SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Simponi®, 50 mg/0,5 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: golimumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan napunjen injekcioni špric od 0,5 mL sadrži 50 mg golimumaba*.

* Humano monoklonsko antitelo IgG1κ proizvedeno na ćelijskoj liniji mišijeg hibridoma tehnologijom rekombinantne DNK.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Jedan napunjen injekcioni špric sadrži 20,5 mg sorbitola po dozi od 50 mg.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu (injekcija).

Rastvor je bistar do blago opalescentan, bezbojan do svetložut.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis (RA)
Lek Simponi u kombinaciji sa metotreksatom (MTX) je indikovan za lečenje:
• umerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa kod odraslih pacijenata čiji je odgovor na antireumatske lekove koji modifikuju tok bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD), uključujući metotreksat, neadekvatan.
• teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa kod odraslih pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni metotreksatom.

Pokazano je da lek Simponi, u kombinaciji sa metotreksatom, smanjuje stepen progresije oštećenja zglobova, na osnovu rendgenskog snimka, i poboljšava fizičku funkciju.

Juvenilni idiopatski artritis
Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)
Lek Simponi, u kombinaciji sa metotreksatom, indikovan je za lečenje poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa kod dece od 2 godine ili starije koja nisu na odgovarajući način odgovorila na prethodno lečenje metotreksatom.

Psorijatični artritis (PsA)

Lek Simponi, primenjen kao monoterapija ili u kombinaciji sa metotreksatom, indikovan je za lečenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa kod odraslih pacijenata kod kojih je odgovor na prethodno lečenje DMARD bio neadekvatan. Pokazano je da lek Simponi smanjuje stepen progresije oštećenja perifernih zglobova, na osnovu rendgenskog snimka, kod pacijenata sa poliartikularnim simetričnim podtipom oboljenja (videti odeljak 5.1) i da poboljšava fizičku funkciju.

Aksijalni spondiloartritis
Ankilozirajući spondilitis (AS)
Lek Simponi je indikovan za lečenje teškog oblika aktivnog ankilozirajućeg spondilitisa kod odraslih pacijenata koji nisu adekvatno reagovali na konvencionalnu terapiju.

Aksijalni spondiloartritis bez radiografskog dokaza (nr-Axial SpA)
Lek Simponi je indikovan za lečenje odraslih pacijenata sa teškim, aktivnim aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskog dokaza sa objektivnim znacima inflamacije, na koju ukazuju povišene vrednosti C reaktivnog proteina (CRP) i/ili snimci magnetnom rezonancom (engl. *magnetic resonance imaging*, MRI), a koji nisu adekvatno reagovali na, ili ne podnose terapiju nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL).

Ulcerozni kolitis (UC)
Lek Simponi je indikovan za lečenje umerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa kod odraslih pacijenata koji nisu adekvatno odreagovali na konvencionalnu terapiju uključujući kortikosteroide i 6-merkaptopurin (6-MP) ili azatioprin (AZA), ili koji ne podnose ili imaju medicinske kontraindikacije za takvu terapiju.

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje se započinje i sprovodi pod nadzorom lekara specijalista sa iskustvom u dijagnostikovanju i lečenju reumatoidnog artritisa, poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa, psorijatičnog artritisa, ankilozirajućeg spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiografskog dokaza ili ulceroznog kolitisa. Pacijenti koji se leče lekom Simponi bi trebalo da dobiju tzv. Karticu sa podsetnikom za pacijenta.

Doziranje

Reumatoidni artritis
Doza leka Simponi je 50 mg primenjena jednom mesečno, istog datuma u mesecu.
Lek Simponi se mora primeniti istovremeno sa metotreksatom.

Psorijatični artritis, ankilozirajući spondilitis ili aksijalni spondiloartritis bez radiografskog dokaza
Doza leka Simponi je 50 mg primenjena jednom mesečno, istog datuma u mesecu.

Za sve gore navedene indikacije, na osnovu dostupnih podataka, klinički odgovor se obično postiže u periodu od 12 do 14 nedelja lečenja (nakon 3-4 doze). Kod pacijenata kod kojih nije dokazano terapijsko delovanje u tom vremenskom periodu, treba ponovo razmotriti nastavak terapije.

Pacijenti sa telesnom masom većom od 100 kg

Za sve gore navedene indikacije, kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom, ankilozirajućim spondilitisom ili aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskog dokaza i telesnom masom većom od 100 kg kod kojih se ne postigne odgovarajući klinički odgovor nakon 3 ili 4 doze, može se razmotriti povećanje doze golimumaba na 100 mg jednom mesečno, ali imajući u vidu da dolazi do povećanja rizika od pojave pojedinih ozbiljnih neželjenih reakcija pri primeni doze od 100 mg u poređenju sa dozom od 50 mg (videti odeljak 4.8). Kod pacijenata kod kojih nema dokazanog terapijskog dejstva nakon 3 do 4 dodatne doze od 100 mg, treba ponovo razmotriti nastavak terapije.

Ulcerozni kolitis
Pacijenti sa telesnom masom manjom od 80 kg
Inicijalna doza leka Simponi je 200 mg, praćena dozom od 100 mg u drugoj nedelji. Pacijenti koji su postigli odgovarajući odgovor, u nastavku terapije u 6. nedelji, treba da prime 50 mg, a nakon toga istu dozu ponavljati svake 4 nedelje. Pacijenti koji nisu postigli adekvatan odgovor u nastavku terapije u 6. nedelji mogu koristiti 100 mg i istu dozu ponavljati svake 4 nedelje nakon toga (videti odeljak 5.1).

Pacijenti sa telesnom masom većom ili jednakom 80 kg
Inicijalna doza leka Simponi je 200 mg, praćena dozom od 100 mg u drugoj nedelji. Nakon toga se primenjuje 100 mg na svake 4 nedelje (videti odeljak 5.1).

U toku terapije održavanja, doza kortikosteroida se može smanjiti u skladu sa vodičima kliničke prakse.

Na osnovu dostupnih podataka, klinički odgovor se obično postiže u periodu od 12 do 14 nedelja lečenja (nakon 4 doze). Kod pacijenata kod kojih nije dokazano terapijsko delovanje u tom vremenskom periodu, treba ponovo razmotriti nastavak terapije.

Propuštena doza
Ako pacijent zaboravi da primeni lek Simponi predviđenog dana, propuštenu dozu treba primeniti čim se pacijent seti. Pacijenta treba upozoriti da sebi ne sme da ubrizga dvostruku dozu da bi nadoknadio propuštenu.

Propuštenu dozu treba primeniti na osnovu sledećih preporuka:
- Ako je od propuštene doze prošlo manje od 2 nedelje, pacijent treba da primeni propuštenu dozu i da dalju primenu nastavi prema dotadašnjem mesečnom rasporedu.
- Ako je od propuštene doze prošlo više od 2 nedelje, pacijent treba da primeni propuštenu dozu i uspostavi novi mesečni raspored počevši od datuma primene te injekcije.

Posebne populacije
Starije osobe (≥ 65 godina starosti)
Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre
Lek Simponi nije ispitivan u ovim populacijama pacijenata. Ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost leka Simponi za primenu kod pacijenata koji su mlađi od 18 godina za sve indikacije osim pJIA nije utvrđena.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)
Doza leka Simponi je 50 mg primenjena jednom mesečno, istog datuma u mesecu, kod dece sa telesnom masom od najmanje 40 kg.

Na osnovu dostupnih podataka, klinički odgovor se obično postiže u roku od 12 do 14 nedelja lečenja (nakon 3-4 doze). Kod pedijatrijskih pacijenata kod kojih nije dokazano terapijsko delovanje u tom vremenskom periodu, treba ponovo razmotriti nastavak terapije.

Način primene
Lek Simponi je namenjen za supkutanu primenu. Nakon odgovarajuće obuke za primenu supkutane injekcije, pacijent može sam sebi da daje lek Simponi, ako lekar proceni da je to primereno, uz lekarsku kontrolu po potrebi. Pacijente treba savetovati da ubrizgaju celu količinu leka Simponi u

skladu sa opsežnim uputstvima za upotrebu leka koja su sastavni deo Uputstva za lek. Ukoliko je potrebno više injekcija, injekcije treba primenjivati na različitim delovima tela.
Uputstvo za upotrebu leka navedeno je u odeljku 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili neku pomoćnu supstancu iz leka navedenu u odeljku 6.1.

Aktivna tuberkuloza (TB) ili druge teške infekcije poput sepse i oportunističkih infekcija (videti odeljak 4.4).

Umerena ili teška insuficijencija miokarda (NYHA klasa III/IV) (videti odeljak 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost
U cilju poboljšanja sledljivosti bioloških lekova, naziv i broj serije primenjenog leka treba da budu jasno zabeleženi.

Infekcije
Pacijente je potrebno pažljivo pratiti zbog infekcija, uključujući i tuberkulozu, pre, tokom i nakon lečenja golimumabom. Budući da eliminacija golimumaba može da traje i do 5 meseci, pacijent mora biti pod nadzorom i tokom tog perioda. Ako se kod pacijenta razvije ozbiljna infekcija ili sepsa, ne sme se nastaviti dalje sa lečenjem golimumabom (videti odeljak 4.3).

Golimumab se ne sme primenjivati kod pacijenata sa klinički značajnom aktivnom infekcijom. Potreban je oprez kad se razmatra mogućnost primene golimumaba kod pacijenata sa hroničnim ili rekurentnim infekcijama. Pacijente treba upoznati sa potencijalnim faktorima rizika za razvoj infekcije i savetovati ih da na odgovarajući način izbegavaju te faktore.

Pacijenti koji uzimaju TNF blokatore su više podložni ozbiljnim infekcijama.
Kod pacijenata lečenih golimumabom zabeležene su bakterijske (uključujući sepsu i pneumoniju), mikobakterijske (uključujući TB), invazivne gljivične i oportunističke infekcije, ponekad sa smrtnim ishodom. Neke od tih ozbiljnih infekcija nastale su kod pacijenata koji su istovremeno lečeni imunosupresivnim lekovima, što, uz osnovnu bolest, može povećati njihovu sklonost ka infekcijama. Pacijente kod kojih se tokom lečenja golimumabom pojavi nova infekcija treba pažljivo pratiti i podvrgnuti detaljnoj dijagnostičkoj proceduri. Lečenje golimumabom treba prekinuti ako se kod pacijenta razvije nova ozbiljna infekcija ili sepsa i treba uvesti odgovarajuću antimikrobnu ili antifungalnu terapiju sve dok infekcija ne bude pod kontrolom.

Kod pacijenata koji su boravili ili putovali u područja za koja su karakteristične endemske invazivne gljivične infekcije, kao što su histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza, treba pažljivo proceniti odnos koristi i rizika lečenja golimumabom, pre uvođenja golimumaba u terapiju. Ako se kod rizičnih pacijenata koji su lečeni golimumabom javi ozbiljna sistemska bolest, treba posumnjati na invazivnu gljivičnu infekciju. Za dijagnozu i primenu empirijske antimikotičke terapije kod ovih pacijenata treba, ako je moguće, potražiti savet lekara specijalizovanog za lečenje pacijenata sa invazivnim gljivičnim infekcijama.

Tuberkuloza
Kod pacijenata lečenih golimumabom zabeleženi su slučajevi tuberkuloze. Treba naglasiti da je u većini slučajeva ustanovljena ekstrapulmonarna tuberkuloza i da se radilo o lokalizovanom ili diseminovanom obliku bolesti.

Pre započinjanja terapije golimumabom sve pacijente treba testirati na tuberkulozu, aktivnu i neaktivnu („latentnu“). Ta provera treba da uključi uzimanje detaljne medicinske istorije bolesti sa podacima o oboljevanju od tuberkuloze ili mogućem ranijem kontaktu sa tuberkulozom i prethodnoj i/ili trenutnoj imunosupresivnoj terapiji. Odgovarajuće preglede, kao što su kožni tuberkulinski test ili pregledi krvi kao i rendgen pluća, treba sprovesti kod svih pacijenata (uvažavajući lokalne preporuke). Preporučuje se da se ti pregledi zabeleže u Karticu sa podsetnikom za pacijenta. Podsećamo propisivače na rizik od lažno negativnih tuberkulinskih kožnih testova, posebno kod teško bolesnih i imunokompromitovanih pacijenata.

Ako je dijagnostikovana aktivna tuberkuloza, ne sme se započeti lečenje golimumabom (videti odeljak 4.3).

Ako se sumnja na latentnu tuberkulozu, treba potražiti savet lekara specijalizovanog za lečenje tuberkuloze. U svim situacijama opisanim u daljem tekstu, potrebno je veoma pažljivo proceniti odnos rizika i koristi lečenja golimumabom.

Ako je neaktivna („latentna“) tuberkuloza dijagnostikovana, pre uvođenja golimumaba mora se početi lečenje latentne tuberkuloze anti-tuberkuloznom terapijom, u skladu sa lokalnim preporukama.

Kod pacijenata koji imaju nekoliko faktora rizika ili značajne faktore rizika za tuberkulozu i imaju negativan test na latentnu tuberkulozu, anti-tuberkuloznu terapiju treba uzeti u obzir pre uvođenja golimumaba. Primenu anti-tuberkulozne terapije treba uzeti u obzir pre uvođenja golimumaba kod pacijenata koji su prethodno imali latentan ili aktivan oblik tuberkuloze i kod kojih odgovarajuća terapija nije bila potvrđena.

Slučajevi aktivne tuberkuloze su se javljali kod pacijenata lečenih golimumabom tokom i nakon terapije latentne tuberkuloze. Kod pacijenata koji primaju golimumab treba pažljivo pratiti znakove i simptome aktivne tuberkuloze, uključujući i pacijente koji su imali negativne rezulatate testa na latentnu tuberkulozu, pacijente koji su na terapiji zbog latentne tuberkuloze ili pacijente koji su prethodno bili lečeni zbog tuberkuloze.

Sve pacijente je potrebno posavetovati da se jave lekaru ako se za vreme ili nakon lečenja golimumabom pojave znaci/simptomi koji bi mogli ukazivati na tuberkulozu (npr. uporni kašalj, gubitak telesne mase, subfebrilnost).

Ponovno aktiviranje virusa hepatitisa B (HBV)
Ponovno aktiviranje hepatitisa B se javilo kod pacijenata koji su primali TNF blokator uključujući golimumab, a hronične su kliconoše tog virusa (tj. pozitivni su na površinski antigen). Neki su slučajevi imali smrtni ishod.

Pre početka terapije golimumabom pacijente je potrebno testirati na HBV. Za pacijente kod kojih je test na HBV pozitivan, preporučuje se konsultacija sa lekarom koji je stručan u lečenju hepatitisa B.

Osobe koje nose virus hepatitisa B, a koje moraju da prime terapiju golimumabom, treba pažljivo pratiti sve vreme lečenja i još nekoliko meseci nakon završetka lečenja, kako bi se uočili znaci i simptomi aktivne infekcije virusom hepatitisa B. Nema odgovarajućih podataka o pacijentima koji nose virus hepatitisa B koji su se lečili antivirusnim lekovima istovremeno sa TNF blokatorima radi sprečavanja ponovne aktivacije virusa hepatitisa B. Kod pacijenata kod kojih dođe do ponovne aktivacije virusa hepatitisa B, potrebno je prekinuti terapiju golimumabom i započeti primenu efikasne antivirusne terapije uz odgovarajuće suportivno lečenje.

Maligne i limfoproliferativne bolesti
Nije poznata potencijalna uloga lečenja TNF blokatorima u razvoju malignih bolesti. S obzirom na dosadašnje saznanje, ne može se isključiti rizik od pojave limfoma, leukemija ili drugih malignih

bolesti kod pacijenata lečenih TNF blokatorima. Potreban je oprez prilikom razmatranja lečenja TNF blokatorima pacijenata koji su bolovali od maligne bolesti ili kada se razmatra o nastavku lečenja pacijenata kod kojih se javi maligna bolest.

Maligne bolesti kod pedijatrijske populacije
Tokom postmarketinške primene kod dece, adolescenata i mlađih odraslih osoba (do 22 godine starosti) koji su lečeni TNF blokatorima (terapija započeta u uzrastu ≤ 18 godina), prijavljena je pojava maligniteta, pa čak i sa fatalnim ishodom. Približno polovina slučajeva su bili limfomi. Ostali zabeleženi slučajevi su bili različiti maligniteti, koji uključuju i retka maligna oboljenja obično udružena sa imunosupresijom. Rizik od pojave maligniteta kod dece i adolescenata lečenih TNF blokatorima, ne sme se isključiti.

Limfomi i leukemije
U kontrolisanim delovima kliničkih ispitivanja TNF blokatora, uključujući golimumab, zabeleženo je više slučajeva limfoma kod pacijenata koji su lečeni TNF blokatorom u poređenju sa kontrolnom grupom pacijenata. Tokom faze IIb i faze III kliničkih ispitivanja leka Simponi u terapiji reumatoidnog artritisa (RA), psorijatičnog artritisa (PsA) i ankilozirajućeg spondilitisa (AS), incidenca limfoma kod pacijenata lečenih golimumabom bila je viša od one očekivane u opštoj populaciji. Prijavljeni su slučajevi leukemije kod pacijenata koji su lečeni golimumabom. Postoji povećan predisponirajući rizik od pojave limfoma i leukemija kod pacijenata obolelih od reumatoidnog artritisa sa dugoročnom, visoko aktivnom, inflamatornom bolešću, koja komplikuje procenu rizika.

Prijavljeni su retki postmarketinški slučajevi hepatospleničnog T-ćelijskog limfoma (HSTCL) kod pacijenata lečenih drugim TNF blokatorima (videti odeljak 4.8). Ovaj redak tip T-ćelijskog limfoma ima veoma agresivan tok bolesti, najčešće sa fatalnim ishodom. Većina slučajeva se javila kod adolescenata i mlađih muškaraca od kojih su skoro svi bili na istovremenoj terapiji azatioprinom (AZA) ili 6-merkaptopurinom (6-MP) zbog inflamatorne bolesti creva. Treba pažljivo proceniti potencijalni rizik od kombinovane primene AZA ili 6-MP i golimumaba. Rizik od razvoja hepatospleničnog T-ćelijskog limfoma kod pacijenata koji su primali TNF blokatore ne može biti isključen.

Druge maligne bolesti osim limfoma
U kontrolisanim delovima faze IIb i faze III kliničkih ispitivanja leka Simponi u terapiji reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa, ankilozirajućeg spondilitisa i ulceroznog kolitisa, incidenca malignih bolesti koje nisu limfomi (isključujući nemelanomski kancer kože), bila je slična u grupi koja je primala golimumab i u kontrolnim grupama.

Displazija/karcinom debelog creva
Nije poznato da li terapija golimumabom utiče na rizik od razvoja displazije ili raka debelog creva. Sve pacijente sa ulceroznim kolitisom koji imaju povećan rizik od displazije ili karcinom debelog creva (na primer, pacijente sa dugotrajnim ulceroznim kolitisom ili primarnim skleroznim holangitisom), ili koji su prethodno imali displazije ili karcinom debelog creva, treba kontrolisati u redovnim vremenskim intervalima, pre terapije i tokom celog toka terapije. Ovo ispitivanje treba da uključi kolonoskopiju i biopsije prema lokalnim preporukama. Kod pacijenata sa novodijagnostikovanom displazijom lečenih golimumabom, rizik i korist za pojedinačnog pacijenta treba pažljivo razmotriti i uzeti u obzir pri odluci o nastavku terapije.

U eksplorativnom kliničkom ispitivanju u kojem je procenjivana primena golimumaba kod pacijenata sa teškom perzistentnom astmom, zabeleženo je više slučajeva malignih bolesti kod pacijenata lečenih golimumabom nego kod pacijenata u kontrolnoj grupi (videti odeljak 4.8). Značaj ovog nalaza nije poznat.

U eksplorativnom kliničkom ispitivanju u kojem se procenjivala primena drugog TNF blokatora, infliksimaba, kod pacijenata sa umerenom do teškom hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOBP), zabeleženo je više slučajeva malignih bolesti, uglavnom pluća, glave i vrata, kod pacijenata lečenih infliksimabom, nego kod pacijenata u kontrolnoj grupi. Svi pacijenti su bili teški pušači. Zbog toga je potreban oprez kada se bilo koji TNF blokator primenjuje kod pacijenata sa HOBP-om kao i kod pacijenata koji imaju povećan rizik od razvoja maligne bolesti jer su teški pušači.

Kancer kože
Kod pacijenata koji su primali TNF-blokatore, uključujući i golimumab, prijavljeni su melanom i karcinom Merkelovih ćelija (videti odeljak 4.8). Preporučuju se periodični pregledi kože, posebno kod pacijenata sa faktorima rizika za kancer kože.

Kongestivna srčana insuficijencija (KSI)
Kod primene TNF-blokatora, uključujući i golimumab, zabeleženi su slučajevi pogoršanja kao i dijagnostikovanja novootkrivene KSI. Neki slučajevi su imali smrtni ishod. U kliničkim ispitivanjima sa drugim TNF-blokatorom zabeleženi su pogoršanje kongestivne srčane insuficijencije i povećana smrtnost zbog KSI. Golimumab nije ispitivan kod pacijenata sa KSI. Golimumab treba davati uz oprez pacijentima sa blagom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa I/II). Pacijente je potrebno pažljivo pratiti, a primenu golimumaba prekinuti kod onih pacijenata kod kojih se pojave novi ili pogoršaju postojeći simptomi srčane insuficijencije (videti odeljak 4.3).

Neurološka neželjena dejstva
Primena TNF-blokatora, uključujući golimumab, dovodi se u vezu sa pojavom ili egzacerbacijom kliničkih simptoma i/ili radiografskih dokaza demijelinizacije centralnog nervnog sistema, uključujući multiplu sklerozu i periferni demijelinizirajući poremećaj. Kod pacijenata sa već postojećim ili novonastalim demijelinizacionim bolestima, pre početka lečenja golimumabom treba pažljivo proceniti koristi i rizike lečenja TNF-blokatorom. Potrebno je uzeti u obzir i prekid terapije golimumabom ukoliko dođe do razvoja nekog od navedenih poremećaja (videti odeljak 4.8).

Hirurški zahvati
Ograničena su iskustva o bezbednosti primene golimumaba kod pacijenata koji se podvrgavaju hirurškim zahvatima, uključujući artroplastiku. Ukoliko se planira hirurški zahvat, treba voditi računa o dugom poluvremenu eliminacije leka. Pacijenta, kome je za vreme lečenja golimumabom potrebna operacija, neophodno je pažljivo pratiti zbog infekcija, i preduzeti odgovarajuće mere.

Imunosupresija
Postoji mogućnost da TNF-blokatori, uključujući golimumab, utiču na odbranu domaćina protiv infekcija i malignih bolesti, jer je TNF medijator inflamacije i modulator ćelijskog imunskog odgovora.

Autoimunski procesi
Relativni nedostatak TNF_{α}, prouzrokovan terapijom TNF-blokatorom, može pokrenuti autoimunski proces. Ako se kod pacijenta, nakon lečenja golimumabom jave simptomi koji ukazuju na sindrom sličan lupusu i ako ima pozitivan nalaz antitela na dvolančanu DNK, treba prekinuti lečenje golimumabom (videti odeljak 4.8).

Hematološke reakcije
Kod pacijenata lečenih TNF-blokatorima, uključujući i golimumab, zabeleženi su pancitopenija, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza, aplastična anemija i trombocitopenija. Sve pacijente treba savetovati da odmah potraže medicinsku pomoć ako razviju znakove i simptome koji ukazuju na krvnu diskraziju (npr. uporna povišena telesna temperatura, modrice, krvarenje, bledilo). Kod pacijenata sa potvrđenim značajnim hematološkim poremećajima treba razmotriti prekid lečenja golimumabom.

Istovremena primena TNF-blokatora i anakinre
Ozbiljne infekcije i neutropenija primećene su u kliničkim ispitivanjima istovremene primene anakinre i drugog TNF-blokatora, etanercepta, koja nije izazvala dodatno kliničko poboljšanje. Zbog prirode neželjenih dejstava primećenih kod ove kombinovane terapije, slična toksičnost mogla bi se javiti i kod istovremene primene anakinre i drugih TNF-blokatora. Ne preporučuje se kombinovana primena golimumaba i anakinre.

Istovremena primena TNF-blokatora i abatacepta
U kliničkim ispitivanjima istovremena primena TNF-blokatora i abatacepta bila je povezana sa povećanim rizikom od infekcija, uključujući i ozbiljne infekcije, u poređenju sa primenom samo TNF-blokatora, a da pritom nije dovela do povećanja kliničkog dejstva. Ne preporučuje se kombinovana primena golimumaba i abatacepta.

Istovremena primena sa drugim biološkim lekovima
Nema dovoljno podataka o istovremenoj primeni golimumaba sa drugim biološkim lekovima, koji se koriste za lečenje istih stanja kao i golimumab. Ne preporučuje se istovremena primena golimumaba sa ovim lekovima zbog povećanog rizika od pojave infekcije, kao i od pojave drugih potencijalnih farmakoloških interakcija.

Zamena jednog biološkog DMARD drugim
Prilikom prelaska sa jedne biološke terapije na drugu treba obratiti pažnju i pacijente treba i dalje pažljivo pratiti, jer preklapanje u biološkim aktivnostima može dalje povećati rizik od pojave neželjenih događaja, uključujući infekciju.

Vakcinacija/infektivni agensi koji se koriste u terapijske svrhe
Pacijenti lečeni golimumabom mogu istovremeno primiti vakcine, osim živih vakcina (videti odeljke 4.5 i 4.6). Kod pacijenata na terapiji TNF-blokatorima, dostupni su ograničeni podaci o odgovoru na vakcinaciju živim vakcinama ili sekundarnoj transmisiji infekcije živom vakcinom. Primena živih vakcina može dovesti do kliničkih infekcija, uključujući diseminovane infekcije.

Primena infektivnih agenasa koji se koriste u terapijske svrhe, poput živih atenuisanih bakterija, u druge svrhe (na primer intravezikalna instilacija BCG-a za lečenje kancera) mogla bi dovesti do kliničkih infekcija, uključujući diseminovane infekcije. Preporučuje se da se infektivni agensi koji se koriste u terapijske svrhe ne primenjuju istovremeno sa golimumabom.

Alergijske reakcije
Tokom postmarketinškog praćenja leka, ozbiljne reakcije sistemske preosetljivosti (uključujući i anafilaktičku reakciju) prijavljene su nakon primene golimumaba. Neke od ovih reakcija su se pojavile nakon prve primene golimumaba. Ukoliko dođe do anafilaktičke reakcije ili druge ozbiljne alergijske reakcije, primenu golimumaba treba smesta prekinuti i započeti sa odgovarajućim lečenjem.

Osetljivost na lateks
Zaštitni poklopac na igli napunjenog injekcionog šprica napravljen je od suve prirodne gume koja sadrži lateks i može izazvati teške alergijske reakcije.

Posebne populacije

Starije osobe (≥ 65 godina)
U studijama faze III kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom, ankilozirajućim spondilitisom i ulceroznim kolitisom, opšte gledano nije bilo razlika što se tiče ukupnih neželjenih dejstava, ozbiljnih neželjenih dejstava i ozbiljnih infekcija kod pacijenata starijih od 65 godina koji su primali golimumab, u poređenju sa mlađim pacijentima. Međutim, potreban je oprez prilikom lečenja starijih osoba, pri čemu posebno treba obratiti pažnju na pojavu infekcije.

Pacijenti starosti 45 godina i više nisu bili uključeni u studiju aksijalnog spondiloartritisa bez radiografskog dokaza.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre
Nisu sprovedene posebne studije o primeni golimumaba kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili jetre. Golimumab treba primeniti uz oprez kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Vakcinacije
Ako je moguće, preporučuje se da pedijatrijski pacijenti pre započinjanja terapije golimumabom prime sve potrebne vakcine u skladu sa važećim programom imunizacije (videti podnaslov "Vakcinacija/infektivni agensi koji se koriste u terapijske svrhe").

Pomoćne supstance
Lek Simponi sadrži sorbitol (E420). Kod pacijenta sa retkim naslednim problemom intolerancije na fruktozu, treba uzeti u obzir aditivni efekat istovremeno primenjenih proizvoda koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) i dijetarni unos sorbitola (ili fruktoze) (videti odeljak 2).

Mogućnost grešaka pri primeni leka
Lek Simponi je registrovan u jačinama od 50 mg i 100 mg za supkutanu primenu. Važno je upotrebiti odgovarajuću jačinu leka kako bi se primenila tačna doza, kao što je navedeno u doziranju (videti odeljak 4.2). Treba paziti da se upotrebi odgovarajuća jačina kako bi se osiguralo da pacijenti ne prime premalu ili preveliku dozu.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija.

Istovremena primena sa drugim biološkim lekovima
Ne preporučuje se istovremena primena golimumaba sa drugim biološkim lekovima koji se koriste za lečenje istih stanja kao i golimumab, uključujući anakinru i abatacept (videti odeljak 4.4).

Žive vakcine/infektivni agensi koji se koriste u terapijske svrhe
Žive vakcine se ne smeju primenjivati istovremeno sa golimumabom (videti odeljke 4.4 i 4.6).

Infektivni agensi koji se koriste u terapijske svrhe ne smeju se primenjivati istovremeno sa golimumabom (videti odeljak 4.4).

Metotreksat
Iako istovremena primena metotreksata dovodi do povećanja koncentracije golimumaba pred narednu dozu u stanju dinamičke ravnoteže, kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom i ankilozirajućim spondilitisom, podaci pokazuju da nema potrebe za prilagođavanjem doze niti golimumaba niti metotreksata (videti odeljak 5.2).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu
Žene u reproduktivnom dobu moraju da koriste odgovarajuću kontracepciju radi prevencije trudnoće tokom lečenja i barem 6 meseci nakon poslednje doze golimumaba.

Trudnoća

Postoji umerena količina podataka (približno 400 trudnoća) prikupljenih prospektivno tokom trudnoća izloženih golimumabu koje su završile živorođenom decom sa poznatim ishodima, uključujući 220 trudnoća izloženih golimumabu tokom prvog trimestra. U populacionoj studiji sprovedenoj u Severnoj Evropi koja je obuhvatila 131 trudnoću (i 134 odojčadi) bilo je 6/134 (4,5%) događaja velikih kongenitalnih anomalija nakon izlaganja leku Simponi *in utero* u odnosu na 599/10823 (5,5%) događaja kod primene nebiološke sistemske terapije te u poređenju sa 4,6% u opštoj populaciji u studiji. Odnosi izgleda prilagođeni za ometajuće faktore bili su sledeći: OR: 0,79 (95% CI: 0,35-1,81) za Simponi u odnosu na nebiološku sistemsku terapiju i OR: 0,95 (95% CI: 0,42-2,16) za Simponi u poređenju sa opštom populacijom.

Zbog inhibicije TNF, golimumab primenjen u trudnoći može uticati na normalni imunološki odgovor novorođenčeta. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva na trudnoću, embrionalno/fetalni razvoj, porođaj ni postporođajni razvoj (videti odeljak 5.3). Dostupno kliničko iskustvo je ograničeno. Golimumab se sme koristiti tokom trudnoće samo ako je baš neophodno.

Golimumab prolazi kroz placentu. Kod odojčadi čije su majke bile na terapiji TNF-blokirajućim monoklonskim antitelima tokom trudnoće, primećeno je prisustvo antitela u serumu i do 6 meseci nakon rođenja deteta. Posledično, ova odojčad mogu biti pod povećanim rizikom od pojave infekcija. Primena žive vakcine kod novorođenčadi, koja su *in utero* bila izložena golimumabu, ne preporučuje se 6 meseci nakon poslednje injekcije golimumaba, koju je majka primila tokom trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Dojenje
Nije poznato da li se golimumab izlučuje u majčino mleko ili da li se sistemski resorbuje nakon ingestije. Dokazano je da se golimumab izlučuje u mleko majmuna, a budući da se majčini imunoglobulini izlučuju u mleko, žene ne smeju da doje za vreme lečenja i barem 6 meseci nakon primene golimumaba.

Plodnost
Nisu sprovedene studije uticaja golimumaba na fertilitet životinja. Studija plodnosti urađena na miševima, gde su korišćena analogna antitela koja selektivno inhibiraju funkcionalnu aktivnost mišjeg TNF-α nije pokazala relevantan uticaj na fertilitet (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Simponi u manjoj meri utiče na upravljanje vozilima i rukovanje mašinama. Međutim, nakon primene leka Simponi može se javiti vrtoglavica (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila
Infekcije gornjeg respiratornog trakta su najčešće neželjene reakcije prijavljene tokom kontrolisanih faza pivotalnih studija kod 12,6% pacijenata sa RA, PsA, AS, nr-Axial SpA i UC lečenih golimumabom, u poređenju sa 11,0% kontrolnih pacijenata. Najozbiljnije neželjene reakcije prijavljene kod upotrebe golimumaba uključuju ozbiljne infekcije (uključujući sepsu, pneumoniju, TB, invazivne gljivične i oportunističke infekcije), poremećaj demijelinizacije, HBV reaktivaciju, hroničnu srčanu insuficijenciju, autoimune procese (sindrom sličan lupusu), hematološke reakcije, ozbiljnu sistemsku preosetljivost (uključujući anafilaktičku reakciju), vaskulitis, limfom i leukemiju (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija
Neželjene reakcije zabeležene tokom kliničkih ispitivanja i prijavljene globalno nakon stavljanja u promet golimumaba prikazane su u Tabeli 1. Unutar svakog organskog sistema neželjene reakcije su

razvrstane prema učestalosti pojavljivanja prema sledećoj konvenciji: veoma česte (≥ 1/10), česte (≥ 1/100 do < 1/10), povremene (≥1/1000 do < 1/100), retke (≥1/10000 do <1/1000), veoma retke (<1/10000), nepoznate učestalosti (ne može se procentiti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Tabela 1
Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Infekcije i infestacije	
Veoma često:	Infekcije gornjih respiratornih puteva (nazofaringitis, faringitis, laringitis i rinitis)
Često:	Bakterijske infekcije (npr. celulitis), infekcije donjih respiratornih puteva (npr. pneumonija), virusne infekcije (npr. influenca i herpes), bronhitis, sinuzitis, površinske gljivične infekcije, apsces
Povremeno:	Sepsa uključujući septički šok, pijelonefritis
Retko:	Tuberkuloza, oportunističke infekcije (npr. invazivne gljivične infekcije [histoplazmoza, kokcidioidomikoza, pneumocitoza], bakterijske, atipične mikobakterijske infekcije kao i infekcije protozoama), reaktivacija hepatitisa B, bakterijski artritis, infektivni burzitis
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene	
Povremeno:	Neoplazme (npr. kancer kože, karcinom skvamoznih ćelija i melanocitni nevus)
Retko:	Limfom, leukemija, melanom, karcinom Merkelovih ćelija
Nepoznata učestalost:	Hepatosplenični T-ćelijski limfom*, Kapošijev sarkom
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Često:	Leukopenija (uključujući neutropeniju), anemija
Povremeno:	Trombocitopenija, pancitopenija
Retko:	Aplastična anemija, agranulocitoza
Poremećaji imunskog sistema	
Često:	Alergijske reakcije (bronhospazam, preosetljivost, urtikarija), pozitivna auto-antitela
Retko:	Ozbiljne reakcije sistemske preosetljivosti (uključujući anafilaktičku reakciju), vaskulitis (sistemski), sarkoidoza
Endokrini poremećaji	
Povremeno:	Poremećaj štitaste žlezde (npr. hipotireoza, hipertireoza i gušavost)
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Povremeno:	Povećana koncentracija glukoze u krvi, povišena vrednost lipida
Psihijatrijski poremećaji	
Često:	Depresija, nesanica
Poremećaji nervnog sistema	
Često:	Vrtoglavica, glavobolja, parestezija
Povremeno:	Poremećaji ravnoteže
Retko:	Demijelinizirajući poremećaji (centralni i periferni), disgeuzija
Poremećaji oka	
Povremeno:	Poremećaji vida (npr. zamućen vid i smanjena oštrina vida), konjunktivitis, alergija oka (npr. pruritus i iritacija)
Kardiološki poremećaji	
Povremeno:	Aritmija, ishemijski poremećaji koronarnih arterija
Retko:	Kongestivna srčana insuficijencija (novonastala ili pogoršanje postojeće)
Vaskularni poremećaji	

Često:	Hipertenzija
Povremeno:	Tromboza (npr. dubokih vena i aorte), crvenilo
Retko:	Raynaud-ov fenomen
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Često:	Astma i povezani simptomi (npr. zviždanje u grudima i bronhijalna hiperaktivnost)
Povremeno:	Intersticijumska bolest pluća
Gastrointestinalni poremećaji	
Često:	Dispepsija, gastointestinalni i abdominalni bol, nauzeja, gastrointestinalni inflamatorni poremećaji (npr. gastritis i kolitis), stomatitis
Povremeno:	Konstipacija, gastroezofagealna refluksna bolest
Hepatobilijarni poremećaji	
Često:	Povišena vrednost alanin-aminotransferaze, povišena vrednost aspartat-aminotransferaze
Povremeno:	Holelitijaza, poremećaji jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često:	Pruritus, osip, alopecija, dermatitis
Povremeno:	Bulozne reakcije na koži, psorijaza (novonastala ili pogoršanje postojeće, palmar/plantarna i pustularna), urtikarija
Retko:	Lihenoidne reakcije, eksfolijacija kože, vaskulitis (kožni)
Nepoznato:	Pogoršanje simptoma dermatomiozitisa
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Retko:	Sindrom sličan lupusu
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Retko:	Poremećaji bešike, bubrežni poremećaji
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Povremeno:	Poremećaji dojki, menstrualni poremećaji
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Često:	Pireksija, astenija, reakcije na mestu primene injekcije (npr. eritem, urtikarija, induracija, bol, modrica, pruritus, iritacija i parestezija na mestu davanja injekcije), nelagodnost u grudima
Retko:	Otežano zarastanje
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Često:	Frakture kostiju

* Zabeleženo sa drugim TNF-blokatorima

Kroz ovaj odeljak, medijana perioda praćenja (približno 4 godine) je uopšteno predstavljena za sveukupnu upotrebu golimumaba. Kada je upotreba golimumaba opisana po dozi, medijana perioda praćenja varira (približno 2 godine za dozu od 50 mg, približno 3 godine za dozu od 100 mg), zbog mogućnosti da su pacijenti prelazili sa jedne na drugu dozu.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Infekcije

Infekcija gornjih disajnih puteva je bila najčešća neželjena reakcija zabeležena u kontrolisanim periodima pivotalnih studija kod 12,6% pacijenata lečenih golimumabom (incidenca na 100 pacijent-godina: 60,8; 95% CI: 55,0, 67,1), u poređenju sa 11,0% pacijenata iz kontrolne grupe (incidenca na 100 pacijent-godina: 54,5; 95% CI: 46,1, 64,0). U kontrolisanim i nekontrolisanim delovima ispitivanja sa medijanom perioda praćenja od približno 4 godine, incidenca infekcija gornjeg respiratornog trakta na 100 pacijent-godina bila je 34,9 događaja; 95% CI: 33,8, 36,0 za pacijente lečene golimumabom.

U kontrolisanim periodima pivotalnih studija, infekcije su zabeležene kod 23,0% pacijenata lečenih golimumabom (incidenca na 100 pacijent-godina: 132,0; 95% CI: 123,3, 141,1), u poređenju sa 20,2% pacijenata iz kontrolne grupe (incidenca na 100 pacijent-godina: 122,3; 95% CI: 109,5, 136,2). U kontrolisanim i nekontrolisanim delovima ispitivanja sa medijanom perioda praćenja od približno 4 godine, incidenca infekcija gornjeg respiratornog trakta na 100 pacijent-godina bila je 81,1 događaja; 95% CI: 79,5, 82,8 za pacijente lečene golimumabom.

U kontrolisanom periodu ispitivanja kod pacijenata sa RA, PsA, AS i nr-Axial SpA, ozbiljne infekcije su zabeležene kod 1,2% pacijenata lečenih golimumabom i kod 1,2% pacijenata iz kontrolne grupe. Incidenca ozbiljnih infekcija na 100 pacijent-godina praćenja u kontrolisanom periodu ispitivanja kod pacijenata sa RA, PsA, AS i nr-Axial SpA bila je 7,3; 95% CI: 4,6, 11,1 za golimumab 100 mg grupu, 2,9; 95%CI: 1,2, 6,0 za golimumab 50 mg grupu i 3,6; 95% CI: 1,5, 7,0 za placebo grupu. U kontrolisanom periodu ispitivanja uvodne terapije golimumabom kod pacijenata sa UC, ozbiljne infekcije su zabeležene kod 0,8% pacijenata lečenih golimumabom u poređenju sa 1,5% pacijenata iz kontrolne grupe. Ozbiljne infekcije zabeležene kod pacijenata lečenih golimumabom obuhvataju tuberkulozu, bakterijske infekcije, uključujući sepsu i pneumoniju, invazivne gljivične infekcije i druge oportunističke infekcije. Neke od tih infekcija imale su smrtni ishod. U kontrolisanim i nekontrolisanim delovima pivotalnih ispitivanja sa medijanom vremena praćenja do 3 godine, postojala je veća incidenca ozbiljnih infekcija, uključujući oportunističke infekcije i TB kod pacijenata koji su primali golimumab od 100 mg u poređenju sa pacijentima na terapiji golimumabom od 50 mg. Incidenca svih ozbiljnih infekcija na 100 pacijent-godina bila je 4,1 događaja; 95% CI: 3,6, 4,5 kod pacijenata na terapiji golimumabom od 100 mg, a 2,5; 95% CI: 2,0, 3,1 kod pacijenata na terapiji golimumabom od 50 mg.

Maligne bolesti
Limfomi
Incidenca limfoma kod pacijenata lečenih golimumabom tokom pivotalnih ispitivanja bila je viša nego što se očekuje u opštoj populaciji. U kontrolisanim i nekontrolisanim delovima ovih ispitivanja sa medijanom perioda praćenja do 3 godine, veća incidenca limfoma zabeležena je kod pacijenata koji su primali golimumab 100 mg u poređenju sa pacijentima koji su primali golimumab od 50 mg. Limfom je dijagnostikovan kod 11 ispitanika (1 u grupi koja je primala golimumab od 50 mg i 10 u grupi koja je primala dozu od 100 mg golimumaba), sa incidencom (95%, CI) na 100 pacijent-godina praćenja od 0,03 (0,00, 0,15) događaja za golimumab 50 mg i 0,13 (0,06, 0,24) događaja za golimumab 100 mg, a 0,00 (0,00, 0,57) događaja za placebo. Većina limfoma pojavila se u GO-AFTER studiji, koja je uključivala pacijente koji su prethodno bili izloženi anti TNF agensima, kod kojih je bolest duže trajala i kod kojih je bolest bila više refraktornog karaktera (videti odeljak 4.4).

Druge maligne bolesti osim limfoma
U kontrolisanim delovima pivotalnih ispitivanja i tokom približno četvorogodišnjeg perioda praćenja, incidenca malignih bolesti koje nisu limfomi (isključujući nemelanomski kancer kože), bila je slična u grupi koja je primala golimumab i u kontrolnim grupama. Tokom približno četvorogodišnjeg praćenja, incidenca malignih bolesti koje nisu limfomi (isključujući nemelanomski rak kože) bila je slična onoj u opštoj populaciji.

U kontrolisanim i nekontrolisanim periodima pivotalnih studija sa medijanom vremena praćenja do 3 godine, nemelanomski kancer kože dijagnostikovan je kod 5 ispitanika u grupi koja je primala

placebo, 10 u grupi koja je primala golimumab u dozi od 50 mg i 31 u grupi koja je primala golimumab u dozi od 100 mg, sa incidencom (95% CI) na 100 pacijent-godina praćenja od 0,36 (0,26, 0,49) događaja za obe doze golimumaba, a 0,87 (0,28, 2,04) događaja za placebo.

U kontrolisanim i nekontrolisanim periodima pivotalnih studija sa medijanom vremena praćenja do 3 godine, druge maligne bolesti osim melanoma, nemelanomskog kancera kože i limfoma dijagnostikovane su kod 5 ispitanika u grupi koja je primala placebo, 21 u grupi koja je primala golimumab u dozi od 50 mg i 34 u grupi koja je primala golimumab u dozi od 100 mg, sa incidencom (95% CI) na 100 pacijent-godina praćenja od 0,48 (0,36, 0,62) događaja za golimumab, a 0,87 (0,28, 2,04) događaja za placebo (videti odeljak 4.4).

Slučajevi zabeleženi u kliničkim ispitivanjima kod pacijenta sa astmom
U jednom eksplorativnom kliničkom ispitivanju pacijenti sa teškom perzistentnom astmom supkutano su primili udarnu dozu golimumaba (150% predviđene terapijske doze) u nultoj nedelji, a zatim doze od 200 mg golimumaba, 100 mg golimumaba ili 50 mg golimumaba supkutano svake 4 nedelje, do 52. nedelje. Zabeleženo je osam maligniteta u kombinovanoj grupi pacijenata koji su se lečili golimumabom (n=230), a nijedan nije prijavljen u grupi koja je primala placebo (n=79). Limfom je zabeležen kod 1 pacijenta, nemelanomski karcinom kože kod 2 pacijenta, a druge maligne bolesti kod 5 pacijenta. Nije zapaženo nikakvo posebno grupisanje bilo koje vrste maligniteta.

Tokom dela placebo kontrolisanog ispitivanja incidenca svih maligniteta (95% CI) na 100 pacijent-godina praćenja iznosila je u grupi lečenoj golimumabom 3,19 (1,38, 6,28). U tom ispitivanju, incidenca (95% CI) limfoma na 100 pacijent-godina praćenja kod pacijenata lečenih golimumabom iznosila je 0,40 (0,01, 2,20), incidenca nemelanomskog raka kože 0,79 (0,10, 2,86), a incidenca drugih malignih tumora 1,99 (0,64, 4,63). Među ispitanicima koji su primali placebo, incidenca tih maligniteta (95% CI) na 100 pacijent-godina praćenja bila je 0,00 (0,00, 2,94). Značaj tih nalaza nije poznat.

Neurološki događaji
U kontrolisanim i nekontrolisanim periodima pivotalnih ispitivanja sa medijanom vremena praćenja do 3 godine, veća incidenca demijelinizacije bila je primećena kod pacijenata koji su primali golimumab od 100 mg u poređenju sa pacijentima koji su primali golimumab od 50 mg (videti odeljak 4.4).

Povišene vrednosti enzima jetre
U kontrolisanim periodima pivotalnih ispitivanja kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom i psorijatičnim artritisom, blago povećanje nivoa ALT (> 1 i < 3 puta iznad gornje granice normale (ULN)) nastupilo je u sličnom odnosu kod pacijenata koji su primali golimumab i kod pacijenata u kontrolnoj grupi RA i PsA ispitivanja(22,1% prema 27,4% pacijenata); u ispitivanjima kod pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom i aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskog dokaza, blago povećanje nivoa ALT primećeno je kod više pacijenata koji su primali golimumab (26,9%), nego kod onih u kontrolnoj grupi (10,6 %). Tokom medijane vremena praćenja od približno 5 godina, incidenca blagog porasta nivoa ALT-a bila je slična kod pacijenata koji su primali golimumab i kod pacijenata u kontrolnoj grupi u kontrolisanim i nekontrolisanim periodima pivotalnih ispitivanja kod reumatoidnog i psorijatičnog artritisa. U kontrolisanom periodu pivotalnih studija uvodne terapije golimumabom kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom, blag porast vrednosti ALT (> 1 i < 3 puta iznad gornje granice normale) nastupio je u sličnom odnosu kod pacijenata koji su primali golimumab i kod pacijenata u kontrolnoj grupi (8,0% prema 6,9%). U kontrolisanim i nekontrolisanim periodima pivotalnih ispitivanja kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom sa srednjim vremenom praćenja približno 2 godine, procenat pacijenata sa blagim porastom vrednosti ALT iznosio je 24,7% kod pacijenata koji su primali golimumab u toku terapije održavanja u okviru studije kod pacijenata sa UC.

U kontrolisanom periodu pivotalnih ispitivanja kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom i ankilozirajućim spondilitisom, povećanje vrednosti ALT ≥ 5 puta iznad gornje granice normale se javljalo povremeno i zabeleženo je kod više pacijenata koji su primali golimumab (0,4% prema 0,9%) nego u kontrolnoj grupi (0,0%). Taj trend nije primećen kod pacijenata sa psorijatičnim artritisom. Incidenca porasta vrednosti ALT-a ≥ 5 puta iznad gornje granice normale bila je slična kod pacijenata koji su primali golimumab i kod pacijenata u kontrolnoj grupi u kontrolisanim i nekontrolisanim periodima ispitivanja kod reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa i ankilozirajućeg spondilitisa sa medijanom vremena praćenja od 5 godina. Opšte uzevši ta su povišenja bila asimptomatska, a abnormalne vrednosti su se smanjile ili vratile na normalu bilo nastavkom ili prekidom lečenja golimumabom, ili promenom istovremeno propisanih lekova. Nije bilo prijavljenih slučajeva u kontrolisanim i nekontrolisanim periodima nr-Axial SpA studije (do 1 godine). U kontrolisanom periodu pivotalnih studija uvodne terapije golimumabom kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom, povećanje vrednosti ALT ≥ 5 puta iznad gornje granice normale nastupilo je u sličnom odnosu kod pacijenata koji su primali golimumab i kod pacijenata u placebo grupi (0,3% prema 1,0%). U kontrolisanim i nekontrolisanim periodima pivotalnih ispitivanja kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom sa srednjim vremenom praćenja od približno 2 godine, procenat pacijenata sa porastom vrednosti ALT-a ≥ 5 puta iznad gornje granice normale iznosio je 0,8% kod pacijenata koji su primali golimumab u toku terapije održavanja u okviru studije kod pacijenata sa UC.

U pivotalnim studijama kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom, ankilozirajućim spondilitisom i aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskog dokaza, u studiji kod jednog pacijenta sa reumatoidnim artritisom sa postojećim oštećenjem funkcije jetre, koji je uz golimumab primao i druge lekove koji su mogli tome doprineti, razvio se neinfektivni hepatitis uz žuticu, sa smrtnim ishodom. Ne može se isključiti da je golimumab doprineo ili pogoršao stanje.

Reakcije na mestu primene injekcije
U kontrolisanim periodima pivotalnih ispitivanja, reakcije na mestu primene injekcije imalo je 5,4% pacijenata lečenih golimumabom, u poređenju sa 2,0% pacijenata u kontrolnoj grupi. Prisustvo antitela na golimumab može povećati rizik za reakcije na mestu primene injekcije. Većina reakcija na mestu primene injekcije bila je blaga ili umerena, a najčešće su se manifestovale kao eritem na mestu primene. Reakcije na mestu primene injekcije obično nisu zahtevale prekid lečenja.

U kontrolisanim ispitivanjima faze IIb i/ili faze III kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom, ankilozirajućim spondilitisom, aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskog dokaza i teškom perzistentnom astmom i faze II/III u ulceroznom kolitisu, ni kod jednog pacijenta lečenog golimumabom nije se pojavila anafilaktička reakcija.

Autoimuna antitela
U kontrolisanim i nekontrolisanim periodima pivotalnih studija, tokom praćenja od 1 godine je 3,5% pacijenata lečenih golimumabom i 2,3% pacijenata u kontrolnoj grupi postalo po prvi put pozitivno na antinuklearna antitela (ANA) (sa titrom od 1:160 ili većim). Nakon praćenja od 1 godine, pozitivni nalazi na anti-dsDNK antitela su zabeleženi kod 1,1% pacijenata koji su na početku bili negativni na anti-dsDNK antitela.

Pedijatrijska populacija
Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis
Bezbednost golimumaba ispitivana je u studiji faze III koja je uključivala 173 pacijenta sa pJIA uzrasta od 2 do 17 godina. Prosečno vreme praćenja iznosilo je približno dve godine. U ovom ispitivanju su vrsta i učestalost prijavljenih neželjenih događaja bile slične onima primećenim u ispitivanjima sprovedenim kod odraslih pacijenata sa RA.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U kliničkom ispitivanju su primenjene pojedinačne intravenske doze do 10 mg/kg i nije došlo do toksičnosti koja bi ograničavala dozu. U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje pacijenta kako bi se uočili eventualni znakovi ili simptomi neželjenih dejstava i odmah započelo odgovarajuće simptomatsko lečenje.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivi, inhibitori faktora nekroze tumora alfa (TNF-α)

ATC šifra: L04AB06

Mehanizam dejstva
Golimumab je humano monoklonsko antitelo koje sa velikim afinitetom gradi stabilne komplekse kako sa rastvorljivim tako i sa transmembranskim bioaktivnim oblicima humanog faktora nekroze tumora alfa (TNF-α), što sprečava vezivanje TNF-α za njegove receptore.

Farmakodinamski efekti
Istraživanja su pokazala da vezivanje humanog TNF golimumabom neutrališe ekspresiju adhezivnih molekula E-selektina, adhezivne molekule ćelija krvnih sudova (VCAM)-1 i međućelijske adhezivne molekule (ICAM)-1 na ćelijskoj površini ljudskih endotelnih ćelija, koju izaziva TNF-α. Golimumab takođe *in vitro* inhibira TNF-om podstaknuto izlučivanje interleukina (IL)-6, IL-8 kao i faktora stimulacije kolonije granulocita i makrofaga (GM-CSF) iz ljudskih endotelnih ćelija.

Zabeleženo je sniženje nivoa C reaktivnog proteina (CRP) u odnosu na grupe koje su primale placebo, a lečenje lekom Simponi je dovelo do značajnog smanjenja serumskih nivoa IL-6, ICAM-1, matriksne metaloproteinaze (MMP)-3 i faktora rasta vaskularnog endotela (VEGF) u odnosu na početne vrednosti, u poređenju sa kontrolnom grupom. Zatim, nivoi TNF-α smanjeni su kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom i ankilozirajućim spondilitisom, a nivoi IL-8 kod pacijenata sa psorijatičnim artritisom. Ove su promene zabeležene na prvoj kontroli (u 4. nedelji) nakon početne primene leka Simponi i uopšteno gledajući održale su se do 24. nedelje.

Klinička efikasnost

Reumatoidni artritis
Efikasnost leka Simponi dokazana je u tri multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa, placebom kontrolisana ispitivanja sa više od 1500 pacijenata starosti ≥18 godina, kojima je dijagnostikovan umeren do težak oblik aktivnog reumatoidnog artritisa prema kriterijumima *American College of*

Rheumatology (ACR) najmanje 3 meseca pre odabira za ispitivanje. Ovi pacijenti su imali najmanje 4 otečena i 4 bolna zgloba. Lek Simponi ili placebo su primenjeni supkutano svake 4 nedelje.

U ispitivanju GO-FORWARD ocenjeno je 444 pacijenata sa aktivnim reumatoidnim artritisom uprkos stabilnoj dozi metotreksata (MTX) od najmanje 15 mg nedeljno, koji prethodno nisu lečeni TNF blokatorom. Pacijenti su randomizovani u grupe koje su primale placebo i MTX, lek Simponi 50 mg i MTX, lek Simponi 100 mg i MTX ili lek Simponi 100 mg i placebo. Pacijenti koji su primali placebo i MTX prebačeni su na terapiju lekom Simponi 50 mg i MTX nakon 24. nedelje. U 52. nedelji pacijenti su uključeni u otvoren, dugotrajan, nastavak ispitivanja.

U ispitivanju GO-AFTER ocenjeno je 445 pacijenata koji su prethodno lečeni sa jednim ili više TNF blokatora - adalimumabom, etanerceptom ili infliksimabom. Pacijenti su randomizovani u grupe koje su primale placebo, lek Simponi 50 mg ili lek Simponi 100 mg. Pacijenti su tokom ispitivanja mogli da nastave istovremenu DMARD terapiju metotreksatom (MTX), sulfasalazinom (SSZ), i/ili hidroksihlorokinom (HCQ). Kao razlog prekida prethodne terapije TNF blokatorima navedeni su nedovoljna efikasnost (58%), nepodnošenje leka (13%) i/ili razlozi koji se ne odnose na bezbednost ili efikasnost (29%, uglavnom finansijski razlozi).

U ispitivanju GO-BEFORE ocenjeno je 637 pacijenata sa aktivnim reumatoidnim artritisom koji prethodno nisu primali MTX niti su prethodno lečeni TNF blokatorima. Pacijenti su randomizovani u grupe koje su primale placebo i MTX, lek Simponi 50 mg i MTX, lek Simponi 100 mg i MTX ili lek Simponi 100 mg i placebo. U 52. nedelji pacijenti su uključeni u otvoren, dugotrajan, nastavak ispitivanja u kojem su pacijenti, koji su primali placebo i MTX i koji su imali najmanje 1 bolan ili otečen zglob, prebačeni na terapiju lekom Simponi 50 mg i MTX.

U ispitivanju GO-FORWARD jedan od dva primarna parametra praćenja ishoda bio je procenat pacijenata koji su postigli odgovor ACR 20 u 14. nedelji, a drugi primarni parametar praćenja ishoda bio je poboljšanje u odnosu na početne rezultate u Upitniku procene zdravlja (engl. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ) u 24. nedelji. U ispitivanju GO-AFTER primarni parametar praćenja ishoda bio je procenat pacijenata koji su postigli odgovor ACR 20 u 14. nedelji. U ispitivanju GO-BEFORE jedan od dva primarna parametra praćenja ishoda bio je procenat pacijenata koji su postigli odgovor ACR 50 u 24. nedelji, a drugi parametar praćenja ishoda bio je promena u odnosu na početni rezultat na *Sharp*-ovoj skali modifikovanoj po *van der Heijde*-u (vdH-S) u 52. nedelji. Uz primarne parametre praćenja ishoda, obavljene su i dodatne procene uticaja lečenja lekom Simponi na znakove i simptome artritisa, radiografski odgovor, fizičku funkciju i kvalitet života povezan sa zdravljem.

Uopšte gledano nisu zabeležene klinički značajne razlike u merilima efikasnosti između režima doziranja leka Simponi od 50 mg i 100 mg, uz istovremeno primenjeni MTX do kraja 104. nedelje u GO-FORWARD i GO-BEFORE ispitivanju kao i do kraja 24. nedelje u GO-AFTER ispitivanju. U svakoj od studija koje su ispitivale RA, prema dizajnu studije, pacijenti uključeni u dugoročnu ekstenziju su mogli biti prebačeni sa doze 50 mg na dozu 100 mg leka Simponi na osnovu odluke studijskog lekara.

Znaci i simptomi
Ključni rezultati prema ACR kriterijumima za lek Simponi u dozi od 50 mg u 14., 24., i 52. nedelji za ispitivanja GO-FORWARD, GO-AFTER i GO-BEFORE prikazani su u Tabeli 2 i opisani u nastavku. Odgovori na lečenje primećeni su već pri prvoj kontroli (u 4. nedelji) nakon početne primene leka Simponi.

U ispitivanju GO-FORWARD od 89 ispitanika koji su randomizovani u grupu koja je primala lek Simponi 50 mg i MTX, njih 48 su još uvek primali ovu terapiju u 104. nedelji. Među njima je u 104. nedelji 40 pacijenata imalo odgovor ACR 20, 33 je imalo odgovor ACR 50 i 24 je imalo odgovor ACR 70. Među pacijentima koji su ostali uključeni u studiju i koji su lečeni lekom Simponi, zabeležene su slične stope odgovora ACR 20/50/70 od 104. nedelje do kraja 256. nedelje.

U studiji GO-AFTER, procenat pacijenata koji su postigli odgovor ACR 20 bio je veći u grupi koja je primala lek Simponi nego u grupi koja je primala placebo, bez obzira na navedeni razlog za prekid lečenja prethodnim TNF blokatorom ili TNF blokatorima.

Tabela 2
Ključni rezultati efikasnosti iz dela kontrolisanih ispitivanja GO-FORWARD, GO-AFTER i GO-BEFORE.

	GO-FORWARD Aktivni RA uprkos uzimanju MTX		GO-AFTER Aktivni RA, prethodno lečen pomoću jednog ili više TNF blokatora		GO-BEFORE Aktivni RA, koji prethodno nije lečen MTX	
	Placebo + MTX	Lek Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Lek Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Lek Simponi 50 mg + MTX
n[a]	133	89	150	147	160	159
Pacijenti koji su odgovorili na lečenje, % pacijenata						
ACR 20						
14. nedelja	**33%**	**55%***	**18%**	**35%***	NP	NP
24. nedelja	28%	60%*	16%	31% p=0,002	49%	62%
52. nedelja	NP	NP	NP	NP	52%	60%
ACR 50						
14. nedelja	10%	35%*	7%	15% p=0,021	NP	NP
24. nedelja	14%	37%*	4%	16%*	**29%**	**40%**
52. nedelja	NP	NP	NP	NP	36%	42%
ACR 70						
14. nedelja	4%	14% p=0,008	2%	10% p=0,005	NP	NP
24. nedelja	5%	20%*	2%	9% p=0,009	16%	24%
52. nedelja	NP	NP	NP	NP	22%	28%

[a] n se odnosi na randomizovane pacijente; stvarni broj pacijenata koje je bilo moguće oceniti za pojedinačni parametar praćenja ishoda može se razlikovati po vremenskim tačkama procene.
* $p \leq 0,001$
NP: nije primenjivo

U ispitivanju GO-BEFORE primarna analiza kod pacijenata sa umerenim do teškim oblikom reumatoidnog artritisa (grupe koje su primale kombinaciju leka Simponi 50 mg i leka Simponi 100 mg i MTX u poređenju sa grupom koja je primala samo MTX za ACR 50) nije bila statistički značajna u 24. nedelji (p=0,053). U 52. nedelji u celokupnoj populaciji, procenat pacijenata u grupi koja je primala lek Simponi 50 mg i MTX koji su postigli ACR odgovor bio je uopšteno veći, ali ne i značajno različit u poređenju sa grupom koja je primala samo MTX (videti Tabelu 2). Sprovedene su dodatne analize u podgrupama koje reprezentuju navedene populacije pacijenata sa teškim, aktivnim i progresivnim reumatoidnim artritisom. Uopšteno veći efekat leka Simponi 50 mg i MTX u odnosu na sam MTX pokazan je u navedenoj populaciji u poređenju sa celokupnom populacijom.

U studijama GO-FORWARD i GO-AFTER, klinički važni i statistički značajni odgovori na skali aktivnosti bolesti (engl. *Disease Activity Scale*, DAS28) su zapaženi u svakoj prethodno određenoj vremenskoj tački, u 14. i 24. nedelji ($p \leq 0,001$). Među pacijentima koji su ostali na terapiji lekom Simponi na koju su randomizovani na početku ispitivanja, odgovori DAS28 su održavani do 104.

nedelje. Među pacijentima koji su ostali uključeni u studiju i lečeni lekom Simponi, odgovori DAS28 su bili slični od 104. nedelje do kraja 256. nedelje.

U ispitivanju GO-BEFORE, izmeren je značajan klinički odgovor, definisan kao održavanje odgovora ACR 70 tokom kontinuiranog šestomesečnog perioda. U 52. nedelji, 15% pacijenata u grupi koja je primala lek Simponi 50 mg + MTX postignut je značajan klinički odgovor u poređenju sa 7% pacijenata u grupi koja je primala placebo + MTX (p= 0,018). Od 159 ispitanika koji su randomizovani u grupu koja je primala lek Simponi 50 mg + MTX, njih 96 su još uvek primali ovu terapiju u 104. nedelji. Među njima je u 104. nedelji 85 pacijenata imalo odgovor ACR 20, 66 je imalo odgovor ACR 50 i 53 je imalo odgovor ACR 70. Među pacijentima koji su ostali uključeni u studiju i koji su lečeni lekom Simponi, zabeležene su slične stope odgovora ACR 20/50/70 od 104. nedelje do kraja 256. nedelje.

Radiografski odgovor
U ispitivanju GO-BEFORE za procenu stepena strukturnih oštećenja korišćena je promena u skoru u odnosu na početni rezultat na vdH-S, kompozitni skor strukturnih oštećenja koji radiografski meri broj i veličinu erozija, i stepen sužavanja zglobnih prostora u šakama/ručnim zglobovima i stopalima. Ključni rezultati za dozu leka Simponi od 50 mg u 52. nedelji prikazani su u Tabeli 3.

Broj pacijenata bez novih erozija ili sa promenom od početnih rezultata u ukupnom vdH-S skoru ≤ 0 bio je značajno veći u grupi koja je primala lek Simponi nego u kontrolnoj grupi (p=0,003). Radiografski efekti zabeleženi u 52. nedelji održali su se do 104. nedelje. Među pacijentima koji su ostali uključeni u studiju i koji su lečeni lekom Simponi, radiografski efekti su bili slični od 104. nedelje do kraja 256. nedelje.

Tabela 3
Srednja vrednost (standardna devijacija) radiografskih promena od početnog rezultata u ukupnom vdH-S skoru u 52. nedelji u celokupnoj populaciji GO-BEFORE ispitivanja

	Placebo + MTX	**Lek Simponi 50 mg + MTX**
n[a]	**160**	**159**
Ukupan skor		
Početna vrednost	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Promena u odnosu na početnu vrednost	1,4 (4,6)	0,7 (5,2) *
Veličina erozija		
Početna vrednost	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Promena u odnosu na početnu vrednost	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Rezultat sužavanja zglobnih prostora		
Početna vrednost	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Promena u odnosu na početnu vrednost	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**
[a] n ukazuje na broj randomizovanih pacijenata * p=0,015 ** p=0,044		

Fizička funkcija i kvalitet života povezan sa zdravljem
Fizička funkcija i stepen invalidnosti procenjeni su kao poseban parametar praćenja ishoda u studijama GO-FORWARD i GO-AFTER, pomoću indeksa invalidnosti iz upitnika HAQ DI. U tim ispitivanjima je sa lekom Simponi postignuto klinički relevantno i statistički značajno poboljšanje

rezultata HAQ DI u 24. nedelji u odnosu na početne vrednosti, u poređenju sa kontrolnom grupom. Među pacijentima koji su ostali na terapiji lekom Simponi za koju su randomizovani na početku ispitivanja, poboljšanje rezultata u upitniku HAQ DI održavano je do 104. nedelje. Među pacijentima koji su ostali uključeni u studiju i lečeni lekom Simponi, poboljšanje rezultata HAQ DI je bilo slično od 104. nedelje do kraja 256. nedelje.

U studiji GO-FORWARD pokazano je klinički relevantno i statistički značajno poboljšanje kvaliteta života povezanog sa zdravljem, mereno rezultatom fizičke komponente SF-36 upitnika kod pacijenata lečenih lekom Simponi i onih koji su primali placebo u 24. nedelji. Među pacijentima koji su ostali na terapiji lekom Simponi za koju su randomizovani na početku ispitivanja, poboljšanje rezultata fizičke komponente u upitniku SF-36 održavano je do 104. nedelje. Među pacijentima koji su ostali uključeni u studiju i koji su lečeni lekom Simponi, poboljšanje rezultata fizičke komponente SF-36 upitnika je bilo slično od 104. nedelje do kraja 256. nedelje. U studijama GO-FORWARD i GO-AFTER zabeleženo je statistički značajno poboljšanje parametra umora, mereno skalom za funkcionalnu procenu umora kao posledice terapije hronične bolesti (FACIT-F).

Psorijatični artritis
Bezbednost i efikasnost leka Simponi procenjeni su u multicentričnom, randomizovanom, dvostruko slepom, placebom kontrolisanom ispitivanju (GO-REVEAL) na 405 odraslih pacijenata sa aktivnim psorijatičnim artritisom (≥ 3 otečena i ≥ 3 bolna zgloba) uprkos lečenju nesteroidnim antireumaticima (NSAIL) ili DMARD terapiji. Pacijenti u toj studiji imali su dijagnozu psorijatičnog artritisa najmanje 6 meseci i najmanje blagi stepen bolesti. Uključeni su pacijenti sa svakim podtipom psorijatičnog artritisa, uključujući poliartikularni artritis bez reumatoidnih čvorića (43%), asimetrični periferni artritis (30%), distalni artritis interfalangealnih zglobova (15%), spondilitis sa perifernim artritisom (11%) i artritis mutilans (1%). Nije bilo dozvoljeno prethodno lečenje TNF blokatorima. Lek Simponi ili placebo primenjeni su supkutano svake 4 nedelje. Pacijenti su randomizovani u grupe koje su primale placebo, lek Simponi 50 mg ili lek Simponi 100 mg. Pacijenti koji su primali placebo prebačeni su da primaju Simponi 50 mg nakon 24. nedelje. Pacijenti su uključeni u otvoren, dugotrajni nastavak ispitivanja u 52. nedelji. Otprilike četrdeset osam procenata pacijenata nastavilo je da prima stabilne doze metotreksata (≤25 mg/nedeljno). Jedan od dva primarna parametra praćenja ishoda bio je procenat pacijenata koji su postigli odgovor ACR 20 u 14. nedelji, a drugi primarni parametar praćenja ishoda bio je promena u odnosu na početni rezultat u ukupnom vdH-S skoru modifikovanom za PsA u 24. nedelji.

U celini, nisu zabeležene klinički značajne razlike u pogledu efikasnosti između režima doziranja od 50 mg i 100 mg za lek Simponi do kraja 104. nedelje. Prema dizajnu studije, pacijenti uključeni u dugoročnu ekstenziju studije mogli su biti prebačeni sa doze 50 mg na dozu 100 mg leka Simponi na osnovu odluke studijskog lekara.

Znaci i simptomi
Ključni rezultati za dozu od 50 mg u 14. i 24. nedelji prikazani su u Tabeli 4 i opisani u daljem tekstu.

Tabela 4
Ključni rezultati efikasnosti iz studije GO-REVEAL

	Placebo	Lek Simponi 50 mg*
n[a]	113	146
Pacijenti koji su odgovorili na lečenje, % pacijenata		
ACR 20		
14. nedelja	**9 %**	**51 %**
24. nedelja	12 %	52 %
ACR 50		
14. nedelja	2 %	30 %

	Placebo	Lek Simponi 50 mg*
24. nedelja	4 %	32 %
ACR 70		
14. nedelja	1 %	12 %
24. nedelja	1 %	19 %
PASI[b] 75[c]		
14. nedelja	3 %	40 %
24. nedelja	1 %	56 %

* $p < 0,05$ za sva poređenja;

[a] n se odnosi na randomizovane pacijente; stvarni broj pacijenata koji je bilo moguće oceniti za svaki pojedinačni parametar praćenja ishoda može se razlikovati po vremenskim tačkama procene.

[b] *Psoriasis Area and Severity Index*

[c] na osnovu podgrupe pacijenata sa površinom tela zahvaćenom psorijazom (BSA) ≥ 3% na početku ispitivanja, 79 pacijenata (69,9%) u grupi koja je primala placebo i 109 (74,3%) u grupi koja je primala lek Simponi 50 mg.

Odgovori su zabeleženi na prvom kontrolnom pregledu nakon početne primene leka Simponi (4. nedelja). Slični odgovori ACR 20 u 14. nedelji zapaženi su kod pacijenata sa poliartikularnim artritisom bez reumatoidnih čvorića i sa asimetričnim perifernim artritisom. Broj pacijenata sa drugim podtipovima psorijatičnog artritisa bio je premali da bi omogućio racionalnu procenu. Zabeleženi odgovori u grupama lečenim lekom Simponi bili su slični kod pacijenata koji su istovremeno primali MTX i u onih koji ga nisu uzimali. Od 146 pacijenata koji su randomizovani u grupu koja je primala Simponi 50 mg, njih 70 su još uvek primali ovu terapiju u 104. nedelji. Od ovih 70 pacijenata, 64 pacijenta je imalo odgovor ACR 20, 46 je imalo odgovor ACR 50 i 31 pacijent je imao odgovor ACR 70. Među pacijentima koji su ostali uključeni u studiju i koji su lečeni lekom Simponi, zabeležene su slične stope odgovora ACR 20/50/70 od 104. nedelje do kraja 256. nedelje.

Statistički značajni odgovori na DAS28 takođe su zabeleženi u 14. i 24. nedelji ($p < 0,05$).

Kod pacijenata lečenih lekom Simponi zapažena su poboljšanja parametara periferne aktivnosti psorijatičnog artritisa (npr. broja otečenih zglobova, broja bolnih/osetljivih zglobova, daktilitisa i entezitisa) u 24. nedelji.
Lečenje lekom Simponi dovelo je do značajnog poboljšanja fizičke funkcije, procenjene upitnikom HAQ DI, kao i do značajnog poboljšanja kvaliteta života povezanog sa zdravljem, mereno sabiranjem bodova za fizičku i psihičku komponentu upitnika SF-36. Od pacijenata koji su ostali na terapiji lekom Simponi, a na koju su randomizovani na početku ispitivanja, DAS28 i HAQ DI odgovori su održani do 104. nedelje. Među pacijentima koji su ostali uključeni u studiju i koji su lečeni lekom Simponi, odgovori DAS28 i HAQ DI su bili slični od 104. nedelje do kraja 256. nedelje.

Radiografski odgovor
Strukturno oštećenje obe šake i stopala procenjivano je radiografski na osnovu promene u odnosu na početnu vrednost vdH-S skora, koji je modifikovan za PsA dodavanjem distalnih interfalangealnih zglobova šake (DIP).

Lečenje lekom Simponi u dozi od 50 mg smanjilo je stopu progresije oštećenja perifernih zglobova u poređenju sa placebom u 24. nedelji, mereno promenom početnih rezultata u ukupnom modifikovanom vdH-S skoru (srednja vrednost ± SD rezultat je 0,27 ± 1,3 u placebo grupi u poređenju sa -0,16± 1,3 u grupi koja je primala lek Simponi; $p = 0,011$). Od 146 pacijenata koji su randomizovani za lek Simponi 50 mg, u 52. nedelji su radiografski podaci bili dostupni za 126 pacijenata, od kojih 77 % nije pokazalo progresiju u odnosu na početnu vrednost. U 104. nedelji, radiografski podaci su bili dostupni za 114 pacijenata, i 77 % njih nije pokazalo progresiju u odnosu na početnu vrednost. Među pacijentima koji su ostali uključeni u studiju i koji su lečeni lekom

Simponi, slični procenti pacijenata nisu pokazali progresiju u odnosu na početno stanje od 104. nedelje do kraja 256. nedelje.

Aksijalni spondiloartritis
Ankilozirajući spondilitis

Bezbednost i efikasnost leka Simponi procenjeni su u multicentričnom, randomizovanom, dvostruko slepom, placebo-kontrolisanom ispitivanju (GO-RAISE) na 356 odraslih pacijenata sa aktivnim ankilozirajućim spondilitisom (definisanim rezultatom ≥4 prema *Bath* indeksu aktivnosti ankilozirajućeg spondilitisa [BASDAI] i rezultatom ≥4 na vizuelnoj analognoj skali (engl. *Visual Analogue Scale,* VAS) za ukupnu jačinu bola u leđima, na skali od 0-10 cm). Pacijenti uključeni u ovu studiju imali su aktivni oblik bolesti uprkos postojećem ili prethodnom lečenju nesteroidnim antiinflamatornim lekovima ili DMARD terapiji i nisu nikada pre lečeni TNF blokatorima. Lek Simponi ili placebo primenjeni su supkutano svake 4 nedelje. Pacijenti su randomizovani u grupe koje su primale placebo, lek Simponi 50 mg ili lek Simponi 100 mg i mogli su da nastave sa istovremenom DMARD terapijom (MTX, SSZ i/ili HCQ). Primarni parametar praćenja ishoda bio je procenat pacijenata koji su postigli odgovor ASAS 20 na skali studijske grupe za ocenu ankilozirajućeg spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Assessment Study group,* ASAS) u 14. nedelji. Prikupljeni su i analizirani podaci o efikasnosti sa kontrolom placeba do 24. nedelje.

Najvažniji rezultati za dozu od 50 mg prikazani su u Tabeli 5 i opisani u daljem tekstu. Opšte uzevši, nisu zapažene klinički značajne razlike u merilima efikasnosti između režima doziranja leka Simponi od 50 mg i 100 mg do kraja 24. nedelje. Prema dizajnu studije, pacijenti uključeni u dugoročnu ekstenziju studije su mogli biti prebačeni sa doze 50 mg na dozu 100 mg leka Simponi na osnovu odluke studijskog lekara.

Tabela 5
Ključni rezultati efikasnosti iz studije GO-RAISE.

	Placebo	Lek Simponi 50 mg*
n[a]	78	138
Pacijenti koji su odgovorili na lečenje, % pacijenata		
ASAS 20		
14. nedelja	**22%**	**59%**
24. nedelja	23%	56%
ASAS 40		
14. nedelja	15%	45%
24. nedelja	15%	44%
ASAS 5/6		
14. nedelja	8%	50%
24. nedelja	13%	49%

* $p \leq 0{,}001$ za sva poređenja
[a] n se odnosi na randomizovane pacijente; stvarni broj pacijenata koje je bilo moguće oceniti za pojedinačni parametar praćenja ishoda može se razlikovati po vremenskim tačkama procene.

Među pacijentima koji su ostali uključeni u studiju i koji su lečeni lekom Simponi, procenti pacijenata sa odgovorima ASAS 20 i ASAS 40 su bili slični od 24. nedelje do kraja 256. nedelje.

U 14. i 24. nedelji zabeleženi su statistički značajni odgovori i za BASDAI 50, 70 i 90 ($p \leq 0{,}017$). Poboljšanja u ključnim merilima aktivnosti bolesti zabeležena su na prvom kontrolnom pregledu nakon početne primene leka Simponi (4. nedelja) i održala su se do 24. nedelje. Među pacijentima koji su ostali uključeni u studiju i koji su lečeni lekom Simponi, zabeležene su slične stope promena u odnosu na početne vrednosti BASDAI od 24. nedelje do kraja 256. nedelje. Kod

pacijenata je zabeležena konzistentna efikasnost bez obzira na DMARD terapiju (MTX, sulfasalazin i/ili hidroksihlorokin), status antigena HLA-B27, ili početnog nivoa CRP, kako je procenjeno odgovorima ASAS 20 u 14. nedelji.

Lečenje lekom Simponi dovelo je do značajnog poboljšanja fizičke funkcije, procenjene promenama u odnosu na početne vrednosti *Bath* indeksa funkcije u ankilozirajućem spondilitisu (BASFI) u 14. i 24. nedelji. Kvalitet života povezan sa zdravljem, mereno sabiranjem bodova za fizičku komponentu upitnika SF-36, takođe je bio značajno poboljšan u 14. i 24. nedelji. Među pacijentima koji su ostali uključeni u studiju i koji su lečeni lekom Simponi, poboljšanja fizičke komponentne i kvaliteta života povezanog sa zdravljem su bili slični od 24. do kraja 256. nedelje.

Aksijalni spondiloartritis bez radiografskog dokaza

GO-AHEAD

Bezbednost i efikasnost leka Simponi ispitana je u multicentričnoj, randomizovanoj, dvostruko-slepoj, placebo kontrolisanoj studiji (GO-AHEAD) kod 197 odraslih pacijenata sa teškim aktivnim nr-Axial SpA (definisano kao oni pacijenti koji zadovoljavaju kriterijum za aksijalni spondiloartritis u ASAS klasifikaciji ali ne zadovoljavaju modifikovan *New York* kriterijum za ankilozirajući spondiloartritis). Pacijenti uključeni u ovu studiju imali su aktivnu bolest (definisao kao BASDAI ≥ 4 i rezultat na vizuelnoj analognoj skali (VAS) za ukupni bol u leđima ≥ 4, svaki na skali od 0-10 cm), uprkos trenutnoj ili prethodnoj terapiji NSAIL, i koji prethodno nisu bili na terapiji biološkim lekovima uključujući anti-TNF terapiju. Pacijenti su randomizovani da primaju placebo ili lek Simponi 50 mg supkutano svake 4 nedelje. U 16. nedelji, pacijenti su uključeni u otvoreni period studije u kome su svi pacijenti primali 50 mg leka Simponi supkutano svake 4 nedelje do 48. nedelje sa procenom efikasnosti izvršenom tokom 52. nedelje i praćenjem bezbednosnog profila tokom 60. nedelje. Približno 93% pacijenta koji su primali lek Simponi na početku otvorenog nastavka studije (16. nedelja) su ostali na terapiji do kraja ispitivanja (52. nedelja). Analize su izvršene za sve lečene pacijente (engl. *All Treated*, AT, N=197) i pacijente sa objektivnim znacima inflamacije (engl. *Objective Signs of Inflammation*, OSI, N=158, definisano preko povišenih vrednosti CRP i/ili potvrđenim sakroilitisom na MRI, na početku ispitivanja). Placebo kontrolisani podaci o efikasnosti su sakupljani i analizirani do 16. nedelje. Primarni parametar praćenja ishoda studije bio je procent pacijenata koji su postigli ASAS 20 odgovor u 16. nedelji. Ključni rezultati su prikazani u tabeli 6 i opisani su niže u tekstu.

Tabela 6
Ključni rezultati efikasnosti iz studije GO-AHEAD u 16. nedelji

Poboljšanje u znacima i simptomima				
	Populacija svih lečenih pacijenata (AT)		Populacija sa objektivnim znacima inflamacije (OSI)	
	Placebo	Lek Simponi 50 mg	Placebo	Lek Simponi 50 mg
n[a]	100	97	80	78
Pacijenti koji su odgovorili na lečenje, % pacijenata				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS delimična remisija	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C[b] < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**

Inhibicija inflamacije u sakroilijačnim zglobovima mereno preko MRI				
	Placebo	Lek Simponi 50 mg	Placebo	Lek Simponi 50 mg
n[c]	87	74	69	61
Srednja promena u SPARCC[d] MRI rezultatu za sakroilijačne zglobove	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

[a] n reflektuje randomizovane i lečene pacijente

[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 reflektuje broj pacijenata sa nalazima MRI na početku studije i u 16. nedelji

[d] SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*)

** p < 0,0001 za poređenje leka Simponi u odnosu na placebo

* p < 0,05 za poređenje leka Simponi u odnosu na placebo

Statistički značajno poboljšanje u znacima i simptomima teškog aktivnog aksijalnog spondiloartritisa bez radiografskog dokaza pokazano je kod pacijenata lečenih lekom Simponi u dozi od 50 mg u poređenju sa placebom u 16. nedelji (tabela 6). Poboljšanje je primećeno pri prvoj proceni (u 4. nedelji) nakon inicijalne primene leka Simponi. SPARCC skor meren magnetenom rezonancom pokazao je statistički značajno smanjenje inflamacije u sakroilijačnim zglobovima u 16. nedelji kod pacijenata lečenih lekom Simponi u dozi od 50 mg u poređenju sa placebom (tabela 6). Bol procenjen pomoću VAS za bol u celim leđima (engl. *Total Back Pain*) i noćni bol u leđima, kao i aktivnost bolesti merena preko ASDAS-C su pokazali statistički značajno poboljšanje u odnosu na početni nivo u 16. nedelji kod pacijenata koji su primali lek Simponi u dozi od 50 mg u poređenju sa placebom (p < 0,0001).

Statistički značajno poboljšanje u pokretljivosti kičme procenjeno preko BASMI (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) i fizičkim funkcijama procenjenim preko BASFI pokazano je kod pacijenata lečenih lekom Simponi u dozi od 50 mg u poređenju sa placebom (p < 0,0001). Pacijenti lečeni lekom Simponi imali su značajno veće poboljšanje u kvalitetu života povezanim sa zdravljem procenjeno pomoću ASQoL, EQ-5D kao i fizičkim i mentalnim komponentama SF-36 upitnika, i imali su značajno veće poboljšanje u produktivnosti, procenjeno većim smanjenjem sveukupnog radnog oštećenja, kao i oštećenja aktivnosti procenjeno preko WPAI upitnika u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo.

Za sve parametre praćenja ishoda koji su opisani u tekstu iznad, statistički značajni rezultati pokazani su i u populaciji sa objektivnim znacima inflamacije (OSI) u nedelji 16.

Kod populacija svih lečenih pacijenata (AT) i populacije sa objektivnim znacima inflamacije (OSI), poboljšanje u znacima i simptomima, spinalna pokretnost, fizička funkcija, kvalitet života i produktivnost koji su primećeni u 16. nedelji kod pacijenata koji su na terapiji lekom Simponi 50 mg su se nastavili i kod onih koji su ostali u studiji u 52. nedelji.

GO-BACK

Efikasnost i bezbednost nastavka lečenja golimumabom (uz punu ili smanjenu učestalost doziranja) u odnosu na prekid lečenja procenjene su kod odraslih pacijenata (uzrasta od 18-45 godina) sa aktivnim nr-Axial SpA koji su postigli održanu remisiju tokom 10 meseci otvorenog lečenja lekom Simponi primenjenog jednom mesečno (GO-BACK ispitivanje). Pogodni pacijenti (oni koji su postigli klinički odgovor do 4. meseca i imali status neaktivne bolesti (ASDAS rezultat < 1,3) i u 7. i u 10. mesecu) koji su ušli u fazu dvostruko slepog prekida lečenja randomizovani su za nastavak lečenja lekom Simponi jednom mesečno (puni režim lečenja, N = 63), jednom svaka 2 meseca (redukovani režim

lečenja, N = 63) ili za primenu placeba jednom mesečno (prekid lečenja, N = 62) tokom približno do 12 meseci.

Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je udeo pacijenata bez pogoršanja aktivnosti bolesti. Pacijenti kod kojih je došlo do pogoršanja bolesti, tj. oni kojima je pri 2 uzastopne procene izmeren ili apsolutni ASDAS rezultat ≥ 2,1 ili povećanje ASDAS rezultata nakon prekida lečenja za ≥ 1,1 bod u odnosu na rezultat iz 10. meseca (završetak perioda otvorenog lečenja), ponovno su počeli da primaju lek Simponi jednom mesečno u fazi otvorenog ponovnog lečenja da bi se okarakterisao klinički odgovor.

Klinički odgovor nakon dvostruko slepog prekida lečenja
Među 188 pacijenata sa neaktivnom bolešću koji su primili najmanje jednu dozu u sklopu dvostruko slepog lečenja, značajno (p < 0,001) veći udeo pacijenata nije doživeo pogoršanje bolesti uz nastavak lečenja lekom Simponi, bilo u punom (84,1%) ili redukovanom (68,3%) režimu lečenja, u poređenju sa prekidom lečenja (33,9%) (Tabela 7).

Tabela 7
Analiza udela učesnika bez pogoršanja bolesti[a]
Potpuni skup podataka za analizu (2. period – dvostruko slepo)

			Razlika u odnosu na placebo (%)	
Lečenje	**n/N**	**%**	**Procena (95% CI)[b]**	**p-vrednost[b]**
GLM s.c. 1 x mesečno	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM s.c. svaka 2 meseca	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Placebo	21/62	33,9		

Potpuni skup podataka za analizu uključuje sve randomizovane učesnike koji su postigli status neaktivne bolesti u 1. periodu i primili najmanje jednu dozu u sklopu dvostruko slepog perioda ispitivanog lečenja.

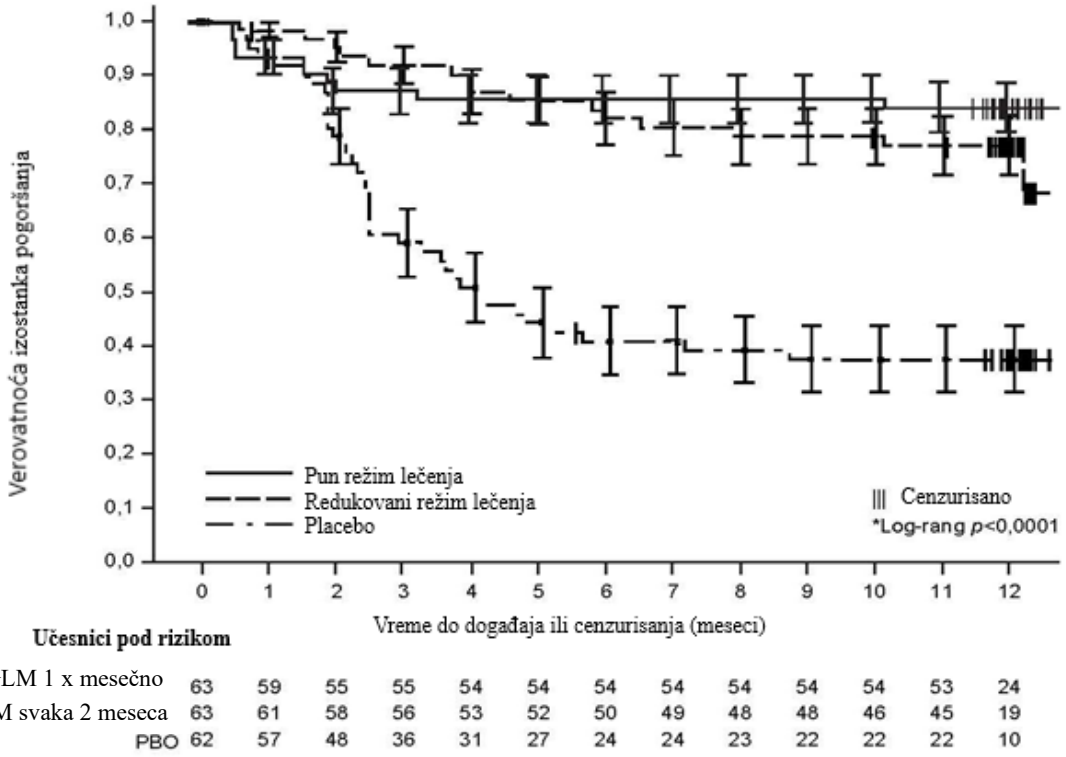
[a] Definisano kao apsolutni ASDAS rezultat ≥ 2,1 ili povećanje ASDAS rezultata nakon prekida lečenja za ≥ 1,1 bod u odnosu na rezultat iz 10. meseca (poseta br. 23) pri 2 uzastopne posete.

[b] Stopa greške tipa I u višestrukim poređenjima terapija (GLM s.c. 1 x mesečno naspram placeba i GLM s.c. jednom svaka 2 meseca naspram placeba) kontrolisana je primenom sekvencijalnog (eng. *step-down*) postupka testiranja. Dobijena je na osnovu stratifikovane *Miettinen*-ove i *Nurminen*-ove metode, pri čemu je faktor stratifikacije bio nivo CRP-a (> 6 mg/L ili ≤ 6 mg/L).

Za učesnike koji su učešće u 2. periodu prekinuli prevremeno i pre pogoršanja smatra se da su imali pogoršanje.
N = ukupan broj učesnika; n = broj učesnika bez pogoršanja; GLM = golimumab; s.c. = supkutano.

Razlika u vremenu do prvog pogoršanja bolesti između grupe koja je prekinula lečenje i svake od grupa koje su nastavile lečenje lekom Simponi prikazana je na Slici 1 (log-rang p < 0,0001 za svako poređenje). U grupi koja je primala placebo, pogoršanja su započela približno 2 meseca posle prestanka lečenja lekom Simponi, a većina pogoršanja se javila unutar 4 meseca od prekida lečenja (Slika 1).

Slika 1: *Kaplan-Meier*-ova analiza vremena do prvog pogoršanja bolesti



Učesnici pod rizikom

GLM 1 x mesečno	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM svaka 2 meseca	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	45	19
PBO	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	22	10

*Mera ishoda nije prilagođena za mnogostrukost. Stratifikovano prema nivou CRP a (> 6 mg/L ili ≤ 6 mg/L). Pogoršanje je definisano kao apsolutni ASDAS rezultat ≥ 2,1 ili povećanje ASDAS rezultata nakon prekida lečenja za ≥ 1,1 bod u odnosu na rezultat iz 10. meseca (poseta br. 23) pri 2 uzastopne posete. Učesnici kod kojih nije došlo do pogoršanja cenzurisani su u trenutku prekida lečenja ili u 13. mesecu dvostruko slepog lečenja u 2. periodu. Početak 2. perioda predstavlja 1. dan *Kaplan-Meier*-ove analize za potpuni skup podataka za analizu.

Klinički odgovor na ponovno lečenje zbog pogoršanja bolesti
Klinički odgovor je definisan kao poboljšanje BASDAI rezultata za ≥ 2 boda ili ≥ 50% u odnosu na srednju vrednost 2 uzastopna BASDAI rezultata koja se pripisuju pogoršanju bolesti. Od 53 učesnika koja su primala redukovan režim doziranja ili prekinula lečenje i imala potvrđeno pogoršanje bolesti, 51 (96,2%) je ostvarilo klinički odgovor na lek Simponi unutar prva 3 meseca od ponovnog uvođenja lečenja, iako je manji broj pacijenata (71,7%) uspeo da održi odgovor tokom sva 3 meseca.

Ulcerozni kolitis
Efikasnost leka Simponi ispitana je u dve randomizovane, dvostruko slepe, placebo kontrolisane kliničke studije kod odraslih pacijenata.

U ispitivanju uvodne terapije (*PURSUIT-Induction*) procenjivani su pacijenti sa umerenim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa (*Mayo* skor 6 do 12; endoskopski podskor ≥ 2) koji nisu na odgovarajući način odgovorili ili nisu podnosili konvencionalnu terapiju, ili su bili zavisni od kortikosteroida. U delu ispitivanja namenjenom potvrđivanju doze, 761 pacijent randomizovan je u grupu koja je u 0. nedelji primila lek Simponi u supkutanoj dozi od 400 mg, a zatim u 2. nedelji dozu od 200 mg, ili u grupu koja je u 0. nedelji primila lek Simponi u supkutanoj dozi od 200 mg, a zatim u 2. nedelji dozu od 100 mg ili u grupu koja je i u 0. i u 2. nedelji primila supkutanu dozu placeba. Bila je dozvoljena istovremena primena stabilnih doza oralnih aminosalicilata, kortikosteroida i/ili imunomodulatora. U tom ispitivanju je ocenjena efikasnost leka Simponi do 6. nedelje terapije.

Rezultati ispitivanja terapije održavanja (*PURSUIT-Maintenance*) zasnovani su na proceni 456 pacijenata koji su ostvarili klinički odgovor na prethodnu uvodnu terapiju lekom Simponi. Pacijenti su

randomizovani u grupu koja je svake 4 nedelje primala supkutanu dozu leka Simponi od 50 mg, 100 mg ili placebo. Bila je dozvoljena istovremena primena stabilnih doza peroralnih aminosalicilata i/ili imunomodulatora. Primena kortikosteroida morala se postupno smanjivati na početku ispitivanja terapije održavanja. U tom ispitivanju je ocenjena efikasnost leka Simponi do 54. nedelje terapije. Pacijenti koji su završili studiju održavanja tokom 54. nedelje su nastavili sa terapijom u produžetku studije, sa procenom efikasnosti tokom 216. nedelje. Procena efikasnosti u produžetku studije se zasnivala na promenama u upotrebi koritkosteroida, po globalnoj proceni lekara (engl. *Physician's Global Assessment* (PGA)) o aktivnosti bolesti i poboljšanju u kvalitetu života merenoj na osnovu Upitnika o inflamatornom oboljenju creva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ)).

Tabela 8
Ključni rezultati efikasnosti iz ispitivanja PURSUIT – Induction i PURSUIT – Maintenance

PURSUIT – Induction			
	Placebo N=251	**Simponi 200/100 mg** N=253	
% Pacijenata			
Pacijenti sa kliničkim odgovorom u 6. nedelji[a]	30%	51%**	
Pacijenti sa kliničkom remisijom u 6. nedelji[b]	6%	18%**	
Pacijenti sa zaceljenjem sluznice u 6. nedelji[c]	29%	42%*	
PURSUIT – Maintenance			
	Placebo[d] N=154	**Lek Simponi 50 mg** N=151	**Lek Simponi 100 mg** N=151
% Pacijenata			
Održavanje odgovora (Pacijenti sa kliničkim odgovorom do 54 nedelje)[e]	31%	47%*	50%**
Održana remisija (pacijenti sa kliničkom remisijom u 30. i 54. nedelji)[f]	16%	23%[g]	28%*

N = broj pacijenata
** $p \leq 0,001$
* $p \leq 0,01$
[a] Definisano kao smanjenje *Mayo* skora za ≥ 30% i ≥ 3 boda u odnosu na početnu vrednost, uz smanjenje podskora rektalnog krvarenja za ≥ 1 ili podskor rektalnog krvarenja 0 ili 1.
[b] Definisano kao *Mayo* skor ≤ 2 boda, pri čemu nijedan podskor nije > 1
[c] Definisano kao endoskopski podskor 0 ili 1 u sklopu *Mayo* skora.
[d] Samo uvodna terapija lekom Simponi.
[e] Kod pacijenata se aktivnost ulceroznog kolitisa ocenjivala svake 4 nedelje delimičnim *Mayo* skorom (gubitak odgovora potvrđen je endoskopijom). Dakle, pacijent sa održanim odgovorom imao je kontinuiran klinički odgovor pri svakoj proceni do 54. nedelje lečenja.
[f] Pacijent je morao da bude u remisiji i u 30. i u 54. nedelji (bez znakova gubitka odgovora u bilo kojem trenutku do 54. nedelje lečenja) kako bi postigao trajnu remisiju.
[g] Među pacijentima telesne mase manje od 80 kg, održiva klinička remisija primećena je u većem udelu kod pacijenata koji su primali terapiju održavanja u dozi od 50 mg nego kod pacijenata koji su primali placebo.

Veći broj pacijenata lečenih lekom Simponi pokazao je održivo zaceljenja sluznice (pacijenti sa zaceljenjem sluznice i u 30. i u 54. nedelji) u dozi od 50 mg (42%, nominalna p-vrednost < 0,05) i 100 mg (42%, p < 0,005) nego kod pacijenata koji su primali placebo (27%).

Među 54% pacijenata (247/456) koji su na početku ispitivanja *PURSUIT-Maintenance* istovremeno primali kortikosteroide, održiv klinički odgovor do 54. nedelje bez istovremene primene kortikosteroida u 54. nedelji zabeležen je u većem odnosu kod pacijenata koji su primali lek u dozi od 50 mg (38%, 30/78) i 100 mg (30%, 25/82) u odnosu na pacijente koji su primali placebo (21%, 18/87). Udeo pacijenata koji su prestali sa primenom kortikosteroida do 54. nedelje terapije bio je veći u grupama koje su primale lek u dozi od 50 mg (41%, 32/78) i 100 mg (33%, 27/82) u odnosu na grupu koja je primala placebo (22%, 19/87). Među pacijentima koji su uključeni u nastavak studije, udeo ispitanika koji su ostali na terapiji bez korišćenja kortikosteroida je uglavnom bio održan tokom 216 nedelja.

Pacijenti koji nisu postigli klinički odgovor u 6. nedelji u studiji *PURSUIT-Induction* su u studiji *PURSUIT-maintenance* primali Simponi u dozi od 100 mg svake 4 nedelje. U 14. nedelji ispitivanja, 28% pacijenata je dostigao odgovor definisan parcijalnim *Mayo* skorom (smanjenjem za ≥ 3 boda u odnosu na rezultat na početku uvodne terapije). Klinički ishodi zapaženi kod ovih pacijenata u 54. nedelji su bili slični kliničkim ishodima prijavljenim kod pacijenata koji su postigli klinički odgovor u 6. nedelji.

Lek Simponi je u 6. nedelji značajno poboljšao kvalitet života, mereno promenom u odnosu na početnu vrednost mere specifične za bolest, upitniku IBDQ (upitnik za zapaljenske bolesti creva). Među pacijentima koji su primali terapiju održavanja lekom Simponi poboljšanje kvaliteta života mereno upitnikom IBDQ održalo se do 54. nedelje.

Približno 63% pacijenata koji su primali lek Simponi na početku nastavka studije (56. nedelja) su ostali na terapiji do kraja studije (poslednja primena golimumaba je bila u 212. nedelji).

Imunogenost

U studijama faze III u reumatoidnom artritisu, psorijatičnom artritisu i ankilozirajućem spondilitisu do 52. nedelje, antitela na golimumab, od kojih su gotovo sva delovala neutrališuće *in vitro*, otkrivena su enzimskim imunotestom (engl. *enzyme immunoassay*, EIA) kod 5% pacijenata (105/2062) lečenih golimumabom. Slične stope dobijene su u svim reumatološkim indikacijama. Istovremeno lečenje metotreksatom rezultiralo je manjim udelom pacijenata sa antitelima na golimumab (oko 3% [41/1235]), u poređenju sa pacijentima koji uz golimumab nisu primali MTX (8% [64/827]).

Kod aksijalnog spondiloartritisa bez radiografskog dokaza, antitela na golimumab su detektovana EIA metodom kod 7% (14/193) pacijenata lečenih golimumabom do 52. nedelje.

U studijama faze II i III kod ulceroznog kolitisa do 54. nedelje, antitela na golimumab su identifikovana EIA metodom kod 3% (26/946) pacijenata na terapiji golimumabom. 68% (21/31) pacijenata pozitivnih na antitela su imali neutrališuća antitela *in vitro*. Istovremena primena imunomodulatora (azatioprin, 6-merkaptopurin i MTX) dovela je do manjeg procenta pacijenata sa antitelima na golimumab u poređenju sa rezultatom kod pacijenata koji su primali golimumab bez imunomodulatora (1% (4/308) naspram 3% (22/638)). Od pacijenata koji su učestvovali u nastavku studije i čiji su se uzorci mogli proceniti tokom 228. nedelje, antitela na golimumab su detektovana kod 4% (23/604) pacijenata na terapiji golimumabom. 82% (18/22) od pacijenata koji su imali pozitivna antitela imali su neutrališuća antitela *in vitro.*

Za otkrivanje antitela na golimumab u studiji sprovedenoj kod pacijenata sa pJIA koristila se EIA metoda otporna na lek. Zbog veće osetljivosti i poboljšane otpornosti na lek, očekivalo se da će se EIA metodom otpornom na lek utvrditi veća incidenca antitela na golimumab nego EIA metodom. U studiji faze III kod pacijenata sa pJIA, do 48. nedelje su EIA metodom otpornom na lek otkrivena

antitela na golimumab kod 40% (69/172) dece lečene golimumabom, od kojih je većina imala titar niži od 1:1000. Uticaj na koncentracije golimumaba u serumu primećen je pri titrima > 1:100, dok uticaj na efikasnost nije primećen do titara > 1:1000, iako je broj dece sa titrima > 1:1000 bio mali (N = 8). Među decom koja su bila pozitivna na antitela na golimumab, njih 39% (25/65) imalo je neutrališuća antitela. Budući da se uglavnom radilo o niskim titrima antitela, veća incidenca antitela otkrivena EIA metodom otpornom na lek nije imala vidljivog uticaja na koncentraciju leka, efikasnost i bezbednost pa stoga ne predstavlja nikakav novi bezbednosni signal.

Prisustvo antitela na golimumab može povećati rizik od reakcija na mestu injekcije (videti odeljak 4.4). Mali broj pacijenata sa pozitivnim nalazom antitela na golimumab ograničava mogućnost donošenja konačnih zaključaka o povezanosti nastanka antitela na golimumab i kliničke efikasnosti, odnosno mera bezbednosti.

Budući da su analize imunogenosti specifične za pojedini proizvod i pojedine testove, nije primereno upoređivati incidencu antitela sa incidencom pri upotrebi drugih lekova.

Pedijatrijska populacija

Poliartikularni juvenilini idiopatski artritis
Bezbednost i efikasnost leka Simponi procenjene su u randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebom kontrolisanoj studiji koja je uključivala fazu ukidanja aktivne terapije (engl. *withdrawal study*) (GO-KIDS), sprovedenoj kod 173 dece (uzrasta od 2 do 17 godina) sa aktivnim pJIA i najmanje 5 aktivnih zglobova koji nisu ostvarili odgovarajući odgovor na MTX. U studiju su bila uključena deca sa juvenilnim idiopatskim artritisom poliartikularnog toka (poliartritis pozitivan ili negativan na reumatoidni faktor, proširenі oligoartritis, juvenilni psorijatični artritis ili sistemski juvenilni idiopatski artritis bez trenutnih sistemskih simptoma). Srednja vrednost broja aktivnih zglobova na početku studije iznosila je 12, a srednja vrednost CRP-a 0,17 mg/dL.

Prvi deo studije sastojao se od 16-nedeljne otvorene faze u kojoj je 173 uključene dece primalo lek Simponi u dozi od 30 mg/m^2 (maksimalno 50 mg), primenjenoj supkutano svake 4 nedelje i MTX. 154 dece koja su postigla odgovor ACR Ped (ACR pediatric) 30 u 16. nedelji ušlo je u drugi deo studije, fazu randomizovanog ukidanja aktivne terapije, u kojoj se primenjivao lek Simponi u dozi od 30 mg/m^2 (maksimalno 50 mg) + MTX ili placebo + MTX svake 4 nedelje. Nakon pogoršanja bolesti deca su primala lek Simponi u dozi od 30 mg/m^2 (maksimalno 50 mg) + MTX. U 48. nedelji, deca su ušla u dugotrajan produžetak studije.

Deca uključena u ovu studiju postigla su odgovore ACR Ped 30, 50, 70 i 90 od 4. nedelje.

U 16. nedelji 87% dece je postiglo odgovor ACR Ped 30, njih 79% odgovor ACR Ped 50, 66% odgovor ACR Ped 70, a 36% odgovor ACR Ped 90. U 16. nedelji, 34% dece imalo je neaktivnu bolest, koja se definisala kao prisutnost svih sledećih elemenata: nijedan zglob zahvaćen aktivnim artritisom; bez povišene temperature, osipa, serozitisa, splenomegalije, hepatomegalije ili generalizovne limfadenopatije koja bi mogla da se pripiše juvenilnom idiopatskom artritisu; bez aktivnog uveitisa; normalna brzina sedimentacije eritrocita (engl. *erythrocyte sedimentation rate*, ESR) (< 20 mm/sat) ili normalna vrednost CRP-a (< 1,0 mg/dL); lekareva opšta ocena aktivnosti bolesti (≤ 5 mm na VAS); trajanje jutarnje ukočenosti < 15 minuta.

U 16. nedelji, sve komponente odgovora ACR Ped su pokazivale klinički značajno poboljšanje u odnosu na početnu vrednost (videti Tabelu 9).

Tabela 9
Poboljšanje komponenti odgovora ACR Ped od početka ispitivanja do 16. nedelje[a]

	Medijana procenta poboljšanja

	Lek Simponi 30 mg/m^2 n[b] = 173
Lekareva opšta ocena bolesti (VAS[c] 0-10 cm)	88%
Ukupno blagostanje prema opštoj oceni ispitanika/roditelja (VAS 0-10 cm)	67%
Broj aktivnih zglobova	92%
Broj zglobova sa ograničenom pokretljivošću	80%
Fizička funkcija prema CHAQ rezultatu[d]	50%
ESR (mm/h)[e]	33%

[a] početak ispitivanja = 0. nedelja
[b] "n" označava broj uključenih pacijenata
[c] VAS: vizuelna analogna skala
[d] CHAQ (*Child Health Assessment Questionaire*) = upitnik za ocenu zdravlja dece
[e] ESR (mm/h): brzina sedimentacije eritrocita (milimetara na sat)

Primarni parametar praćenja, udeo dece koja su postigla odgovor ACR Ped 30 u 16. nedelji i koja nisu doživela pogoršanje bolesti između 16. i 48. nedelje, nije postignut. Većina dece nije doživela naglo pogoršanje bolesti između 16. i 48. nedelje (59% u grupi koja je primala lek Simponi i MTX i 53% u grupi koja je primala placebo i MTX; p = 0,41).

Prethodno definisane analize primarnog parametra praćenja podgrupe prema početnim vrednostima CRP-a (≥ 1 mg/dL naspram < 1 mg/dL) pokazale su više stope pogoršanja bolesti u grupi ispitanika koja je primala placebo i MTX nego u grupi koja je primala lek Simponi i MTX među ispitanicima sa početnim vrednostima CRP-a ≥ 1 mg/dL (87% naspram 40%, p=0,0068).

U 48. nedelji, 53% dece u grupi koja je primala lek Simponi i MTX i 55% dece u grupi koja je primala placebo i MTX ostvarilo je odgovor ACR Ped 30, dok je 40% dece koja su primala Simponi i MTX i 28% dece koja su primala placebo + MTX postiglo neaktivnu bolest.

Pedijatrijska populacija

Evropska Agencija za lekove je odložila zahtev da se dostave rezultati studija sa lekom Simponi u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije sa ulceroznim kolitisom (videti odeljak 4.2 za dodatne informacije o pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Nakon jednokratne supkutane primene golimumaba kod zdravih dobrovoljaca ili pacijenata sa reumatoidnim artritisom, medijana vremena postizanja maksimalne serumske koncentracije (T_{max}) iznosila je 2 do 6 dana. Jednom supkutanom injekcijom 50 mg golimumaba zdravim dobrovoljcima postignuta je prosečna maksimalna serumska koncentracija (C_{max}) od 3,1 ± 1,4 mikrograma/mL (± standardna devijacija).

Nakon jednokratne supkutane injekcije 100 mg golimumaba, resorpcija golimumaba bila je slična nakon primene u nadlakticu, abdomen i bedro, a prosečna apsolutna bioraspoloživost iznosila je 51%. Budući da golimumab nakon supkutane primene pokazuje farmakokinetiku otprilike proporcionalnu dozi, očekuje se da je slična apsolutna bioraspoloživost doze od 50 mg ili 200 mg.

Distribucija
Nakon jednokratne intravenske primene, srednji volumen distribucije iznosio je 115 ± 19 mL/kg.

Eliminacija

Procenjuje se da je sistemski klirens golimumaba 6,9 ± 2,0 mL/dan/kg. Terminalno poluvreme eliminacije procenjuje se na oko 12 ± 3 dana kod zdravih dobrovoljaca, a slične vrednosti zabeležene su kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom, ankilozirajućim spondilitisom ili ulceroznim kolitisom.

Kad je golimumab primenjen supkutano u dozi od 50 mg kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom i ankilozirajućim spondilitisom svake 4 nedelje, njegove serumske koncentracije su dostigle stanje dinamičke ravnoteže do 12. nedelje. Uz istovremenu primenu metotreksata, lečenje golimumabom primenjenim supkutano u dozi od 50 mg svake 4 nedelje dovelo je do prosečne (± standardna devijacija) koncentracije pred narednu dozu leka u stanju dinamičke ravnoteže od približno 0,6 ± 0,4 mikrograma/mL kod pacijenata sa aktivnim reumatoidnim artritisom uprkos terapiji metotreksatom, približno 0,5 ± 0,4 mikrograma/mL kod pacijenata sa aktivnim psorijatičnim artritisom i približno 0,8 ± 0,4 mikrograma/mL kod pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom. Prosečne koncentracije golimumaba pred narednu dozu u serumu u stanju dinamičke ravnoteže kod pacijenta sa aksijalnim spondilitisom bez radiografskog dokaza bile su slične onima kod pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom nakon supkutane primene 50 mg golimumaba svake 4 nedelje.

Pacijenti sa reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom i ankilozirajućim spondilitisom koji istovremeno nisu primali MTX imali su oko 30% niže koncentracije golimumaba pred narednu dozu u stanju dinamičke ravnoteže od onih koji su uz golimumab primali i MTX. Kod ograničenog broja pacijenata obolelih od reumatoidnog artritisa lečenih golimumabom koji je primenjen supkutano tokom perioda od 6 meseci, istovremena primena sa MTX smanjila je prividni klirens golimumaba za oko 36%. Međutim, populaciona farmakokinetička analiza ukazuje i da istovremena primena NSAIL, oralnih kortikosteroida ili sulfasalazina nije uticala na prividni klirens golimumaba.

Nakon uvodnih doza od 200 mg i 100 mg golimumaba u 0. i 2. nedelji, i doza održavanja od 50 mg ili 100 mg golimumaba supkutano svake 4 nedelje nakon toga, kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom serumske koncentracije golimumaba su dostigle stanje ravnoteže približno 14 nedelja nakon početka terapije. Terapija golimumabom u supkutanoj dozi od 50 mg odnosno 100 mg svake 4 nedelje u toku terapije održavanja dovela je do srednjih vrednosti serumskih koncentracija pred narednu dozu u stanju dinamičke ravnoteže od približno 0,9 ± 0,5 mikrograma/mL, odnosno 1,8 ± 1,1 mikrograma/mL.

Kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom na terapiji golimumabom u supkutanoj dozi od 50 mg odnosno 100 mg svake 4 nedelje i istovremenom primenom imunomodulatora nije imala značajan efekat na najniže nivoe golimumaba pred narednu dozu u stanju dinamičke ravnoteže.

Pacijenti kod kojih su se razvila antitela na golimumab uopšteno su imali niske serumske koncentracije golimumaba pred narednu dozu u stanju dinamičke ravnoteže (videti odeljak 5.1).

Linearnost
Nakon pojedinačne intravenske doze kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom golimumab pokazuje farmakokinetiku otprilike proporcionalnu dozi u rasponu doza od 0,1 do 10,0 mg/kg. Nakon pojedinačne supkutane doze kod zdravih ispitanika takođe je primećena dozno zavisna farmakokinetika u rasponu doza od 50 mg do 400 mg.

Uticaj telesne mase na farmakokinetiku
Uočen je trend povećanja prividnog klirensa golimumaba sa povećanjem telesne mase (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija
Farmakokinetika golimumaba se utvrđivala kod 173 dece sa pJIA uzrasta od 2 do 17 godina. U ispitivanju pJIA, deca koja su primala golimumab supkutano u dozi od 30 mg/m^2 (maksimalno 50

mg) svake 4 nedelje medijana vrednosti koncentracija golimumaba pred narednu dozu u stanju ravnoteže bila je slična u svim uzrasnim grupama, a takođe je bila slična ili nešto viša od one primećene kod odraslih pacijenata sa RA koji su primali 50 mg golimumaba svake 4 nedelje.

Populaciono farmakokinetičko/farmakodinamsko modelovanje i simulacija kod dece sa pJIA potvrdili su povezanost između izloženosti golimumabu u serumu i kliničke efikasnosti i podupiru nalaz da se režimom doziranja golimumaba u dozi od 50 mg svake 4 nedelje kod dece sa pJIA i telesnom masom od najmanje 40 kg postižu nivoi izloženosti slični onima koji su se pokazali efikasni kod odraslih.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni iz konvencionalnih istraživanja farmakološke bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza i reproduktivne i razvojne toksičnosti ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

Nisu sprovedena istraživanja mutagenosti, istraživanja plodnosti na životinjama, niti dugoročna istraživanja karcinogenog potencijala golimumaba.

U istraživanju plodnosti i opšte reproduktivne funkcije na miševima, pri upotrebi analognog antitela koje selektivno inhibira funkcionalnu aktivnost mišijeg TNF-α, smanjio se broj skotnih ženki miševa. Nije poznato da li je uzrok tog nalaza uticaj na mužjake ili/i ženke. U istraživanju razvojne toksičnosti na miševima nakon primene istog analognog antitela, kao ni kod makaki majmunima nakon primene golimumaba, nije bilo znakova toksičnosti za ženku, embriotoksičnosti niti teratogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sorbitol (E420);
histidin;
histidin-hidrohlorid, monohidrat;
polisorbat 80;
voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

U nedostatku studija kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

24 meseca.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2°C - 8°C).
Ne zamrzavati.
Čuvati napunjeni injekcioni špric u spoljašnjem pakovanju (složiva kartonska kutija) radi zaštite od svetlosti. Lek se može čuvati na temperaturi do 25°C, tokom pojedinačnog perioda od maksimalno 30 dana, pri čemu ne sme da se prekorači datum isteka roka upotrebe leka. Zabeležiti novi datum isteka roka upotrebe leka na kartonskoj kutiji (do 30 dana od datuma vađenja iz frižidera).

Nakon što je lek čuvan na sobnoj temperaturi ne sme se više vraćati u frižider. Lek se mora odbaciti ukoliko se ne iskoristi u roku od 30 dana od datuma vađenja iz frižidera.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Simponi, 50 mg/0,5 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
Unutrašnje pakovanje je napunjen injekcioni špric (staklo tipa 1) sa pričvršćenom iglom (od nerđajućeg čelika) i poklopcem za iglu (od gume koja sadrži lateks), u kojem se nalazi 0,5 mL rastora.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan napunjeni injekcioni špric i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Lek Simponi se nalazi na tržištu u napunjenom injekcionom špricu za jednokratnu upotrebu. U svakom pakovanju nalazi se uputstvo za upotrebu u kome je detaljno opisana upotreba šprica. Nakon što se napunjeni injekcioni špric izvadi iz frižidera, treba sačekati 30 minuta pre primene leka Simponi da lek dostigne sobnu temperaturu. Špric se ne sme mućkati.

Rastvor je bistar do blago opalescentan, bezbojan do svetložut i može sadržati nekoliko malih prozirnih ili belih čestica proteina. Ovaj izgled nije neuobičajen kod rastvora koji sadrže proteine. Simponi se ne sme primeniti ako je rastvor promenio boju, ako je zamućen ili sadrži vidljive čestice.

U uputstvu za pacijenta navedena su detaljna uputstva za pripremu i primenu leka Simponi u napunjenom špricu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD,
Omladinskih brigada 88B, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01001-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 07.12.2011.
Datum poslednje obnove dozvole: 07.02.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2026.