Simponi, i kombinasjon med MTX, har vist å kunne redusere progresjonsraten av leddskade målt ved hjelp av røntgen og å bedre den fysiske funksjonen.

Juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)

Simponi, i kombinasjon med MTX, er indisert til behandling av polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos barn som er 2 år og eldre, som ikke har respondert tilfredsstillende på tidligere behandling med MTX.

Psoriasisartritt (PsA)

Simponi, alene eller i kombinasjon med MTX, er indisert til behandling av aktiv og progredierende psoriasisartritt hos voksne når responsen på tidligere behandling med DMARD har vært utilstrekkelig.

Simponi har vist å redusere progresjonsraten av perifer leddskade målt ved hjelp av røntgen hos pasienter med polyartikulære symmetriske subtyper av sykdommen (se pkt. 5.1) og å bedre den fysiske funksjonen.

Aksiell spondyloartritt

Ankyloserende spondylitt (AS)

Simponi er indisert til behandling av alvorlig, aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling.

Ikke-radiografisk aksiell spondyloartritt (nr-Axial SpA)

Simponi er indisert til behandling av voksne med alvorlig, aktiv ikke-radiografisk aksiell spondyloartritt med objektive tegn på inflammasjon påvist ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnettomografi (MRI), som ikke har respondert tilfredsstillende på eller ikke tåler ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).

Ulcerøs kolitt (UC)

Simponi er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos voksne som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling, inkludert kortikosteroider og 6-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA), eller som ikke tåler eller har medisinske kontraindikasjoner for slik behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal igangsettes og følges opp av kvalifiserte leger med erfaring i diagnostisering og behandling av revmatoid artritt, polyartikulær juvenil idiopatisk artritt, psoriasisartritt, ankyloserende spondylitt, ikke-radiografisk aksiell spondyloartritt eller ulcerøs kolitt. Pasienter som behandles med Simponi skal få utlevert pasientkortet.

Dosering

Revmatoid artritt

Simponi 50 mg gis en gang i måneden, på samme dato hver måned.
Simponi bør gis i kombinasjon med MTX.

Psoriasisartritt, ankyloserende spondylitt eller ikke-radiografisk aksiell spondyloartritt

Simponi 50 mg gis en gang i måneden, på samme dato hver måned.

For alle indikasjonene ovenfor: Tilgjengelige data tyder på at klinisk respons vanligvis oppnås innen 12 til 14 ukers behandling (etter 3-4 doser). Fortsatt behandling bør revurderes hos pasienter som ikke viser tegn til bedring innen denne tidsperioden.

Pasienter med kroppsvekt over 100 kg

For alle indikasjonene ovenfor: Hos pasienter med revmatoid artritt, psoriasisartritt, ankyloserende spondylitt eller ikke-radiografisk aksiell spondyloartritt med en kroppsvekt over 100 kg og som ikke oppnår tilstrekkelig klinisk respons etter 3 eller 4 doser, kan det vurderes å øke dosen av golimumab til 100 mg én gang i måneden, under overveielse av den økte risikoen for visse alvorlige bivirkninger med 100 mg-dosen sammenlignet med 50 mg-dosen (se pkt. 4.8). Fortsatt behandling bør revurderes hos pasienter som ikke viser tegn til bedring etter å ha fått ytterligere 3 til 4 doser på 100 mg.

Ulcerøs kolitt

Pasienter med kroppsvekt mindre enn 80 kg

Simponi gis som en initial dose på 200 mg, fulgt av 100 mg ved uke 2. Pasienter som har adekvat respons, bør gis 50 mg ved uke 6 og deretter hver 4. uke. Pasienter som har inadekvat respons, kan ha nytte av å fortsette med 100 mg ved uke 6 og deretter hver 4. uke (se pkt. 5.1).

Pasienter med kroppsvekt over eller lik 80 kg
Simponi gis som en initial dose på 200 mg, fulgt av 100 mg ved uke 2, deretter 100 mg hver 4. uke (se pkt. 5.1).

Under vedlikeholdsbehandling kan kortikosteroider trappes ned i overensstemmelse med retningslinjer for klinisk praksis.

Tilgjengelige data antyder at klinisk respons vanligvis oppnås innen 12-14 ukers behandling (etter 4 doser). Fortsatt behandling bør revurderes hos pasienter som ikke viser tegn til bedring innen denne tidsperioden.

Glemt dose

Dersom en pasient glemmer å injisere Simponi på den planlagte datoen, skal den glemte dosen injiseres så snart pasienten husker det. Pasienten skal instrueres til ikke å injisere dobbel dose for å erstatte en glemt dose.

Den neste dosen bør administreres etter følgende retningslinjer:

- dersom dosen er mindre enn 2 uker på etterskudd bør pasienten injisere den glemte dosen og deretter holde seg til den opprinnelige planen.
- dersom dosen er mer enn 2 uker på etterskudd bør pasienten injisere den glemte dosen og deretter opprette en ny plan for injisering fra denne datoen.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Simponi er ikke undersøkt i disse pasientpopulasjonene. Det kan ikke gis noen doseringsanbefalinger.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Simponi hos pasienter under 18 år for andre indikasjoner enn pJIA har ikke blitt fastslått.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Simponi 50 mg administreres en gang i måneden, på samme dato hver måned, til barn med en kroppvekt på minst 40 kg. En 45 mg/0,45 ml ferdigfylt penn er tilgjengelig til administrering til barn med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt som veier mindre enn 40 kg.

Tilgjengelige data antyder at klinisk respons vanligvis oppnås innen 12 til 14 ukers behandling (etter 3-4 doser). Fortsatt behandling bør revurderes hos barn som ikke viser tegn til bedring innen denne tidsperioden.

Administrasjonsmåte

Simponi er til subkutan bruk. Etter tilstrekkelig trening i subkutan injeksjonsteknikk kan pasienter injisere selv dersom legen vurderer dette som hensiktsmessig, om nødvendig med medisinsk oppfølging. Pasienter skal instrueres i å injisere hele mengden med Simponi i henhold til de utfyllende instruksjonene i pakningsvedlegget. Dersom flere injeksjoner er nødvendig, bør disse settes på forskjellige steder på kroppen.

For instruksjoner om administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv tuberkulose (TB) eller andre alvorlige infeksjoner som sepsis og opportunistiske infeksjoner (se pkt. 4.4).

Moderat eller alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III/IV) (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infeksjoner

Pasienter må overvåkes nøye for infeksjoner inkludert tuberkulose før, under og etter behandling med golimumab. Siden eliminasjonen av golimumab kan ta opptil 5 måneder, bør overvåkingen fortsette gjennom hele denne perioden. Videre behandling med golimumab skal ikke gis dersom en pasient utvikler en alvorlig infeksjon eller sepsis (se pkt. 4.3).

Golimumab bør ikke gis til pasienter med en aktiv infeksjon av klinisk betydning. Det bør utvises forsiktighet med tanke på å gi golimumab til pasienter med kronisk infeksjon eller som har hatt tilbakevendende infeksjoner. Pasientene skal, når det er hensiktsmessig, rådes til å unngå å utsette seg for potensielle risikofaktorer for infeksjon.

Pasienter som får TNF-hemmere er mer mottagelige for alvorlige infeksjoner.

Bakterielle (inkludert sepsis og pneumoni), mykobakterielle (inkludert TB), invasive soppinfeksjoner og andre opportunistiske infeksjoner, inkludert dødsfall, er sett hos pasienter behandlet med golimumab. Noen av disse alvorlige infeksjonene har oppstått hos pasienter som samtidig mottar immunsuppressiv behandling som i tillegg til den underliggende sykdommen kan predisponere for infeksjoner. Pasienter som utvikler en ny infeksjon under behandling med golimumab skal overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisk utredning. Administrering av golimumab skal avsluttes dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis, og egnet antimikrobiell eller antifungal behandling skal iverksettes inntil infeksjonen er under kontroll.

For pasienter som har vært bosatt i eller reist til områder hvor invasive soppinfeksjoner som histoplasmose, koksidioidomykose eller blastomykose er endemiske, skal nytte-/risikoforholdet ved behandling med golimumab overveies nøye før oppstart av behandling med golimumab. Hos pasienter i risikogruppen som får behandling med golimumab, bør invasiv soppinfeksjon mistenkes dersom de får en alvorlig systemisk sykdom. Hvis mulig, bør diagnose og administrering av empirisk antifungal behandling hos disse pasientene skje i samråd med lege som har erfaring med behandling av pasienter med invasive soppinfeksjoner.

Tuberkulose

Det har vært rapportert tuberkulose hos pasienter behandlet med golimumab. Man bør være oppmerksom på at hovedandelen av disse rapportene var ekstrapulmonal tuberkulose, beskrevet som enten lokal eller disseminert sykdom.

Før oppstart av behandling med golimumab skal alle pasienter undersøkes for både aktiv og inaktiv («latent») tuberkulose. Denne undersøkelsen skal inneholde en detaljert anamnese med tanke på tidligere forekomst av tuberkulose eller mulig tidligere kontakt med tuberkulose og tidligere og/eller pågående immunsuppressiv behandling. Passende screeningtester dvs. tuberkulin hud- eller blodtest og lungerøntgen skal utføres på alle pasienter (lokale retningslinjer kan anvendes). Det anbefales at gjennomføringen av disse testene noteres i pasientkortet. Forskrivere påminnes risikoen for falsk negativ tuberkulintest, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller immunsupprimerte.

Dersom aktiv tuberkulose diagnostiseres, kan ikke behandling med golimumab startes opp (se pkt. 4.3).

En lege med ekspertise i tuberkulosebehandling bør konsulteres dersom man mistenker latent tuberkulose. I alle situasjoner beskrevet under skal nytte-/risikoforholdet ved behandling med golimumab vurderes svært nøye.

Dersom inaktiv («latent») tuberkulose diagnostiseres skal behandling mot latent tuberkulose startes i henhold til lokale retningslinjer før oppstart av golimumab.

Hos pasienter som har flere eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose og som har negativ test for latent tuberkulose, bør antituberkulosebehandling vurderes før oppstart av golimumab. Antituberkulosebehandling bør også vurderes før oppstart av golimumab hos pasienter som tidligere har hatt latent eller aktiv tuberkulose, og hvor adekvat behandling ikke kan bekreftes.

Tilfeller av aktiv tuberkulose har oppstått hos pasienter behandlet med golimumab under og etter behandling for latent tuberkulose. Pasienter som får golimumab skal følges opp nøye for tegn og symptomer på aktiv tuberkulose, inkludert pasienter som har testet negativt for latent tuberkulose, pasienter som behandles for latent tuberkulose eller pasienter som tidligere er blitt behandlet for tuberkulose-infeksjon.

Alle pasienter skal informeres om å søke medisinsk hjelp dersom tegn/symptomer på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, tæring/vekttap, lav feber) oppstår under eller etter behandling med golimumab.

Reaktivering av hepatitt B

Reaktivering av hepatitt B har forekommet hos pasienter som var kroniske bærere av dette viruset (dvs. positive for overflateantigen) mens de fikk en TNF-hemmer, inkludert golimumab. Noen tilfeller har hatt dødelig utfall.

Pasienter skal testes for hepatitt B-virus (HBV-infeksjon) før oppstart av behandling med golimumab. For pasienter som tester positivt på HBV-infeksjon anbefales det at de henvises til konsultasjon med lege med ekspertise i behandling av hepatitt B.

Bærere av HBV som har behov for behandling med golimumab, skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandlingen og i flere måneder etter avsluttet behandling. Hos pasienter som er bærere av HBV finnes det ikke tilstrekkelige data på behandling med kombinasjon av antivirale legemidler og TNF-hemmer for å hindre HBV-reaktivering. Hos pasienter som utvikler HBV-reaktivering, skal golimumab seponeres og effektiv antiviral behandling med egnet støttebehandling igangsettes.

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

Den potensielle rollen til TNF-hemmende behandling i utvikling av maligniteter er ikke kjent. Basert på dagens kunnskap kan en risiko for utvikling av lymfomer, leukemi eller andre maligniteter hos pasienter behandlet med TNF-hemmende legemidler ikke utelukkes. Forsiktighet må utvises ved vurdering av TNF-hemmende behandling til pasienter med tidligere malignitet eller ved vurdering av fortsatt behandling av pasienter som utvikler malignitet.

Pediatrik malignitet

Etter markedsføring er det blitt rapportert maligniteter hos barn, tenåringer og unge voksne (opptil 22 år) behandlet med TNF-blokkere (oppstart av behandling \leq 18 år). Noen av disse var dødelige. Omtrent halvparten av tilfellene var lymfomer. De andre tilfellene representerte forskjellige maligniteter og inkluderte sjeldne maligniteter som vanligvis er blitt assosiert med immunsuppresjon. En risiko for utvikling av maligniteter hos barn og voksne behandlet med TNF-blokkere kan ikke utelukkes.

Lymfom og leukemi

I de kontrollerte delene av kliniske studier med alle TNF-hemmere, inkludert golimumab, er det observert flere tilfeller av lymfomer blant pasienter som fikk anti-TNF-behandling sammenlignet med kontrollpasientene. I kliniske studier fase IIb og fase III med golimumab på RA, PsA og AS, var forekomsten av lymfomer blant golimumabbehandlede pasienter høyere enn det man forventer i den generelle befolkningen. Tilfeller med leukemi er blitt rapportert hos pasienter behandlet med golimumab. Det er i utgangspunktet en økt risiko for lymfom og leukemi hos revmatoid

artrittpasienter med mangeårig, svært aktiv inflammatorisk sykdom, noe som kompliserer estimering av risiko.

Sjeldne tilfeller av hepatosplenisk T-cellelymfom (HSTCL) har vært rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med andre TNF-hemmende stoffer (se pkt. 4.8). Denne sjeldne typen T-celle-lymfom har et svært aggressivt sykdomsforløp og er vanligvis dødelig. Flertallet av disse tilfellene har forekommet hos tenåringer og unge voksne menn som nesten alle har fått samtidig behandling med azatioprin (AZA) eller 6-merkaptopurin (6-MP) for inflammatorisk tarmsykdom. Den potensielle risikoen ved kombinasjon av AZA eller 6-MP og golimumab bør overveies nøye. En risiko for utvikling av hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter behandlet med TNF-hemmere kan ikke utelukkes.

Maligniteter, andre enn lymfomer

I de kontrollerte delene av de kliniske fase IIb- og fase III-studiene med Simponi hos pasienter med RA, PsA, AS og UC, var forekomsten av andre maligniteter enn lymfomer (ekskludert ikke-melanom hudkreft) sammenlignbar mellom golimumab- og kontrollgruppene.

Kolondysplasi/karsinom

Det er ikke kjent om behandling med golimumab påvirker risikoen for å utvikle dysplasi eller koloncancer. Alle pasienter med ulcerøs kolitt som har økt risiko for dysplasi eller kolonkarsinom (f.eks. pasienter med langvarig ulcerøs kolitt eller primær skleroserende gallegangsbetennelse) eller som tidligere har hatt dysplasi eller kolonkarsinom bør screenes for dysplasi med jevne mellomrom før behandling og under sykdomsforløpet. Denne evalueringen bør inkludere koloskopi og biopsier i henhold til lokale anbefalinger. Hos pasienter med nylig diagnostisert dysplasi som behandles med golimumab, bør fordeler og risiko for den individuelle pasient gjennomgås nøye og det bør overveies om behandlingen skal fortsette.

I en eksplorativ klinisk studie som evaluerte bruken av golimumab hos pasienter med alvorlig, vedvarende astma, ble det rapportert flere maligniteter hos pasienter behandlet med golimumab enn hos kontrollpasientene (se pkt. 4.8). Betydningen av disse funnene er ikke kjent.

I en eksplorativ klinisk studie som evaluerte bruken av en annen TNF-hemmer, infliksimab, hos pasienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) ble flere maligniteter, for det meste i lunger eller hode og hals, rapportert hos pasienter behandlet med infliksimab enn hos kontrollpasientene. Alle pasientene hadde en historie med omfattende røyking. På grunnlag av dette bør forsiktighet utvises i behandlingen av KOLS-pasienter med enhver TNF-hemmer. Dette gjelder også hos pasienter med en økt risiko for maligniteter som skyldes omfattende røyking.

Hudkreft

Melanom og merkelcellekarsinom er blitt rapportert hos pasienter behandlet med TNF-hemmere, inkludert golimumab (se pkt. 4.8). Regelmessig hudundersøkelse er anbefalt, spesielt for pasienter som har risikofaktorer for hudkreft.

Hjertesvikt

Tilfeller av forverret hjertesvikt og ny begynnende hjertesvikt er rapportert ved bruk av TNF-hemmere, inkludert golimumab. Noen tilfeller hadde dødelig utfall. I en klinisk studie med en annen TNF-hemmer ble det observert forverring av hjertesvikt og økt dødelighet som skyldtes hjertesvikt. Golimumab er ikke undersøkt hos pasienter med hjertesvikt. Golimumab bør brukes med forsiktighet hos pasienter med mild hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Pasienter bør overvåkes nøye, og behandling med golimumab skal seponeres hos pasienter som utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (se pkt. 4.3).

Nevrologiske tilstander

Bruk av TNF-hemmere, inkludert golimumab, har vært forbundet med tilfeller av debut eller forverring av kliniske symptomer og/eller radiografiske tegn på demyeliniserende lidelser i sentralnervesystemet, inkludert multippel sklerose og perifere demyeliniserende lidelser. Hos pasienter med allerede eksisterende eller nylig debut av demyeliniserende lidelser, skal nytte og risiko ved

TNF-hemmende behandling vurderes nøye før oppstart av golimumabbehandling. Seponering av golimumab skal vurderes dersom noen av disse lidelsene utvikles (se pkt. 4.8).

Kirurgi

Det foreligger begrenset sikkerhetserfaring fra kirurgi, inkludert artroplastikk, hos pasienter behandlet med golimumab. Den lange halveringstiden bør tas i betraktning dersom kirurgi er planlagt. En pasient som trenger kirurgi under behandling med golimumab, bør overvåkes nøye for infeksjoner, og passende tiltak bør iverksettes.

Immunsuppresjon

Det foreligger en mulighet for at TNF-hemmende legemidler, inkludert golimumab, påvirker vertsforsvaret mot infeksjoner og maligniteter siden TNF medierer inflammasjon og modulerer den cellulære immunresponsen.

Autoimmune prosesser

Det relative underskuddet av TNF α forårsaket av anti-TNF-behandling kan utløse en autoimmuniseringsprosess. Dersom en pasient utvikler symptomer som indikerer et lupuslignende syndrom etter behandling med golimumab og pasienten utvikler antistoffer mot dobbeltrådet DNA, må behandling med golimumab avsluttes (se pkt. 4.8).

Hematologiske reaksjoner

Det har blitt rapportert pancytopeni, leukopeni, nøytropeni, agranulocytose, aplastisk anemi og trombocytopeni hos pasienter behandlet med TNF-hemmere, inkludert golimumab. Alle pasienter bør anbefales å søke øyeblikkelig medisinsk hjelp dersom de utvikler tegn og symptomer på bloddyskrasier (f. eks. vedvarende feber, blåmerker, blødning, blekhet). Hos pasienter med bekreftede signifikante hematologiske unormaliteter skal seponering av golimumab vurderes.

Samtidig bruk av TNF-hemmere og anakinra

Alvorlige infeksjoner og nøytropeni er sett i kliniske studier med samtidig bruk av anakinra og en annen TNF-hemmer, etanercept, uten noen ytterligere klinisk nytte. På grunn av typen bivirkninger sett ved denne kombinasjonsbehandlingen, er det grunn til å anta at lignende toksisitet kan oppstå ved å kombinere anakinra med andre TNF-hemmere. Kombinasjonen av golimumab og anakinra anbefales ikke.

Samtidig bruk av TNF-hemmere og abatacept

I kliniske studier har samtidig bruk av TNF-hemmere og abatacept blitt assosiert med en økt risiko for infeksjoner, inkludert alvorlige infeksjoner, sammenlignet med TNF-hemmere alene uten økt klinisk nytte. Kombinasjon av golimumab og abatacept anbefales ikke.

Samtidig behandling med andre biologiske legemidler

Det er begrenset informasjon om samtidig bruk av golimumab med andre biologiske legemidler som brukes til å behandle de samme sykdommene som golimumab. Samtidig bruk av golimumab og disse biologiske legemidlene anbefales ikke på grunn av muligheten for økt risiko for infeksjoner, og andre potensielle farmakologiske interaksjoner.

Bytte mellom biologiske DMARDs

Forsiktighet bør utvises og pasienter skal fortsatt monitoreres ved bytte fra en biologisk behandling til en annen, ettersom overlappende biologisk aktivitet kan videre øke risikoen for bivirkninger, inkludert infeksjon.

Vaksinering/behandling med infeksiøse agenser

Pasienter som behandles med golimumab kan vaksineres, men ikke med levende vaksiner (se pkt. 4.5 og 4.6). Det foreligger begrenset mengde data for respons på vaksinasjon med levende vaksiner eller på den sekundære overføringen av infeksjon med levende vaksiner hos pasienter som får anti-TNF-behandling. Bruk av levende vaksiner kan resultere i kliniske infeksjoner, inkludert systemiske infeksjoner.

Behandling med infeksjøs agenser som levende, svekkete bakterier (f. eks. instillasjon av tuberkulosevaksine i urinblære til behandling av kreft) kan resultere i kliniske infeksjoner, inkludert systemiske infeksjoner. Behandling med infeksjøs agenser samtidig med golimumabbehandling er ikke anbefalt.

Allergiske reaksjoner

Etter markedsføring er det rapportert alvorlige systemiske hypersensitivitetsreaksjoner (inkludert anafylaktisk reaksjon) etter administrering av golimumab. Noen av disse reaksjonene har oppstått etter første administrering av golimumab. Dersom en anafylaktisk reaksjon eller annen alvorlig allergisk reaksjon oppstår, skal golimumab seponeres umiddelbart og nødvendig behandling igangsettes.

Lateksoverfølsomhet

Beskyttelseshetten på den ferdigfylte pennen eller den ferdigfylte sprøyten er framstilt av tørr naturgummi som inneholder lateks og kan forårsake allergiske reaksjoner hos individer som er overfølsomme for lateks.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

I RA, PsA, AS og UC fase III-studiene ble det ikke funnet forskjeller i bivirkninger totalt sett, alvorlige bivirkninger eller alvorlige infeksjoner hos pasienter som var 65 år eller eldre som fikk golimumab, sammenlignet med yngre pasienter. Forsiktighet bør utvises ved behandling av eldre og man skal være spesielt oppmerksom på infeksjoner. Det var ingen pasienter som var 45 år eller eldre i nr-Axial SpA-studien.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Spesifikke studier med golimumab er ikke utført hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Golimumab bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Vaksinering

Det er anbefalt, hvis mulig, at pediatriske pasienter før oppstart av behandling med golimumab får alle relevante vaksiner i henhold til gjeldende retningslinjer for vaksinering (se Vaksinering/behandling med infeksjøs agenser ovenfor).

Hjelpestoffer

Simponi inneholder sorbitol (E420). Hos pasienter med sjeldne, arvelige problemer med fruktose-intoleranse skal tilleggseffekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten tas i betraktning (se pkt. 2).

Risiko for medisineringsfeil

Simponi finnes i styrkene 50 mg og 100 mg til subkutan administrering. Det er viktig at riktig styrke brukes til å gi riktig dose som beskrevet under dosering (se pkt. 4.2). Forsiktighet bør utvises slik at pasientene ikke blir under- eller overdosert.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Samtidig bruk med andre biologiske legemidler

Kombinasjonen av golimumab med andre biologiske legemidler som brukes for å behandle samme sykdommer som golimumab, inkludert anakinra og abatacept er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Levende vaksiner/behandling med infeksjøs agenser

Levende vaksiner bør ikke gis samtidig med golimumab (se pkt. 4.4 og 4.6).

Behandling med infeksijøse agenser samtidig med behandling med golimumab er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Metotreksat

Selv om samtidig bruk med MTX resulterer i høgere bunnkonsentrasjoner av golimumab ved steady state hos pasienter med RA, PsA eller AS, er det ingen data som støtter behovet for dosejustering av verken golimumab eller MTX (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon for å unngå graviditet under og i minst 6 måneder etter den siste behandlingen med golimumab.

Graviditet

Et moderat antall (omtrent 400) prospektive data hentet fra graviditeter eksponert for golimumab resulterte i fødsler med kjent utfall, inkludert 220 graviditeter eksponert under første trimester. I en populasjonsbasert studie fra Nord-Europa, som inkluderte 131 graviditeter (og 134 spedbarn), var 6/134 (4,5 %) hendelser alvorlig medfødte misdannelser etter eksponering for Simponi *in utero* vs. 599/10 823 (5,5 %) hendelser etter eksponering for ikke-biologisk systemisk behandling, sammenlignet med 4,6 % i den generelle studiepopulasjonen. Justert konfunderende odds ratio var henholdsvis OR 0,79 (95 % KI 0,35-1,81) for Simponi vs. ikke-biologisk systemisk behandling og OR 0,95 (95 % KI 0,42-2,16) for Simponi vs. den generelle studiepopulasjonen.

På grunn av den hemmende effekten på TNF kan administrering av golimumab under graviditet påvirke normale immunresponser hos den nyfødte. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Tilgjengelig klinisk erfaring er begrenset. Golimumab skal kun brukes under graviditet dersom det foreligger et klart behov.

Golimumab passerer over i placenta. Etter behandling med et TNF-hemmende monoklonalt antistoff under svangerskapet, har antistoffet vært påvist i serumet til spedbarn født av den behandlede kvinnen i opp til 6 måneder. Som følge av dette kan disse spedbarna ha en høgere risiko for infeksjon. Administrering av levende vaksiner til spedbarn som har vært eksponert for golimumab i livmoren er ikke anbefalt de første 6 månedene etter morens siste golimumabinjeksjon under svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.5).

Amming

Det er ikke kjent om golimumab skilles ut i morsmelk eller absorberes systemisk etter inntak. Det er vist at golimumab utskilles i brystmelk hos aper, og siden humane immunoglobuliner skilles ut i melk skal ikke kvinner amme under, og i minst 6 måneder etter den siste behandlingen med golimumab.

Fertilitet

Det er ikke utført dyrestudier på fertilitet for golimumab. En fertilitetsstudie i mus, der det ble brukt et analogt antistoff som selektivt hemmer den funksjonelle aktiviteten til TNF α hos mus, viste ingen relevante effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Simponi har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Svimmelhet kan likevel forekomme etter administrering av Simponi (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I den kontrollerte perioden av de pivotale studiene på RA, PsA, AS, nr-Axial SpA og UC, var øvre luftveisinfeksjon den vanligst rapporterte bivirkningen hos 12,6% av golimumabbehandlede pasienter

sammenlignet med 11,0% hos kontrollpasienter. De mest alvorlige bivirkningene som er rapportert for golimumab omfatter alvorlige infeksjoner (inkludert sepsis, lungebetennelse, tuberkulose, invasive sopp- og opportunistiske infeksjoner), demyeliniserende lidelser, hepatitt B-reaktivering, hjertesvikt, autoimmune prosesser (lupuslignende syndrom), hematologiske reaksjoner, alvorlig systemisk overfølsomhet (inkludert anafylaktisk reaksjon), vaskulitt, lymfom og leukemi (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkninger observert i kliniske studier og rapportert fra bruk etter markedsføring over hele verden er oppført i tabell 1. Innen hvert organklassesystem er bivirkninger oppført etter frekvens ved bruk av følgende kategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $> 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe presenteres bivirkninger med avtagende alvorlighet.

Tabell 1
Bivirkningstabell

Infeksiøse og parasittære sykdommer	<p>Svært vanlige: Øvre luftveisinfeksjon (nasofaryngitt, faryngitt, laryngitt og rhinitt)</p> <p>Vanlige: Bakterieinfeksjoner (f.eks. cellulitt), nedre luftveisinfeksjon (f.eks. pneumoni), virusinfeksjoner (f. eks. influensa og herpes), bronkitt, sinusitt, overfladiske soppinfeksjoner, abscess</p> <p>Mindre vanlige: Sepsis inkludert septisk sjokk, pyelonefritt</p> <p>Sjeldne: Tuberkulose, opportunistiske infeksjoner (f.eks. invasive soppinfeksjoner [histoplasmose, koksidioidomykose, pneumocystose], bakteriell, atypisk mykobakteriell infeksjon og protozoiske), hepatitt B-reaktivering, bakteriell artritt, infeksiøs bursitt</p>
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster	<p>Mindre vanlige: Svulster (f.eks. hudkreft, plateepitelkarsinom og melanocyttnævus)</p> <p>Sjeldne: Lymfom, leukemi, melanom, merkelcellekarsinom</p> <p>Ikke kjent: Hepatosplenisk T-cellelymfom*, Kaposi sarkom</p>
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<p>Vanlige: Leukopeni (inkludert nøytropeni), anemi</p> <p>Mindre vanlige: Trombocytopeni, pancytopeni</p> <p>Sjeldne: Aplastisk anemi, agranulocytose</p>
Forstyrrelser i immunsystemet	<p>Vanlige: Allergiske reaksjoner (bronkospasme, hypersensitivitet, urtikaria) autoantistoff-positiv</p> <p>Sjeldne: Alvorlige systemiske hypersensitivitetsreaksjoner (inkludert anafylaktisk reaksjon), vaskulitt (systemisk), sarkoidose</p>
Endokrine sykdommer	<p>Mindre vanlige: Tyreoidforstyrrelse (f.eks. hypotyreoidisme, hypertyreoidisme og struma)</p>
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<p>Mindre vanlige: Økt blodglukose, økte lipider</p>
Psykiatriske lidelser	<p>Vanlige: Depresjon, insomni</p>
Nevrologiske sykdommer	<p>Vanlige: Svimmelhet, hodepine, parestesi</p> <p>Mindre vanlige: Balanseforstyrrelser</p>

	Sjeldne:	Demyeliniserende lidelser (sentrale og perifere), smaksforstyrrelse
Øyesykdommer	Mindre vanlige:	Synsforstyrrelser (f.eks. tåkesyn og svekket synsskarphet), konjunktivitt, allergi i øyet (f.eks. kløe og irritasjon)
Hjertesykdommer	Mindre vanlige:	Arytmi, iskemiske koronare arteriesykdommer
	Sjeldne:	Hjertesvikt (nyoppstått eller forverret)
Karsykdommer	Vanlige:	Hypertensjon
	Mindre vanlige:	Trombose (f.eks. dyp venetrombose eller aortatrombose), rødming
	Sjeldne:	Raynauds fenomen
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige:	Astma og relaterte symptomer (f.eks. pipende pust og bronkial hyperaktivitet)
	Mindre vanlige:	Interstitiell lungesykdom
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige:	Dyspepsi, gastrointestinal smerte, buksmerte, kvalme gastrointestinale inflammatoriske sykdommer (f.eks. gastritt og kolitt), stomatitt
	Mindre vanlige:	Forstoppelse, gastroøsofageal refluks
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige:	Økt alaninaminotransferase (ALAT), økt aspartataminotransferase (ASAT)
	Mindre vanlige:	Gallestein, leversykdommer
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige:	Kløe, utslett, alopeci, dermatitt
	Mindre vanlige:	Bulløse hudreaksjoner, psoriasis (nyoppstått eller forverring av eksisterende psoriasis, palmar/plantar og pustuløs), urtikaria
	Sjeldne:	Likenoide reaksjoner, hudavflassing, vaskulitt (kutan)
	Ikke kjent:	Forverring av symptomer på dermatomyositt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Sjeldne:	Lupuslignende syndrom
Sykdommer i nyre og urinveier	Sjeldne:	Sykdommer i urinblære, nyresykdommer
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige:	Brystsykdommer, menstruasjonsforstyrrelser
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige:	Feber, asteni, reaksjon på injeksjonsstedet (f.eks. erytem på injeksjonsstedet, urtikaria, indurasjon, smerte, blåmerker, pruritus, irritasjon og parestesi), ubehag i brystet
	Sjeldne:	Svekket tilheling
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Vanlige:	Benfrakturer

* Observert med andre TNF-hemmere.

I hele dette avsnittet er median oppfølgingsperiode (omtrent 4 år) som regel gjeldende for all bruk av golimumab. Der bruken av golimumab er beskrevet per dose, varierer median oppfølgingsperiode

(omtrent 2 år for 50 mg dose, omtrent 3 år for 100 mg dose) fordi pasienter kan ha byttet mellom dosene.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

I den kontrollerte perioden av pivotale studier, var øvre luftveisinfeksjon den mest vanlig rapporterte bivirkningen hos 12,6% av golimumabbehandlede pasienter (forekomst pr. 100 pasientår: 60,8; 95% konfidensintervall, KI: 55,0, 67,1) sammenlignet med 11,0% hos kontrollpasienter (forekomst pr. 100 pasientår: 54,5; 95% KI: 46,1, 64,0). I kontrollerte og ikke-kontrollerte deler av studiene med en median oppfølgingsperiode på ca. 4 år var forekomsten av øvre luftveisinfeksjoner per 100 pasientår 34,9 hendelser; 95% KI: 33,8, 36,0 hos pasienter behandlet med golimumab.

Infeksjoner ble observert hos 23,0% av golimumabbehandlede pasienter (forekomst per 100 pasientår: 132,0; 95% KI: 123,3, 141,1) sammenlignet med 20,2% av kontrollpasienter (forekomst per 100 pasientår: 122,3; 95% KI: 109,5, 136,2) i den kontrollerte perioden av de pivotale studiene. I kontrollerte og ikke-kontrollerte deler av studiene med en median oppfølgingsperiode på ca. 4 år var forekomsten av infeksjoner per 100 pasientår 81,1 hendelser; 95% KI: 79,5, 82,8 hos pasienter behandlet med golimumab.

I den kontrollerte perioden av RA-, PsA-, AS- og nr-Axial SpA-studiene, ble det observert alvorlige infeksjoner hos 1,2% av golimumabbehandlede pasienter og hos 1,2% av kontrollpasientene. Forekomsten av alvorlige infeksjoner per 100 pasientår med oppfølging i den kontrollerte perioden av RA-, PsA-, AS- og nr-Axial SpA-studiene var 7,3; 95% KI: 4,6, 11,1 hos pasienter i gruppen behandlet med 100 mg golimumab. For gruppen behandlet med 50 mg golimumab: 2,9; 95% KI: 1,2, 6,0. For placebogruppen: 3,6; 95% KI: 1,5, 7,0. I den kontrollerte perioden av UC-studier på golimumabinduksjon, ble alvorlige infeksjoner observert hos 0,8% av pasientene behandlet med golimumab sammenlignet med 1,5% av pasientene i kontrollgruppen. Alvorlige infeksjoner observert hos pasienter som fikk golimumab inkluderte tuberkulose, bakterielle infeksjoner, inkludert sepsis og pneumoni, invasive soppinfeksjoner og andre opportunistiske infeksjoner. Noen av disse infeksjonene har hatt dødelig utfall. I de kontrollerte og ikke-kontrollerte delene av de pivotale studiene med en median oppfølgingsperiode på opptil 3 år var det en høyere forekomst av alvorlige infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner og tuberkulose hos pasienter som fikk 100 mg golimumab sammenlignet med pasienter som fikk 50 mg golimumab. Forekomsten per 100 pasientår for alle alvorlige infeksjoner var 4,1; 95% KI: 3,6, 4,5 hos pasienter som fikk 100 mg golimumab. For pasienter som fikk 50 mg golimumab: 2,5; 95% KI: 2,0, 3,1.

Maligniteter

Lymfomer

Forekomsten av lymfomer hos golimumabbehandlede pasienter i de pivotale studiene var høyere enn forventet i den generelle befolkningen. I de kontrollerte og ikke-kontrollerte delene av disse studiene med en median oppfølgingsperiode på opptil 3 år, ble det sett en høyere forekomst av lymfom hos pasientene som fikk 100 mg golimumab sammenlignet med pasientene som fikk 50 mg golimumab. Lymfomer ble diagnostisert hos 11 pasienter (1 i gruppen som fikk 50 mg golimumab og 10 i gruppen som fikk 100 mg golimumab) med en forekomst (95% KI) per 100 pasientoppfølgingsår på henholdsvis 0,03 (0,00, 0,15) og 0,13 (0,06, 0,24) hendelser med henholdsvis golimumab 50 mg og 100 mg, og 0,00 (0,00, 0,57) hendelser for placebo. Majoriteten av tilfellene med lymfom oppstod i GO-AFTER-studien som inkluderte pasienter som tidligere hadde blitt eksponert for TNF-hemmere, og som hadde hatt lengre sykdomsforløp og mer refraktær sykdom (se pkt. 4.4).

Maligniteter, andre enn lymfomer

Forekomsten av ikke-lymfomatøse maligniteter (ekskludert ikke-melanom hudkreft) var sammenlignbar i golimumab- og kontrollgruppene i de kontrollerte periodene av de pivotale studiene og gjennom ca. 4 års oppfølging. Gjennom ca. 4 års oppfølging var forekomsten av ikke-lymfomatøse maligniteter (ekskludert ikke-melanom hudkreft) sammenlignbar med den generelle befolkningen.

I de kontrollerte og ikke-kontrollerte periodene av pivotale studier med en median oppfølgingsperiode på opptil 3 år ble ikke-melanom hudkreft diagnostisert hos 5 pasienter behandlet med placebo, 10 pasienter behandlet med 50 mg golimumab og 31 pasienter behandlet med 100 mg golimumab med en forekomst (95% KI) per 100 pasientoppfølgingsår på 0,36 (0,26, 0,49) for kombinert golimumab og 0,87 (0,28, 2,04) for placebo.

I de kontrollerte og ikke-kontrollerte periodene av pivotale studier med en median oppfølgingsperiode på opptil 3 år, ble maligniteter utenom melanom, ikke-melanom hudkreft og lymfomer diagnostisert hos 5 pasienter behandlet med placebo, 21 pasienter behandlet med 50 mg golimumab og 34 pasienter behandlet med 100 mg golimumab med en forekomst (95% KI) per 100 pasientoppfølgingsår på 0,48 (0,36, 0,62) for kombinert golimumab og 0,87 (0,28, 2,04) for placebo (se pkt. 4.4).

Tilfeller rapportert i kliniske studier ved astma

I en eksplorativ klinisk studie fikk pasienter med alvorlig, vedvarende astma en støtdose med golimumab (150% av tildelt behandlingsdose) subkutant i uke 0 fulgt av golimumab 200 mg, golimumab 100 mg eller golimumab 50 mg subkutant hver 4. uke gjennom uke 52. Det ble rapportert åtte maligniteter i den kombinerte gruppen som fikk behandling med golimumab (n = 230) og ingen i gruppen som fikk behandling med placebo (n = 79). Lymfom ble rapportert hos 1 pasient, ikke-melanom hudkreft hos 2 pasienter og andre maligniteter hos 5 pasienter. Det var ingen spesifikk opphopning av noen type av maligniteter.

I den placebokontrollerte delen av studien var forekomsten (95% KI) per 100 pasientoppfølgingsår av alle maligniteter i golimumabgruppen på 3,19 (1,38, 6,28). I denne studien var forekomsten (95% KI) per 100 pasientoppfølgingsår blant golimumabbehandlede pasienter på 0,40 (0,01, 2,20) for lymfomer, 0,79 (0,10, 2,86) for ikke-melanom hudkreft og 1,99 (0,64, 4,63) for andre maligniteter. For placebopasienter var forekomsten (95% KI) per 100 pasientoppfølgingsår for disse malignitetene på 0,00 (0,00, 2,94). Betydningen av disse funnene er ikke kjent.

Nevrologiske hendelser

I de kontrollerte og ikke-kontrollerte periodene av de pivotale studiene, med en gjennomsnittlig oppfølgingsperiode på opptil 3 år, var den observerte hyppigheten av demyelinisering høyere hos pasienter som fikk 100 mg golimumab sammenlignet med pasienter som fikk 50 mg golimumab (se pkt. 4.4).

Forhøyede leverenzzymer

I den kontrollerte perioden av de pivotale RA- og PsA-studiene ble milde ALAT-forhøyelser (> 1 og < 3 x øvre grense av normalt (ULN)) rapportert i lignende grad hos golimumab- og kontrollpasientene i RA- og PsA-studiene (22,1% til 27,4% av pasientene), mens i AS- og nr-Axial SpA-studiene hadde flere golimumabbehandlede pasienter (26,9%) enn kontrollpasienter (10,6%) milde ALAT-forhøyelser. I de kontrollerte og ikke-kontrollerte periodene av de pivotale RA- og PsA-studiene med en median oppfølgingsperiode på ca. 5 år, var forekomsten av milde ALAT-forhøyelser den samme hos golimumabbehandlede pasienter og kontrollpasienter i RA- og PsA-studiene. I den kontrollerte perioden av de pivotale UC-studiene på golimumabinduksjon, forekom milde ALAT-forhøyelser (> 1 og < 3 x ULN) i samme omfang hos golimumabbehandlede pasienter som hos kontrollpasienter (henholdsvis 8,0% til 6,9%). I kontrollerte og ikke-kontrollerte perioder av de pivotale UC-studiene med en median oppfølgingsperiode på omtrent 2 år, var andelen pasienter med milde ALAT-forhøyelser 24,7% hos pasienter som fikk golimumab under vedlikeholdsdelen av UC-studien.

I den kontrollerte perioden av de pivotale RA- og AS-studiene, var ALAT-forhøyelser på ≥ 5 x ULN mindre vanlig og ble sett hos flere golimumabbehandlede pasienter (0,4% til 0,9%) enn hos kontrollpasientene (0,0%). Denne trenden ble ikke observert i PsA-populasjonen. I de kontrollerte og ikke-kontrollerte periodene av de pivotale RA-, PsA- og AS-studiene med en median oppfølgingsperiode på 5 år, var forekomsten av ALAT-forhøyelser på ≥ 5 x ULN den samme hos både golimumabbehandlede pasienter og kontrollpasienter. Generelt sett var disse forhøyelsene asymptotiske, og abnormalitetene avtok eller forsvant både ved fortsettelse eller seponering av golimumabbehandling eller modifisering av samtidige legemidler. Ingen tilfeller ble rapportert i de

kontrollerte og ikke-kontrollerte periodene av nr-Axial SpA-studien (opptil 1 år). I de kontrollerte periodene av de pivotale UC-studiene med golimumabinduksjon, forekom ALAT-forhøyelser på $\geq 5 \times \text{ULN}$ i samme omfang hos golimumabbehandlede pasienter som hos placebobehandlede pasienter (henholdsvis 0,3% til 1,0%). I de kontrollerte og ikke-kontrollerte periodene av de pivotale UC-studiene med en median oppfølgingsperiode på omtrent 2 år, var andelen pasienter med ALAT-forhøyelser $\geq 5 \times \text{ULN}$ 0,8% hos pasienter som fikk golimumab under vedlikeholdsdelen av UC-studien.

Innenfor de pivotale studiene av RA, PsA, AS og nr-Axial SpA utviklet én pasient i en RA-studie behandlet med golimumab, med allerede eksisterende leverabnormaliteter og annen samtidig medisinerings som mulige bidragsfaktorer, en ikke-infeksiøs fatal hepatitt med gulsott. Golimumab sin rolle som medvirkende eller forverrende faktor kan ikke utelukkes.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

I de kontrollerte periodene av pivotale studier fikk 5,4% av de golimumabbehandlede pasientene reaksjoner på injeksjonsstedet, sammenlignet med 2,0% av kontrollpasientene. Tilstedeværelse av antistoffer mot golimumab kan øke risikoen for reaksjoner på injeksjonsstedet. Flertallet av reaksjonene på injeksjonsstedet var milde til moderate, og den vanligste manifestasjonen var erytem på injeksjonsstedet. Generelt sett var det ikke nødvendig å seponere legemidlet som følge av reaksjoner på injeksjonsstedet.

I kontrollerte fase IIb- og/eller III-studier på RA, PsA, AS, nr-Axial SpA, alvorlig vedvarende astma og fase II/III-studier på UC, utviklet ingen pasienter behandlet med golimumab anafylaktiske reaksjoner.

Autoimmune antistoffer

I de kontrollerte og ikke-kontrollerte periodene av pivotale studier gjennom ett års oppfølging, var 3,5% av de golimumabbehandlede og 2,3% av kontrollpasientene nyoppdagede ANA-positive (med titer på 1:160 eller høyere). Forekomsten av antistoffer mot dsDNA ved ett års oppfølging av pasienter som var anti-dsDNA-negative ved baseline var 1,1%.

Pediatrik populasjon

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Sikkerheten til golimumab har blitt studert i en fase III-studie hos 173 pJIA-pasienter i alderen 2 til 17 år. Gjennomsnittlig oppfølgingsperiode var omtrent 2 år. I denne studien var typen og frekvensen av rapporterte bivirkninger generelt tilsvarende de som er sett i RA-studier hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Enkeltdoser på opptil 10 mg/kg ble gitt intravenøst i en klinisk studie uten dosebegrensende toksisitet. I tilfelle en overdose, anbefales det at pasienten overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger og at en egnet symptomatisk behandling iverksettes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, tumornekrosefaktor alfa (TNF $_{\alpha}$)-hemmere, ATC-kode: L04A B06

Virkningsmekanisme

Golimumab er et humant monoklonalt antistoff som danner stabile komplekser med høy affinitet til både løselige og transmembrane bioaktive former av humant TNF α , som forhindrer binding av TNF α til dens reseptorer.

Farmokodynamiske egenskaper

Bindingen av human TNF med golimumab har vist seg å nøytralisere TNF α -indusert uttrykkelse på celleoverflaten av adhesjonsmolekylene E-selektin, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) og ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) av humane endotelceller. *In vitro* ble TNF-indusert utskillelse av interleukin-6 (IL-6), IL-8 og GM-CSF (granulocyttnakrofagkolonistimulerende faktor) fra humane endotelceller også hemmet av golimumab.

Forbedrede nivåer av C-reaktivt protein (CRP) ble observert i forhold til placebogrupeer, og behandling med Simponi resulterte i signifikante reduksjoner av serumnivåer av IL-6, ICAM-1, MMP-3 (matriks metalloproteinase-3) og VEGF (vaskulær endotelial vekstfaktor) i forhold til baseline sammenlignet med kontrollbehandling. I tillegg ble nivåene av TNF α redusert hos RA- og AS-pasienter, og nivåene av IL-8 ble redusert hos PsA-pasienter. Disse endringene kunne observeres ved første evaluering (uke 4) etter den første Simponidosen og ble generelt opprettholdt gjennom uke 24.

Klinisk effekt

Revmatoid artritt

Effekten til Simponi ble vist i tre randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte multisenterstudier med over 1500 pasienter \geq 18 år med moderat til alvorlig, aktiv RA, diagnostisert i henhold til kriterier fra American College of Rheumatology (ACR) i minst 3 måneder før screening. Pasientene hadde minst 4 hovne og 4 ømme ledd. Simponi eller placebo ble gitt subkutant hver 4. uke.

GO-FORWARD evaluerte 444 pasienter som hadde aktiv RA tross en stabil dose på minst 15 mg/uke med MTX og som ikke tidligere hadde vært behandlet med en TNF-hemmer. Pasientene ble randomisert til å få placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX eller Simponi 100 mg + placebo. Pasientene som fikk placebo + MTX ble overført til Simponi 50 mg + MTX etter uke 24. Ved uke 52 gikk pasientene over i en åpen langtidsforlengelse av studien.

GO-AFTER evaluerte 445 pasienter som tidligere var behandlet med en eller flere av TNF-hemmerne adalimumab, etanercept eller infliximab. Pasientene ble randomisert til å få placebo, Simponi 50 mg eller Simponi 100 mg. Pasientene kunne fortsette behandlingen med DMARD tilleggsmedisinerings med MTX, sulfasalazin, og/eller hydroksyklorokin gjennom studien. De angitte grunnene til å avslutte tidligere anti-TNF-behandling var manglende effekt (58%), intoleranse (13%) og/eller andre grunner ikke relatert til sikkerhet eller effekt (29%, for det meste av økonomiske årsaker).

GO-BEFORE evaluerte 637 pasienter som hadde aktiv RA, som var MTX-naïve og som ikke tidligere hadde blitt behandlet med en TNF-hemmer. Pasientene ble randomisert til å få placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX eller Simponi 100 mg + placebo. Ved uke 52 gikk pasientene over i en åpen langtidsforlengelse av studien hvor pasienter som fikk placebo + MTX og som hadde minst 1 ømt eller hovent ledd ble byttet til Simponi 50 mg + MTX.

I GO-FORWARD var de (ko-)primære endepunktene den prosentdelen av pasienter som oppnådde en ACR 20-respons ved uke 14 og bedring fra baseline i «Health Assessment Questionnaire» (HAQ) ved uke 24. I GO-AFTER var det primære endepunktet prosentandelen pasienter som oppnådde en ACR 20-respons ved uke 14. I GO-BEFORE var de andre ko-primære endepunktene prosentandelen pasienter som oppnådde en ACR 50-respons ved uke 24 og endringen fra baseline med van der Heijde-modifisert Sharp (vdH-S) score ved uke 52. I tillegg til det/de primære endepunkt(ene), ble betydningen av Simponibehandling på tegn og symptomer på artritt, radiografisk respons, fysisk funksjon og helsereelatert livskvalitet undersøkt.

Generelt sett ble det ikke funnet klinisk betydningsfulle forskjeller i effektmålene mellom Simponi 50 mg og 100 mg doseregime med tilleggsbehandling med MTX, gjennom uke 104 i GO-FORWARD og GO-BEFORE, og gjennom uke 24 i GO-AFTER. I hver av RA-studiene, ifølge studiedesignen, kan pasienter i langtidsforlengelsen av studien ha byttet mellom dosene 50 mg og 100 mg av Simponi etter avtale med ansvarlig lege.

Tegn og symptomer

ACR nøkkelfunn for Simponi 50 mg dosering ved uke 14, 24 og 52 for GO-FORWARD, GO-AFTER og GO-BEFORE er vist i tabell 2 og er beskrevet nedenfor. Responser ble observert ved første evaluering (uke 4) etter den første Simponidosen.

Av 89 pasienter som var randomiserte til Simponi 50 mg + MTX i GO-FORWARD, var 48 fremdeles på behandling ved uke 104. Av disse hadde 40, 33 og 24 pasienter henholdsvis ACR 20/50/70-respons ved uke 104. Blant pasienter som fortsatt var i studien og ble behandlet med Simponi observerte man samme nivå for ACR 20/50/70-respons fra uke 104 til og med uke 256.

I GO-AFTER var prosentandelen av pasienter som oppnådde en ACR 20-respons høyere for pasienter som fikk Simponi enn for pasienter som fikk placebo uavhengig av den rapporterte årsaken til seponering av en eller flere tidligere anti-TNF-behandlinger.

Tabell 2
De viktigste effektresultatene fra de kontrollerte delene av GO-FORWARD, GO-AFTER og GO-BEFORE.

	GO-FORWARD Aktiv RA tross MTX		GO-AFTER Aktiv RA, tidligere behandlet med en eller flere TNF-hemmere		GO-BEFORE Aktiv RA, MTX-naïve	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Respondere, % av antall pasienter						
ACR 20						
Uke 14	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
Uke 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Uke 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Uke 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Uke 24	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
Uke 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Uke 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Uke 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Uke 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n gjenspeiler randomiserte pasienter, faktisk antall pasienter som kunne evalueres for hvert endepunkt kan variere over ulike tidspunkt.

* p ≤ 0,001

NA: Not Applicable

I GO-BEFORE var ikke den primære analysen for pasienter med moderat til alvorlig revmatoid artritt (kombinert Simponi 50 og 100 mg + MTX grupper versus MTX monoterapi for ACR 50) statistisk signifikant ved uke 24 (p = 0,053). I den generelle populasjonen var prosentandelen pasienter i

Simponi 50 mg + MTX-gruppen som oppnådde ACR-respons ved uke 52 generelt høyere, men ikke signifikant forskjellig når sammenlignet med MTX monoterapi (se tabell 2). Tilleggsanalyser ble utført i undergrupper som var representative for den indiserte populasjonen pasienter med alvorlig, aktiv og progredierende RA. En generelt større effekt av Simponi 50 mg + MTX versus MTX monoterapi ble vist i de indiserte populasjonene sammenlignet med den generelle populasjonen.

I GO-FORWARD og GO-AFTER ble klinisk betydningsfulle og statistisk signifikante responser på «Disease Activity Scale-28» (DAS28) observert på hvert av de forhåndsdefinerte tidspunktene ved uke 14 og uke 24 ($p \leq 0,001$). Hos pasienter som fortsatte med Simponibehandling som de ble randomisert til ved studiestart, ble responser på DAS28 beholdt igjennom uke 104. Blant pasienter som fortsatt var i studien og ble behandlet med Simponi, var responser på DAS28 tilsvarende fra uke 104 til og med uke 256.

I GO-BEFORE ble den viktigste kliniske responsen, definert som vedlikehold av en ACR 70-respons over en sammenhengende periode på 6 måneder, målt. Ved uke 52 hadde 15% av pasientene i Simponi 50 mg + MTX-gruppen oppnådd en større klinisk respons sammenlignet med 7% av pasientene i placebo + MTX-gruppen ($p = 0,018$). Av 159 pasienter som var randomisert til Simponi 50 mg + MTX-gruppen var 96 fortsatt på denne behandlingen ved uke 104. Av disse hadde henholdsvis 85, 66 og 53 pasienter en ACR-respons på 20/50/70 ved uke 104. Blant pasienter som fortsatt var i studien og ble behandlet med Simponi, observerte man samme nivå for ACR 20/50/70-respons fra uke 104 til og med uke 256.

Radiografisk respons

I GO-BEFORE ble endringen fra baseline målt ved hjelp av vdH-S score, en sammensatt score av strukturell skade som ved hjelp av radiografiske metoder måler antall og størrelser av ledderosjoner og graden av leddhuleforsnevring i hender/håndledd og føtter, brukt til å fastlegge graden av strukturell skade. De viktigste resultatene for Simponi 50 mg dose ved uke 52 er vist i tabell 3.

Antallet pasienter uten nye erosjoner eller endring fra baseline i total vdH-S score ≤ 0 var signifikant høyere i behandlingsgruppen som fikk Simponi enn i kontrollgruppen ($p = 0,003$). De radiografiske effektene som ble observert ved uke 52 ble opprettholdt ut uke 104. Blant de pasienter som fortsatt var i studien og ble behandlet med Simponi, var de radiografiske effektene liknende fra uke 104 til og med uke 256.

Tabell 3
Radiografisk gjennomsnittlig (SD) endring fra baseline i total vdH-S score ved uke 52 i den generelle populasjonen i GO-BEFORE.

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

^a n gjenspeiler randomiserte pasienter

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Fysisk funksjon og helse relatert livskvalitet

Fysisk funksjon og funksjonshemming ble undersøkt som et eget endepunkt i GO-FORWARD og GO-AFTER ved hjelp av funksjonshemmingsindeksen fra HAQ DI. I disse studiene viste Simponi klinisk betydningsfull og statistisk signifikant bedring av HAQ DI fra baseline versus kontroll ved

uke 24. Hos pasienter som fortsatte med Simponibehandling som de ble randomisert til ved studiestart, ble forbedringene i HAQ DI beholdt igjennom uke 104. Blant pasienter som fortsatt var i studien og ble behandlet med Simponi, var forbedringen i HAQ DI tilsvarende fra uke 104 til og med uke 256.

I GO-FORWARD ble det vist en klinisk betydningsfull og statistisk signifikant bedring i helserelatert livskvalitet målt med den fysiske komponentskåren av SF-36 hos pasienter behandlet med Simponi versus placebo ved uke 24. Hos pasienter som fortsatte med Simponibehandling som de ble randomisert til ved studiestart, ble forbedringen av den fysiske komponenten av SF-36 beholdt igjennom uke 104. Blant pasienter som fortsatt var i studien og ble behandlet med Simponi, var forbedringen av den fysiske komponenten av SF-36 liknende fra uke 104 til og med uke 256. I GO-FORWARD og GO-AFTER ble det observert signifikante forbedringer av fatigue målt med «Functional Assessment of Chronic Illness Therapy» (FACIT-F).

Psoriasisartritt

Sikkerheten og effekten av Simponi ble evaluert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie (GO-REVEAL) hos 405 voksne pasienter med aktiv PsA (≥ 3 hovne og ≥ 3 ømme ledd) tross bruk av ikke-steroid antiinflammatorisk (NSAID)- eller DMARD-behandling. Pasientene i denne studien hadde vært diagnostisert med PsA i minst 6 måneder og hadde minimum en mild psoriasis. Pasienter med de enkelte subtyper av psoriasisartritt ble rekruttert, inkludert polyartikulær artritt uten revmatiske knuter (43%), asymmetrisk perifer artritt (30%), distal interfalangealledd (DIP)-artritt (15%), spondylitt med perifer artritt (11%) og arthritis mutilans (1%). Tidligere behandling med en TNF-hemmer var ikke tillatt. Simponi eller placebo ble gitt subkutant hver 4. uke. Pasientene ble randomisert til placebo, Simponi 50 mg eller Simponi 100 mg. Pasienter som fikk placebo ble overført til Simponi 50 mg etter uke 24. Pasientene gikk inn i en åpen langtidsforlengelse av studien ved uke 52.

Ca. 48% av pasientene fortsatte på stabile doser med metotreksat (≤ 25 mg/uke). De ko-primære endepunktene var prosentandelen av pasientene som oppnådde ACR 20-respons ved uke 14 og endringen fra baseline i total PsA modifisert vdH-S score ved uke 24.

Generelt sett ble ingen klinisk betydningsfulle effektforskjeller vist mellom Simponi 50 mg og 100 mg doseringsregimene frem til uke 104. Ifølge studiedesignen kan pasientene i langtidsforlengelsen av studien ha byttet mellom Simponidoser på 50 mg og 100 mg etter avtale med ansvarlig lege.

Tegn og symptomer

Nøkkelresultater for 50 mg-dosen ved uke 14 og 24 er beskrevet i tabell 4 nedenfor.

Tabell 4
Nøkkelresultater angående effekt for GO-REVEAL

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Respondere, % av antall pasienter		
ACR 20		
Uke 14	9%	51%
Uke 24	12%	52%
ACR 50		
Uke 14	2%	30%
Uke 24	4%	32%
ACR 70		
Uke 14	1%	12%
Uke 24	1%	19%
PASI^b 75^c		
Uke 14	3%	40%
Uke 24	1%	56%

* $p < 0,05$ for alle sammenligninger;

^a n gjenspeiler randomiserte pasienter; faktisk antall pasienter som kunne evalueres for hvert endepunkt kan variere over ulike tidspunkt.

^b *Psoriasis Area and Severity Index*

^c Basert på undergruppe av pasienter med $\geq 3\%$ BSA omfang ved baseline, 79 pasienter (69,9%) i placebogruppen og 109 (74,3%) i Simponi 50 mg gruppen.

Respons ble observert ved første evaluering etter den første Simponidosen (uke 4). Sammenlignbare ACR 20-responser ved uke 14 ble observert hos pasienter med PsA subtypene polyartikulær artritt uten revmatiske knuter og asymmetrisk perifer artritt. Antall pasienter med andre PsA subtyper var for få til å tillate relevante vurderinger. Responser observert i de Simponibehandlede gruppene var sammenlignbare med hensyn til ingen eller samtidig bruk av MTX. Blant 146 pasienter som var randomisert til Simponi 50 mg fikk 70 pasienter fremdeles denne behandlingen ved uke 104. Av disse 70 pasientene hadde 64, 46 og 31 pasienter en ACR-respons på henholdsvis 20/50/70. Blant pasienter som fortsatt var i studien og ble behandlet med Simponi, observerte man samme nivå for ACR 20/50/70-respons fra uke 104 til og med uke 256.

Statistisk signifikante responser i DAS28 ble også sett ved uke 14 og 24 ($p < 0,05$).

Ved uke 24 ble bedring i aktivitetsparametre for perifer sykdom assosiert med psoriasisartritt (f.eks. antall hovne ledd, antall smertefulle/ømme ledd, daktylitt og entesitt) observert hos de Simponibehandlede pasientene. Simponi bedret signifikant den fysiske funksjonen evaluert med HAQ DI, så vel som den helserelaterte livskvaliteten målt med den fysiske og mentale komponenteskåren av SF-36. DAS28 og HAQ DI responser ble opprettholdt igjennom uke 104 blant pasienter som fortsatte med den Simponibehandlingen de ble randomisert til ved behandlingsstart. Blant pasientene som fortsatt var i studien og ble behandlet med Simponi, var respons på DAS28 og HAQ DI tilsvarende fra uke 104 til og med uke 256.

Radiografisk respons

Strukturell skade i både hender og føtter ble undersøkt radiografisk ved endringen fra baseline for vdH-S score, modifisert for PsA med tillegg av distal interfalangeal (DIP)-ledd i hånden.

Behandling med Simponi 50 mg reduserte progresjonsraten av perifer leddskade sammenlignet med placebobehandling ved uke 24, målt som endring fra baseline i total modifisert vdH-S score (gjennomsnittlig \pm SD score var $0,27 \pm 1,3$ i placebogruppen sammenlignet med $-0,16 \pm 1,3$ i Simponigruppen; $p = 0,011$). Av 146 pasienter som ble randomisert til Simponi 50 mg, var røntgendata tilgjengelig for 126 pasienter ved uke 52. 77% av disse viste ingen progresjon sammenlignet med baseline. Ved uke 104 var røntgendata tilgjengelig for 114 pasienter og 77% viste ingen progresjon sammenlignet med baseline. Blant pasienter som fortsatt var i studien og ble behandlet med Simponi, var andelen pasienter som ikke viste progresjon fra baseline tilsvarende fra uke 104 til og med uke 256.

Aksiell spondyloartritt

Ankyloserende spondylitt

Sikkerhet og effekt av Simponi ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie (GO-RAISE) med 356 voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt (definert som «Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index» [BASDAI] ≥ 4 og en VAS for total ryggsmerte ≥ 4 på en skala fra 0 til 10 cm). Pasienter inkludert i denne studien hadde aktiv sykdom tross nåværende eller tidligere NSAID- eller DMARD-behandling og var ikke tidligere behandlet med anti-TNF. Simponi eller placebo ble gitt subkutant hver 4. uke. Pasientene ble randomisert til å få placebo, Simponi 50 mg og Simponi 100 mg og kunne fortsette samtidig behandling med DMARD (MTX, sulfasalazin, og/eller hydroksyklorokin). Det primære endepunktet var prosentandelen av pasientene som oppnådde «Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group» (ASAS) 20-respons ved uke 14. Placebokontrollerte effektdata ble samlet inn og analysert gjennom uke 24.

Nøkkelresultater for 50 mg-dosen er vist i tabell 5 og beskrevet nedenfor. Generelt sett ble ingen klinisk betydningsfulle effektforskjeller vist mellom Simponi 50 mg og 100 mg doseringsregimene

gjennom uke 24. Ifølge studiedesignen kan pasientene i langtidsforlengelsen av studien ha byttet mellom doser av Simponi på 50 mg og 100 mg etter avtale med ansvarlig lege.

Tabell 5
Nøkkresultater angående effekt for GO-RAISE

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
Respondere, % av antall pasienter		
ASAS 20		
Uke 14	22%	59%
Uke 24	23%	56%
ASAS 40		
Uke 14	15%	45%
Uke 24	15%	44%
ASAS 5/6		
Uke 14	8%	50%
Uke 24	13%	49%

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

^a n gjenspeiler randomiserte pasienter; faktisk antall pasienter som kunne evalueres for hvert endepunkt kan variere over ulike tidspunkt.

Blant pasienter som fortsatt var i studien og ble behandlet med Simponi, var andelen pasienter med en ASAS 20- og ASAS 40-respons tilsvarende fra uke 24 til og med uke 256.

Statistisk signifikant respons ved BASDAI 50, 70 og 90 ($p \leq 0,017$) ble også observert ved uke 14 og 24. Bedring i sentrale mål for sykdomsaktivitet ble observert ved første evaluering (uke 4) etter den første Simponidosen og ble opprettholdt gjennom uke 24. Blant pasienter som fortsatt var i studien og ble behandlet med Simponi, observerte man tilsvarende endringer fra baseline i BASDAI fra uke 24 til og med uke 256. Konsistent effekt ble observert hos pasienter uavhengig av bruken av DMARD (MTX, sulfasalazin, og/eller hydroksyklorokin), HLA-B27-antigenstatus eller CRP-nivåer ved baseline evaluert med ASAS 20-responser ved uke 14.

Simponibehandling resulterte i signifikant bedring av fysisk funksjon som vist ved endring av BASFI fra baseline til uke 14 og 24. Helserelatert livskvalitet vurdert med den fysiske komponentskåren av SF-36 var også signifikant bedret ved uke 14 og 24. Blant pasienter som fortsatt var i studien og ble behandlet med Simponi, var forbedringer i fysisk funksjon og helserelatert livskvalitet tilsvarende fra uke 24 til og med uke 256.

Ikke-radiografisk aksiell spondyloartritt

GO-AHEAD

Sikkerheten og effekten av Simponi ble evaluert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie (GO-AHEAD) hos 197 pasienter med alvorlig, aktiv ikke-radiografisk aksiell spondyloartritt (definert som pasienter som oppfyller kriteriene for ASAS-klassifisering av aksiell spondyloartritt, men ikke kriteriene for ankyloserende spondylitt («modified New York criteria»)). Pasienter inkludert i denne studien hadde aktiv sykdom (definert som BASDAI ≥ 4 og en VAS for total ryggsmerte ≥ 4 , begge på en skala fra 0 til 10 cm) på tross av pågående eller tidligere behandling med NSAID og som ikke tidligere var behandlet med biologiske legemidler, inkludert behandling med TNF-hemmere. Pasienter ble randomisert til placebo eller Simponi 50 mg administrert subkutant hver 4. uke. Ved uke 16 startet en «open label»-periode hvor alle pasientene fikk Simponi 50 mg administrert subkutant hver 4. uke til og med uke 48 med effektevalueringer utført gjennom uke 52 og oppfølging av sikkerhet gjennom uke 60. Omtrent 93% av pasientene som fikk Simponi ved starten av «open label»-utvidelsen (uke 16) fortsatte med behandling til studien ble avsluttet (uke 52). Analyser ble utført på både «All Treated»- (AT, N = 197) og objektive tegn på inflammasjon-populasjonene (OSI, N = 158, definert som forhøyet CRP og/eller påvist sakroiliitt ved MRI ved baseline).

Placebokontrollerte effektdata ble samlet og analysert i løpet av uke 16. Det primære endepunktet var andelen pasienter som oppnådde ASAS 20-respons ved uke 16. Nøkkeltresultater er vist i tabell 6 og beskrevet nedenfor.

Tabell 6
Nøkkeltresultater angående effekt for GO-AHEAD ved uke 16

Forbedringer i tegn og symptomer				
	«All Treated»-populasjon (AT)		Objektive tegn på inflammasjon-populasjon (OSI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Respondere, % av pasienter				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS partiell remisjon	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Hemming av inflammasjon i sakroilikalreddene målt ved MRI				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Gjennomsnittlig endring i SPARCC ^d MRI sakroilikalredd score	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n refererer til randomiserte og behandlede pasienter

^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 referer til antall pasienter med baseline-data og MRI-data ved uke 16

^d SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

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

* p < 0,05 for Simponi vs placebo sammenligninger

Statistisk signifikante forbedringer av tegn og symptomer på alvorlig, aktiv ikke-radiografisk aksiell spondyloartritt ble vist hos pasienter behandlet med Simponi 50 mg sammenlignet med placebo ved uke 16 (tabell 6). Forbedringer ble observert ved første vurdering (uke 4) etter initial administrering av Simponi. SPARCC score målt ved MRI viste statistisk signifikante reduksjoner av inflammasjon i sakroilikalreddene ved uke 16, hos pasienter behandlet med Simponi 50 mg sammenlignet med placebo (tabell 6). Smerte, målt ved VAS for total ryggsmerte og nattlig ryggsmerte, og sykdomsaktivitet målt ved ASDAS-C viste også statistisk signifikant forbedring fra baseline til uke 16 hos pasienter behandlet med Simponi sammenlignet med placebo (p < 0,0001).

Statistisk signifikante forbedringer i spinal mobilitet evaluert ved BASMI («Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index») og i fysisk funksjon evaluert ved BASFI ble vist hos pasienter som ble behandlet med Simponi 50 mg sammenlignet med pasienter som fikk placebo (p < 0,0001). Pasienter behandlet med Simponi opplevde signifikant flere forbedringer i helserelatert livskvalitet evaluert ved ASQoL, EQ-5D og fysiske og mentale deler av SF-36 enn pasienter som fikk placebo. I tillegg opplevde pasienter behandlet med Simponi signifikant flere forbedringer i produktivitet evaluert ved større reduksjoner i generell arbeidsnedsettelse, og aktivitetsnedsettelse evaluert ved WPAI spørreskjema, enn pasienter som fikk placebo.

Statistisk signifikante resultater for alle endepunkter beskrevet ovenfor, ble også vist for OSI-populasjonen ved uke 16.

Forbedringene av tegn og symptomer, spinal mobilitet, fysisk funksjon, livskvalitet og produktivitet som ble observert ved uke 16 blant pasienter som ble behandlet med Simponi 50 mg vedvarte hos de som fortsatt var igjen i studien ved uke 52, i både AT- og OSI-populasjonene.

GO-BACK

Effekten og sikkerheten av fortsatt golimumabbehandling (fullstendig eller redusert doseringsfrekvens) sammenlignet med seponering av behandling, ble evaluert hos voksne pasienter (18-45 år) med aktiv nr-Axial SpA som viste vedvarende remisjon under 10 måneders månedlig behandling med «open label» Simponi (GO-BACK). Kvalifiserte pasienter (som oppnådde klinisk respons ved måned 4 og en inaktiv sykdomsstatus (ASDAS < 1,3) ved både måned 7 og 10) som gikk over i den dobbeltblindede tilbaketrekkingsfasen ble randomisert til fortsatt månedlig behandling med Simponi (fullstendig behandlingsregime, N = 63), behandling med Simponi annenhver måned (redusert behandlingsregime, N = 63), eller månedlig placebobehandling (seponering av behandling, N = 62) i opptil ca. 12 måneder.

Det primære effektendepunktet var andelen pasienter uten oppblussing av sykdomsaktivitet. Pasienter som opplevde oppblussing, dvs. hadde en ASDAS samlet ved to påfølgende evalueringer som begge viste enten en absolutt score på $\geq 2,1$ eller økning etter seponering på $\geq 1,1$ i forhold til måned 10 (slutten av «open label» perioden), gjenopptok Simponi månedlig i en åpen gjentatt behandlingsfase for å karakterisere klinisk respons.

Klinisk respons etter dobbeltblindet seponering av behandling

Blant de 188 pasientene med inaktiv sykdom som fikk minst én dose dobbeltblindet behandling, opplevde en signifikant ($p < 0,001$) større andel av pasientene ikke sykdomsoppblussing ved fortsatt behandling med Simponi med enten fullstendig (84,1 %), eller redusert (68,3 %) behandlingsregime sammenlignet med seponering av behandling (33,9 %) (tabell 7).

Tabell 7
Analyse av andelen deltagere uten oppblussing^a
Fullstendig analysesett for populasjonen (andre periode – dobbeltblindet)

Behandling	n/N	%	Forskjell i % vs. Placebo	
			Estimat (95 % KI) ^b	p-verdi ^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		

Fullstendig analysesett inkluderer alle randomiserte deltagere som oppnådde inaktiv sykdom i første periode og fikk minst én dose blindet studiebehandling.

^a Definert som ASDAS ved to påfølgende besøk som begge viste enten absolutt score $\geq 2,1$ eller økning etter seponering på $\geq 1,1$ i forhold til måned 10 (besøk 23).

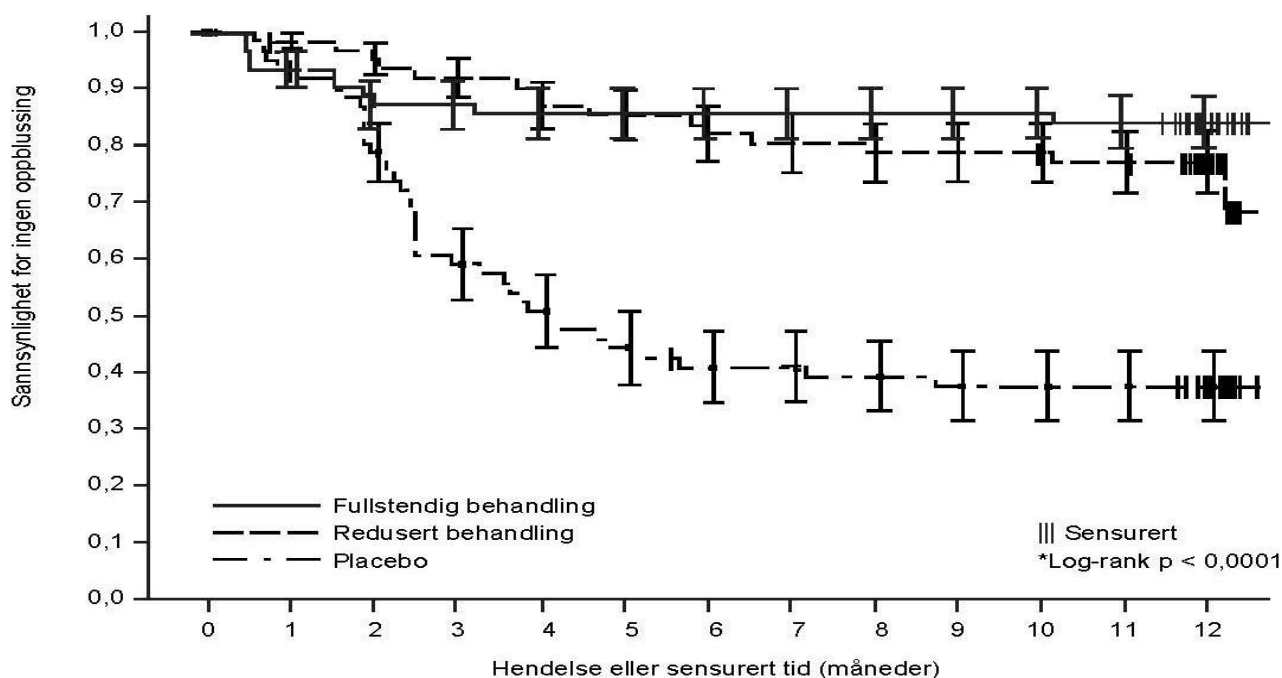
^b Hyppigheten av type I feil gjennom hele sammenligningen av behandlingene (GLM SC QMT vs. Placebo og GLM SC Q2MT vs. Placebo) ble kontrollert ved bruk av en sekvensiell (nedtrappende) testprosedyre. Denne er derivert basert på den stratifiserte Miettinen og Nurminen-metoden med CRP-nivå (> 6 mg/l eller ≤ 6 mg/l) som stratifiseringsfaktor.

Deltagere som seponerte tidlig i andre periode og i forkant av oppblussing, telles som oppblussing.

N = Totalt antall deltagere, n = antall deltagere uten oppblussing, GLM = golimumab, SC = subkutan, QMT = månedlig dosering, Q2MT = dosering annenhver måned.

Forskjellen i tid til første oppblussing mellom seponeringsgruppen og en av behandlingsgruppene med Simponi er vist i figur 1 («log-rank» $p < 0,0001$ for hver sammenligning). I placebo-gruppen startet oppblussing omtrent to måneder etter seponering av Simponi. Flertallet av oppblussingene oppstod innen 4 måneder etter seponering av behandling (figur 1).

Figur 1: Kaplan-Meieranalyse av tid til første oppblussing



Deltagere med risiko		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
GLM QMT	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM Q2MT	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	45	45	19
PBO	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	22	22	10

*Endepunktet er ikke justert iht. mangfold. Stratifisert av CRP-nivå (> 6 mg/l eller ≤ 6 mg/l). Oppblussing ble definert som ASDAS ved to påfølgende besøk som begge viste enten en absolutt score på ≥ 2,1 eller en økning etter seponering på ≥ 1,1 i forhold til måned 10 (besøk 23). Deltagere som ikke fikk oppblussing ble sensurert ved tidspunkt for seponering, eller ved måned 13 av andre periode av den dobbeltblinde behandlingen. Start av andre periode utgjør dag 1 av Kaplan-Meieranalysen for det fullstendige analysesettet.

Klinisk respons på gjenopptatt behandling av sykdomsoppblussing

Klinisk respons ble definert som en forbedring av BASDAI på ≥ 2 eller ≥ 50 % i forhold til gjennomsnittet av de to påfølgende BASDAI-scorene tilskrevet sykdomsoppblussing. Av de 53 deltakerne i de reduserte doseringsregimene eller i de seponerte behandlingsregimene med bekreftet sykdomsoppblussing oppnådde 51 (96,2 %) klinisk respons på Simponi innen de første 3 månedene av gjenopptatt behandling, selv om færre pasienter (71,7 %) klarte å opprettholde den i alle 3 måneder.

Ulcerøs kolitt

Effekten av Simponi ble utredet i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med voksne pasienter.

Induksjonsstudien (PURSUIT-Induction) utredet pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo score 6 til 12; Endoskopi subscore ≥ 2) som hadde mangelfull respons på eller som ikke tolererte konvensjonell terapi eller var avhengig av kortikosteroider. I den dosebekreftende delen av studien ble 761 pasienter randomisert til å få enten 400 mg Simponi SC ved uke 0 og 200 mg ved uke 2, 200 mg Simponi SC ved uke 0 og 100 mg ved uke 2, eller placebo SC ved ukene 0 og 2. Samtidige faste doser av orale aminosalisylater, kortikosteroider og/eller immunmodulerende stoffer ble tillatt. Effekten av Simponi gjennom uke 6 ble evaluert i denne studien.

Resultatene av vedlikeholdsstudien (PURSUIT-Maintenance) ble basert på utredning av 456 pasienter som oppnådde klinisk respons fra tidligere induksjon med Simponi. Pasientene ble randomisert til å få Simponi 50 mg, Simponi 100 mg, eller placebo administrert subkutant hver 4. uke. Samtidige faste doser av orale aminosalisylater, kortikosteroider og/eller immunmodulerende stoffer ble tillatt. Kortikosteroider skulle trappes ned ved start av vedlikeholdsstudien. Effekten av Simponi gjennom uke 54 ble evaluert i denne studien. Pasienter som fullførte vedlikeholdsstudien gjennom uke 54

fortsatte med behandling i en utvidelse av studien, med effektevaluering gjennom uke 216. Effektevaluering i utvidelsen av studien ble basert på endringer i kortikosteroidbruk, legens globale vurdering («Physician's Global Assessment» (PGA)) av sykdomsaktivitet og forbedring av livskvalitet målt ved IBDQ («Inflammatory Bowel Disease Questionnaire»).

Tabell 8
Nøkkelresultater angående effekt fra PURSUIT-Induction og PURSUIT-Maintenance

PURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253	
Prosentandel av pasienter			
Pasienter med klinisk respons ved uke 6 ^a	30%	51% ^{**}	
Pasienter med klinisk remisjon ved uke 6 ^b	6%	18% ^{**}	
Pasienter med slimhinnetilheling ved uke 6 ^c	29%	42% ^{**}	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo^d N = 154	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 100 mg N = 151
Prosentandel av pasienter			
Vedlikehold av respons (Pasienter med klinisk respons gjennom uke 54) ^e	31%	47% [*]	50% ^{**}
Vedvarende remisjon (Pasienter med klinisk remisjon både ved uke 30 og uke 54) ^f	16%	23% ^g	28% [*]

N = antall pasienter

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a definert som reduksjon fra baseline på Mayo score med ≥ 30% og ≥ 3 poeng, fulgt av en reduksjon av rektalblødning subscore på ≥ 1 eller en rektalblødning subscore på 0 eller 1.

^b Definert som en Mayo score ≤ 2 poeng, uten individuell subscore > 1

^c Definert som 0 eller 1 på endoskopisubscoren på Mayo score.

^d Bare Simponi induksjon.

^e Pasienter ble utredet for UC sykdomsaktivitet ved partiell Mayo score hver 4 uke (mangel på respons ble bekreftet ved endoskopi). Derfor var en pasient som opprettholdt respons i en tilstand med kontinuerlig klinisk respons ved hver evaluering gjennom uke 54.

^f En pasient måtte være i remisjon både i uke 30 og 54 (uten å vise tap av respons på noe tidspunkt gjennom uke 54) for å oppnå varig remisjon.

^g Hos pasienter som veide mindre enn 80 kg viste en større andel av pasientene som fikk 50 mg vedlikeholdsbehandling en opprettholdt klinisk remisjon sammenlignet med dem som fikk placebo.

Flere Simponibehandlede pasienter viste opprettholdt slimhinnetilheling (pasienter med slimhinnetilheling både ved uke 30 og uke 54) i 50 mg-gruppen (42%, nominell p < 0,05) og 100 mg-gruppen (42%, p < 0,005) sammenlignet med pasienter i placebogruppen (27%).

Blant de 54% av pasientene (247/456) som samtidig fikk kortikosteroider ved begynnelsen av PURSUIT-Maintenance, var andelen av pasienter som opprettholdt klinisk respons gjennom uke 54 og ikke samtidig fikk kortikosteroider ved uke 54, større i 50 mg-gruppen (38%, 30/78) og 100 mg-gruppen (30%, 25/82) sammenlignet med placebogruppen (21%, 18/87). Andelen pasienter som seponerte kortikosteroider innen uke 54 var større i 50 mg-gruppen (41%, 32/78) og 100 mg-gruppen (33%, 27/82) sammenlignet med placebogruppen (22%, 19/87). Blant pasientene som deltok i utvidelsen av studien, var andelen pasienter som ikke hadde bruk for kortikosteroider stort sett opprettholdt gjennom uke 216.

Pasienter som ikke oppnådde klinisk respons ved uke 6 i PURSUIT-Induction-studien, fikk Simponi 100 mg hver 4. uke i PURSUIT-Maintenance-studien. Ved uke 14 oppnådde 28% av disse pasientene respons definert ved partiell Mayo score (reduisert med ≥ 3 poeng sammenlignet med induksjonsstart). Ved uke 54 var de kliniske utfallene som ble observert hos disse pasientene tilsvarende de kliniske utfallene som ble rapportert for pasientene som oppnådde klinisk respons i uke 6.

Ved uke 6 forbedret Simponi signifikant livskvalitet målt ved endring fra baseline med en sykdomsspesifikk målemetode, IBDQ («Inflammatory Bowel Disease Questionnaire»). Blant pasienter som fikk Simponi vedlikeholdsbehandling, ble forbedringen i livskvalitet målt ved IBDQ opprettholdt gjennom uke 54.

Omtrent 63% av pasientene som fikk Simponi ved starten av studieutvidelsen (uke 56), fortsatte med behandling til studien ble avsluttet (siste administrering av golimumab ved uke 212).

Immunogenitet

I fase III RA-, PsA- og AS-studiene gjennom uke 52 ble antistoffer mot golimumab påvist med en enzymimmunologisk analyse (EIA)-metode hos 5% (105/2062) av de golimumabbehandlede pasientene og, når testet, var nesten alle antistoffene nøytraliserende *in vitro*. Lignende forekomster ble påvist på tvers av de revmatologiske indikasjonene. Kombinasjonsbehandling med MTX ga en lavere andel av pasienter med antistoffer mot golimumab enn hos pasienter som fikk golimumab uten MTX, henholdsvis ca. 3% (41/1235) versus 8% (64/827).

I nr-Axial SpA ble antistoffer mot golimumab påvist med EIA-metoden hos 7% (14/193) av de golimumabbehandlede pasientene gjennom uke 52.

I UC-studiene (fase II og fase III) gjennom uke 54 ble antistoffer mot golimumab påvist med EIA-metoden hos 3% (26/946) av de golimumabbehandlede pasientene. Sekstiåtte prosent (21/31) av pasientene med antistoffer hadde nøytraliserende antistoffer *in vitro*. Samtidig behandling med immunmodulatorer (azatioprin, 6-merkaptopurin og MTX) resulterte i en lavere andel pasienter med antistoffer mot golimumab enn hos pasienter som fikk golimumab uten immunmodulatorer (henholdsvis 1% (4/308) og 3% (22/638)). Hos pasientene som fortsatte i utvidelsen av studien og som hadde evaluerbare prøver gjennom uke 228, ble antistoffer mot golimumab påvist hos 4% (23/604) av de golimumabbehandlede pasientene. Åttito prosent (18/22) av pasientene med antistoffer hadde nøytraliserende antistoffer *in vitro*.

I pJIA-studien ble en EIA-metode med toleranse for legemidler brukt for å påvise antistoffer mot golimumab. Høyere forekomst av antistoffer mot golimumab var forventet å bli påvist med denne legemiddeltolerante EIA-metoden enn med standard EIA-metoden, på grunn av høyere følsomhet og forbedret legemiddeltoleranse. I fase III pJIA-studien gjennom uke 48, ble antistoffer mot golimumab påvist med den legemiddeltolerante EIA-metoden hos 40% (69/172) av de golimumabbehandlede barna. Majoriteten av disse hadde en titer lavere enn 1:1000. Påvirkning på golimumabkonsentrasjonene i serum ble sett ved titer på > 1:100, mens en påvirkning av effekten ikke ble sett inntil titer på > 1:1000. Antallet barn med titer > 1:1000 var imidlertid lavt (N = 8). Blant barna som testet positivt for antistoffer mot golimumab hadde 39% (25/65) nøytraliserende antistoffer. Den høyere forekomsten av antistoffer med den legemiddeltolerante EIA-metoden hadde ikke en tilsynelatende påvirkning på legemiddelnivåene, effekten og sikkerheten fordi de hovedsakelig var lav-titer-antistoffer, og medfører derfor ikke noe nytt sikkerhetssignal.

Tilstedeværelse av antistoffer mot golimumab kan øke risikoen for reaksjoner på injeksjonsstedet (se pkt. 4.4), men det lille antallet pasienter som var positive for antistoffer mot golimumab begrenser muligheten til å trekke klare konklusjoner vedrørende sammenheng mellom antistoffer mot golimumab og mål på klinisk effekt eller sikkerhet.

Siden immunogenitetsanalyser er produkt- og prøvespesifikke, er sammenligning av mengden antistoffer mellom forskjellige produkter ikke hensiktsmessig.

Pediatrik populasjon

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Sikkerheten og effekten til Simponi ble evaluert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert tilbaketrekkingstudie (GO-KIDS) hos 173 barn (2 til 17 år) med aktiv pJIA og minst 5 aktive ledd samt utilfredsstillende respons på MTX. Barn med JIA med polyartikulært forløp (reumatoid faktor-

positiv eller -negativ polyartritt, utbredt oligoartritt, juvenil psoriasisartritt eller systemisk JIA uten foreliggende systemiske symptomer) ble inkludert i studien. Median antall aktive ledd ved baseline var 12, og median CRP var 0,17 mg/dl.

Del 1 av studien besto av en 16 ukers åpen fase, hvor 173 inkluderte barn fikk Simponi 30 mg/m² (maksimum 50 mg) subkutant hver 4. uke og MTX. De 154 barna som oppnådde en ACR Ped 30-respons ved uke 16 gikk videre til del 2 av studien, den randomiserte tilbaketrekingsfasen, og fikk Simponi 30 mg/m² (maksimum 50 mg) + MTX eller placebo + MTX hver 4. uke. Etter oppblussing av sykdommen fikk barna Simponi 30 mg/m² (maksimum 50 mg) + MTX. Ved uke 48 gikk barna over i en langtidsforlengelse av studien.

Barna i denne studien viste ACR Ped 30-, 50-, 70- og 90-responser fra uke 4.

Ved uke 16 var 87% av barna ACR Ped 30-respondere, og henholdsvis 79%, 66% og 36% av barna var ACR Ped 50-, ACR Ped 70- og ACR Ped 90-respondere. Ved uke 16 hadde 34% av barna inaktiv sykdom, definert som nærvær av samtlige av følgende: ingen ledd med aktiv artritt; ingen feber, utslett, serositt, splenomegali, hepatomegali eller generalisert lymfadenopati som kunne tilskrives JIA; ingen aktiv uveitt; normal ESR (< 20 mm/time) eller CRP (< 1,0 mg/dl); global evaluering av sykdomsaktivitet utført av lege (≤ 5 mm på VAS); varighet av morgenstivhet < 15 minutter.

Ved uke 16 ble det påvist klinisk relevant forbedring av alle ACR Ped-komponenter fra baseline (se tabell 9).

Tabell 9
Forbedring fra baseline av ACR Ped-komponenter ved uke 16^a

	Median forbedring i prosent
	Simponi 30 mg/m ² n ^b = 173
Global evaluering av sykdomsaktivitet utført av lege (VAS ^c 0-10 cm)	88%
Global evaluering av generell velvære utført av forelder/forsøksperson (VAS 0-10 cm)	67%
Antall aktive ledd	92%
Antall ledd med begrenset bevegelse	80%
Fysisk funksjon ved CHAQ ^d	50%
ESR (mm/t) ^e	33%

^a baseline = uke 0

^b "n" gjenspeiler inkluderte pasienter

^c VAS: Visuell Analog Skala

^d CHAQ: «Child Health Assessment Questionnaire»

^e ESR (mm/t): erytrocyttedimenteringsrate (millimeter per time)

Det primære endepunktet, andelen barn som var ACR Ped 30-respondere ved uke 16 og som ikke opplevde oppblussing mellom uke 16 og uke 48, ble ikke nådd. Majoriteten av barna opplevde ikke oppblussing mellom uke 16 og uke 48 (henholdsvis 59% i Simponi + MTX-gruppen og 53% i placebo + MTX-gruppen, p = 0,41).

Prespesifiserte analyser av CRP-nivåer ved baseline (≥ 1 mg/dl vs. < 1,0 mg/dl) ble utført for å evaluere det primære endepunktet hos undergrupper av barn, og viste høyere rate av oppblussing i placebo + MTX-gruppen enn i Simponi + MTX-gruppen blant barna som hadde CRP ≥ 1 mg/dl ved baseline (87% vs. 40% p = 0,0068).

Ved uke 48 var henholdsvis 53% av barna i Simponi + MTX-gruppen og 55% av barna i placebo + MTX-gruppen ACR Ped 30-respondere, og henholdsvis 40% av barna i Simponi + MTX-gruppen og 28% av barna i placebo + MTX-gruppen oppnådde inaktiv sykdom.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Simponi i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved ulcerøs kolitt (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter én enkelt, subkutan dose med golimumab hos friske individer eller pasienter med RA, ligger median tid for å nå maksimal serumkonsentrasjon (t_{max}) i området 2 til 6 dager. En subkutan injeksjon med 50 mg golimumab til friske individer ga en gjennomsnittlig \pm standardavvik maksimum serumkonsentrasjon (C_{max}) på $3,1 \pm 1,4$ mikrog/ml.

Etter én enkelt, subkutan dose på 100 mg var absorpsjonen av golimumab sammenlignbar i overarm, mage og lår, med en gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet på 51%. Siden golimumab viste tilnærmet doseproporsjonal farmakokinetikk etter en subkutan dose, er den absolutte biotilgjengeligheten av en dose med golimumab 50 mg eller 200 mg forventet å være tilsvarende.

Distribusjon

Etter én enkelt, intravenøs dose var det gjennomsnittlige distribusjonsvolumet 115 ± 19 ml/kg.

Eliminasjon

Systemisk clearance for golimumab ble estimert til $6,9 \pm 2,0$ ml/dag/kg. Terminal halveringstid ble estimert til ca. 12 ± 3 dager hos friske personer og lignende verdier ble observert hos pasienter med RA, PsA, AS eller UC.

Når 50 mg golimumab ble gitt subkutan til pasienter med RA, PsA eller AS hver 4. uke, nådde serumkonsentrasjonen steady state innen uke 12. Samtidig bruk av MTX og 50 mg golimumab gitt subkutan hver 4. uke ga en gjennomsnittlig (\pm standardavvik) bunnverdi for serumkonsentrasjon ved steady state på ca. $0,6 \pm 0,4$ mikrog/ml hos RA-pasienter med aktiv RA til tross for MTX-behandling, ca. $0,5 \pm 0,4$ mikrog/ml hos pasienter med aktiv PsA og ca. $0,8 \pm 0,4$ mikrog/ml hos pasienter med AS. Gjennomsnittlige bunnverdier for serumkonsentrasjoner av golimumab ved steady state hos pasienter med nr-Axial SpA lignet de som ble observert hos pasienter med AS etter subkutan administrering av 50 mg golimumab hver 4. uke.

Pasienter med RA, PsA eller AS som ikke fikk samtidig behandling med MTX hadde ca. 30% lavere bunnverdier for konsentrasjoner av golimumab ved steady state enn de som fikk golimumab sammen med MTX. Hos et begrenset antall RA-pasienter behandlet med subkutan golimumab i en 6-måneders periode, ble tilsynelatende clearance av golimumab redusert med ca 36% ved samtidig bruk av MTX. En populasjonsspesifikk farmakokinetisk analyse indikerte at samtidig bruk av NSAID, orale kortikosteroider eller sulfasalazin ikke påvirket den tilsynelatende clearance av golimumab.

Etter induksjonsdoser på 200 mg og 100 mg golimumab ved henholdsvis uke 0 og 2, og vedlikeholdsdoser på 50 mg eller 100 mg subkutan hver 4 uke deretter til pasienter med UC, nådde serumkonsentrasjoner av golimumab steady state ca 14 uker etter behandlingsstart. Behandling med 50 mg eller 100 mg golimumab subkutan hver 4 uke under vedlikehold, resulterte i en gjennomsnittlig bunnverdi for serumkonsentrasjon ved steady state på henholdsvis ca $0,9 \pm 0,5$ mikrog/ml og $1,8 \pm 1,1$ mikrog/ml.

Hos UC-pasienter behandlet med 50 mg eller 100 mg golimumab subkutan hver 4. uke, hadde ikke samtidig bruk av immunmodulatorer noen vesentlig effekt på bunnivåer for golimumab ved steady state.

Pasienter som utviklet antistoffer mot golimumab hadde generelt sett lave bunnverdier for serumkonsentrasjoner av golimumab ved steady state (se pkt. 5.1).

Linearitet

Golimumab viste tilnæringsvis doseproporsjonal farmakokinetikk hos pasienter med RA i doseområdet 0,1 til 10,0 mg/kg etter en enkelt intravenøs dose. Etter én enkelt, subkutan dose til friske forsøkspersoner, ble det også observert tilnæringsvis doseproporsjonal farmakokinetikk i doseområdet 50 til 400 mg.

Effekt av vekt på farmakokinetikken

Det var en trend mot høyere tilsynelatende clearance for golimumab ved økende vekt (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til golimumab ble fastslått hos 173 barn med pJIA, i alderen 2 til 17 år. I pJIA-studien hadde barn som fikk golimumab 30 mg/m² (maksimum 50 mg) subkutant hver 4. uke, medianverdier for bunnkonsentrasjoner av golimumab ved steady state som var tilsvarende på tvers av ulike aldersgrupper, og som i tillegg var tilsvarende eller litt høyere enn de som ble sett hos voksne RA-pasienter som fikk golimumab 50 mg hver 4. uke.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk populasjonsmodellering og -simulering hos barn med pJIA bekreftet forholdet mellom serumeksponering av golimumab og klinisk effekt, og understøtter at doseringsregimet med golimumab 50 mg hver 4. uke hos barn med pJIA som veier minst 40 kg, gir tilsvarende eksponeringer som er vist å være effektive hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Ingen mutagenitetsstudier, fertilitetsstudier hos dyr eller langvarige karsinogenitetsstudier er gjennomført med golimumab.

I fertilitets- og generelle reproduksjonsfunksjonsstudier hos mus, med bruk av analoge antistoffer som selektivt hemmer den funksjonelle aktiviteten til muse-TNF_α ble antallet drektige mus redusert. Det er ikke kjent om dette funnet skyldtes effekter på hannene og/eller hunnene. I en utviklingstoksisitetsstudie på mus etter å ha gitt det samme analoge antistoffet, og på cynomolgusaper som fikk golimumab, forelå det ingen indikasjoner på maternell toksisitet, toksisitet for fosteret eller teratogenitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Sorbitol (E 420)
Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte pennen eller ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Simponi kan oppbevares ved temperaturer opptil maksimalt 25 °C i én enkelt periode på opptil 30 dager, men ikke utover den opprinnelige utløpsdatoen som er trykket på esken. Den nye utløpsdatoen må skrives på esken (opptil 30 dager fra den datoen legemidlet ble tatt ut av kjøleskapet).

Når Simponi har vært oppbevart i romtemperatur, skal det ikke settes tilbake i kjøleskapet. Simponi som oppbevares i romtemperatur, må kasseres dersom det ikke brukes innen 30 dager.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Simponi 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt sprøyte (type 1-glass), med fastmontert kanyle av rustfritt stål og en kanylebeskyttelse bestående av lateksgummi i en ferdigfylt penn. Simponi finnes i pakninger med 1 ferdigfylt penn eller i multipakninger med 3 ferdigfylte penner (3 pakninger med 1).

Simponi 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt sprøyte (type 1-glass), med fastmontert kanyle av rustfritt stål og en kanylebeskyttelse bestående av lateksgummi. Simponi finnes i pakninger med 1 ferdigfylt sprøyte eller i multipakninger med 3 ferdigfylte sprøyter (3 pakninger med 1).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Simponi leveres i en ferdigfylt penn til engangsbruk som kalles «SmartJect» eller som en ferdigfylt sprøyte til engangsbruk. Med hver pakning medfølger det en utfyllende bruksanvisning som beskriver hvordan pennen eller sprøyten skal brukes. La den ferdigfylte pennen eller sprøyten nå romtemperatur før den injiseres ved å vente i 30 minutter etter at den er tatt ut av kjøleskapet. Pennen eller sprøyten skal ikke omrystes.

Oppløsningen er klar til svakt blakket, fargeløs til svakt gul og kan inneholde noen få, små gjennomsvakte eller hvite proteinpartikler. Dette er ikke uvanlig for oppløsninger som inneholder protein. Simponi skal ikke brukes dersom oppløsningen er misfarget, uklar eller inneholder synlige fremmedpartikler.

Utfyllende instruksjoner om tilberedning og administrering av Simponi i ferdigfylt penn eller ferdigfylt sprøyte er gitt i pakningsvedlegget.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/546/001 1 ferdigfylt penn
EU/1/09/546/002 3 ferdigfylte penner

EU/1/09/546/003 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/09/546/004 3 ferdigfylte sprøyter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 1. oktober 2009

Dato for siste fornyelse: 19. juni 2014

10. OPPDATERINGSDATO

10/2024

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.