

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Simponi 45 mg/0,45 ml injekčný roztok v naplnenom pere

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé naplnené pero obsahuje 45 mg golimumabu\* v 0,45 ml. 1 ml roztoku obsahuje 100 mg golimumambu.

Každé naplnené pero môže dodať 0,1 ml až 0,45 ml (čo zodpovedá 10 mg až 45 mg golimumabu) v čiastkach po 0,05 ml.

\* Ľudská monoklonálna protilátka IgG1κ získaná z bunkovej línie hybridómu myši technológiou rekombinantnej DNA.

### Pomocná látka so známym účinkom

Každé naplnené pero obsahuje 18,45 mg sorbitolu (E420) v 45 mg dávke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok naplnený v injekčnom pere (injekcia), VarioJect

Roztok je číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až svetložltý.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Juvenilná idiopatická artritída

#### *Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)*

Simponi je v kombinácii s metotrexátom (MTX) indikovaný na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy deťom vo veku 2 roky a starším, ktoré mali nedostatočnú odpoveď na predchádzajúcu liečbu MTX.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu majú začať a dohliadať na ňu kvalifikovaní lekári skúsení v diagnostike a liečbe ochorení, na ktoré je liek Simponi indikovaný. Pacienti, ktorí sa liečia Simponi, majú dostať kartu s pripomienkami pre pacienta, ktorá je súčasťou balenia.

#### Dávkovanie

45 mg/0,45 ml naplnené pero je určené pediatrickým pacientom. Každé naplnené pero je určené na jednorazové použitie jednotlivému pacientovi a hneď po použití sa má zlikvidovať.

#### Pediatrická populácia

#### Juvenilná idiopatická artritída

#### *Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída u detí s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg*

Odporúčaná dávka Simponi pre deti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou je 30 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela až do maximálnej jednorazovej

dávky 40 mg podanej raz za mesiac, v rovnaký deň v mesiaci. Predpísaný objem injekcie je potrebné zvoliť na základe telesnej výšky a hmotnosti pacienta ako je uvedené v tabuľke 1.

**Tabuľka 1: Dávka Simponi v mililitroch (ml) na základe telesnej výšky a hmotnosti pacientov s pJIA**

		Celková telesná hmotnosť (kg)						
		10 – 12	13 – 17	18 – 22	23 – 27	28 – 32	33 – 37	38 – 39
		Dávka (ml)						
Telesná výška (cm)	70 až < 75	0,15	0,15	0,2				
	75 až < 85	0,15	0,15	0,2	0,2			
	85 až < 95	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	
	95 až < 105	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3
	105 až < 115	0,15	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,3
	115 až < 125	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,35
	125 až < 135		0,2	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	135 až < 145		0,25	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	145 až < 155			0,25	0,3	0,35	0,35	0,4
	155 až < 165			0,3	0,3	0,35	0,35	0,4
	165 až < 175				0,35	0,35	0,4	0,4
175 až < 180					0,35	0,4	0,4	

*Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída u detí s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg*

Pre deti s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg je k dispozícii 50 mg naplnené pero alebo naplnená injekčná striekačka. Dávkovanie 50 mg dávkovacieho režimu pozri v časti 4.2 SPC Simponi 50 mg naplneného pera alebo naplnenej injekčnej striekačky.

Dostupné údaje naznačujú, že sa klinická odpoveď dosiahne zvyčajne v priebehu 12. až 14. týždňa liečby (po 3 – 4 dávkach). U detí, u ktorých sa počas tohto obdobia nepotvrdil liečebný prínos, sa má zvážiť pokračovanie v liečbe.

Simponi nie je určený na použitie u pacientov mladších ako 2 roky pri indikácii pJIA.

#### Vynechanie dávky

V prípade, že si pacient zabudne podať Simponi v plánovanom termíne, vynechaná dávka sa má podať hneď, ako si pacient spomenie. Pacienti majú byť poučení o tom, aby si nepodali dvojnásobnú dávku ako náhradu za vynechanú dávku.

Ďalšia dávka sa má podať podľa nasledujúcich pokynov:

- ak sa podanie oneskorí o menej ako 2 týždne, pacient si má podať vynechanú dávku a pokračovať podľa pôvodnej schémy.
- ak sa podanie oneskorí o viac ako 2 týždne, pacient si má podať vynechanú dávku a má sa stanoviť nová schéma, počínajúc dňom podania tejto injekcie.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Porucha funkcie obličiek a pečene*

Simponi sa neskúmal v týchto skupinách pacientov. Odporúčanú dávku nie je možné stanoviť.

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť golimumabu u pacientov s pJIA mladších ako 2 roky neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Simponi je na subkutánne použitie. Po dôkladnom oboznámení sa s technikou subkutánnej aplikácie si ho môžu pacienti podať sami, ak to ich lekár uzná za vhodné, s následným lekársym dohľadom podľa potreby. Pacienti majú byť poučení o podaní celej predpísanej dávky Simponi podľa podrobných inštrukcií o použití, ktoré sú súčasťou balenia.

Návod na použitie, pozri časť 6.6.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívna tuberkulóza (TBC) alebo iné závažné infekcie ako je sepsa a oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

Stredne závažné alebo závažné zlyhávanie srdca (NYHA trieda III/IV) (pozri časť 4.4).

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

#### Infekcie

Pacienti musia byť pred liečbou, počas liečby a po liečbe golimumabom dôkladne sledovaní, či sa u nich neobjaví infekcia vrátane tuberkulózy. Pretože eliminácia golimumabu môže trvať až 5 mesiacov, sledovanie má pokračovať počas celého obdobia. Ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia alebo sepsa, ďalšia liečba golimumabom sa nesmie podať (pozri časť 4.3).

Golimumab sa nemá podávať pacientom s klinicky závažnou aktívnou infekciou. Opatrnosť je potrebná, keď sa zvažuje použitie golimumabu u pacientov s chronickou infekciou alebo s anamnézou opakovaných infekcií. Pacientov treba poučiť a podľa možnosti sa majú vyhýbať potenciálnym rizikovým faktorom infekcií.

Pacienti užívajúci TNF-blokátory sú náchylnejší na závažné infekcie.

U pacientov, ktorým bol podaný golimumab, sa hlásili bakteriálne infekcie (vrátane sepsy a pneumónie), mykobakteriálne infekcie (vrátane TBC), invazívne mykotické a oportúnne infekcie, vrátane smrteľných prípadov. Niektoré z týchto závažných infekcií sa vyskytli u pacientov so súbežnou imunosupresívnou liečbou, ktorá ich, okrem vlastného ochorenia, môže urobiť náchylnejšími na vznik infekcií. Pacienti, u ktorých sa vyvinula nová infekcia počas liečby golimumabom, sa majú starostlivo monitorovať a majú podstúpiť kompletné diagnostické vyšetrenie. Podávanie golimumabu sa má prerušiť, ak sa u pacienta vyvinie nová ťažká infekcia alebo sepsa a má sa začať vhodná antimikrobiálna alebo antimykotická liečba, pokiaľ nie je infekcia pod kontrolou.

U pacientov, ktorí žili alebo cestovali do oblastí, kde sú endemické invazívne mykotické infekcie, ako je histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza, sa majú pred začatím liečby golimumabom starostlivo zväziť prínosy a riziká liečby golimumabom. U rizikových pacientov liečených golimumabom, u ktorých sa vyvinie závažné systémové ochorenie, sa má zväziť podozrenie na invazívnu mykotickú infekciu. Ak je to možné, diagnostika a podanie empirickej antimykotickej liečby sa má u týchto pacientov vykonať po konzultácii s lekárom so skúsenosťami v starostlivosti o pacientov s invazívnymi mykotickými infekciami.

#### Tuberkulóza

U pacientov dostávajúcich golimumab sa hlásili prípady tuberkulózy. Je potrebné zdôrazniť, že vo väčšine týchto hlásení bola tuberkulóza extrapulmonálna, prebiehajúca buď ako lokálne alebo diseminované ochorenie.

Pred začatím liečby golimumabom sa musia všetci pacienti vyhodnotiť na aktívnu i neaktívnu („latentnú“) tuberkulózu. Toto vyhodnotenie má zahŕňať detailnú anamnézu s osobnou anamnézou tuberkulózy alebo možného predchádzajúceho kontaktu s tuberkulózu a predchádzajúcu a/alebo súčasnú imunosupresívnu liečbu. U všetkých pacientov sa majú urobiť vhodné skríningové vyšetrenia, t.j. tuberkulínový kožný test alebo krvné vyšetrenie a RTG hrudníka (možno aplikovať miestne

odporúčania). Odporúča sa, aby sa vykonanie týchto vyšetrení zaznamenalo do karty s pripomienkami pre pacienta. Upozorňujeme predpisujúcich lekárov na riziko falošne negatívnych výsledkov tuberkulínových kožných testov, najmä u pacientov, ktorí sú ťažko chorí alebo imunokompromitovaní.

Ak sa diagnostikuje aktívna tuberkulóza, liečba golimumabom sa nesmie začať (pozri časť 4.3).

Ak je podozrenie na latentnú tuberkulózu, treba to konzultovať s lekárom s odbornosťou v liečbe tuberkulózy. Vo všetkých situáciách popísaných nižšie sa má veľmi starostlivo zvážiť vyváženie pomeru prínosu/rizika liečby golimumabom.

Ak sa diagnostikuje neaktívna („latentná“) tuberkulóza, musí sa predtým, ako sa iniciuje liečba golimumabom, začať antituberkulóznou liečba latentnej tuberkulózy, a to v súlade s miestnymi odporúčaniami.

U pacientov, ktorí majú niekoľko rizikových faktorov alebo významné rizikové faktory pre vznik tuberkulózy a majú negatívny test na latentnú tuberkulózu, sa musí pred nasadením golimumabu zvážiť antituberkulóznou liečba. Použitie antituberkulóznej liečby sa má tiež zvážiť pred nasadením golimumabu u pacientov s latentnou alebo aktívnou tuberkulózou v anamnéze, u ktorých nie je možné potvrdiť adekvátny priebeh liečby.

U pacientov liečených golimumabom počas a po liečbe latentnej tuberkulózy sa vyskytli prípady aktívnej tuberkulózy. Pacienti liečení golimumabom sa majú starostlivo sledovať na prejavy a príznaky aktívnej tuberkulózy, vrátane pacientov s negatívnym testom na latentnú tuberkulózu, pacientov, ktorí sú na latentnú tuberkulózu liečení, alebo pacientov, ktorí boli predtým liečení na tuberkulózu.

Všetci pacienti majú byť informovaní o tom, že musia vyhľadať lekársku pomoc, ak sa u nich počas liečby alebo po liečbe golimumabom objavia prejavy/príznaky, ktoré poukazujú na tuberkulózu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, zvýšená teplota).

#### Reaktivácia vírusovej hepatitídy B

U pacientov liečených TNF-antagonistom vrátane golimumabu, ktorí sú chronickými nositeľmi tohto vírusu (t. j. pozitívny povrchový antigén), sa objavila reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady mali fatálne následky.

Pred začatím liečby golimumabom majú byť pacienti vyšetrení na infekciu HBV. Pacientom s pozitívnym výsledkom vyšetrenia na infekciu HBV sa odporúča konzultácia s lekárom s odbornosťou na liečbu hepatitídy B.

Nositelia HBV, u ktorých je potrebná liečba golimumabom, sa majú starostlivo sledovať na prejavy a príznaky aktívnej HBV infekcie počas celej liečby a niekoľko mesiacov po ukončení liečby. Nie sú dostupné dostatočné údaje o liečbe pacientov, ktorí sú nositeľmi HBV a dostávajú antivírusovú liečbu v kombinácii s liečbou TNF-antagonistom, aby sa zabránilo reaktivácii HBV. U pacientov, u ktorých došlo k reaktivácii HBV, je potrebné liečbu golimumabom ukončiť a má sa začať účinná antivírusová liečba s príslušnou podpornou liečbou.

#### Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

Potenciálna úloha liečby blokujúcej TNF v rozvoji malignít nie je známa. Podľa súčasných vedomostí nemožno u pacientov liečených TNF-antagonistom vylúčiť riziko vzniku lymfómov, leukémie alebo iných malignít. Keď sa zvažuje liečba blokujúca TNF u pacientov s malignitou v anamnéze alebo pri zvažovaní pokračovania liečby u pacientov, u ktorých sa vyvinula malignita, je potrebná opatrnosť.

#### *Malignity u detí a dospelých*

Malignity, niektoré fatálne, sa hlásili u detí, dospelých a mladých dospelých (do veku 22 rokov) liečených liečivami blokujúcimi TNF (začatie liečby vo veku  $\leq 18$  rokov) v období po uvedení lieku na trh. Približne polovica týchto prípadov boli lymfómy. Ďalšie prípady predstavovali rôzne druhy

iných malignít a zahŕňali zriedkavé malignity zvyčajne súvisiace s imunosupresiou. Riziko rozvoja malignít u detí a dospievajúcich liečených TNF-blokátormi nie je možné vylúčiť.

#### *Lymfóm a leukémia*

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní všetkých liečiv blokujúcich TNF vrátane golimumabu, sa pozorovalo viac prípadov lymfómu u pacientov, ktorí dostávali anti-TNF liečbu, v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine. V priebehu fázy IIb a fázy III klinických skúšaní Simponi pri reumatoidnej artritíde (RA), psoriatickej artritíde (PsA) a ankylozujúcej spondylitíde (AS), bola incidencia lymfómu u pacientov liečených golimumabom vyššia, ako sa očakáva v bežnej populácii. U pacientov liečených golimumabom sa hlásili prípady leukémie. U pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhotrvajúcim, vysoko aktívnym zápalovým ochorením je zvýšené základné riziko vzniku lymfómov a leukémie, čo komplikuje odhad rizika.

U pacientov liečených inými liečivami blokujúcimi TNF sa po ich uvedení na trh hlásili zriedkavé prípady hepatosplenického lymfómu T-buniek (HSTCL) (pozri časť 4.8). Tento zriedkavý typ lymfómu T-buniek má veľmi agresívny priebeh ochorenia a je zvyčajne smrteľný. Väčšina prípadov sa objavila u dospievajúcich a mladých dospelých mužov, z ktorých takmer všetci užívali súbežnú liečbu azatioprinom (AZA) alebo 6-merkaptopurínom (6-MP) na zápalové ochorenie čreva. Možné riziko pri kombinácii AZA alebo 6-MP a golimumabu sa má starostlivo zvážiť. Riziko vzniku hepatosplenického lymfómu T-buniek u pacientov liečených blokátormi TNF nie je možné vylúčiť.

#### *Malignity iné ako lymfóm*

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní Simponi fázy IIb a fázy III s RA, PsA, AS a ulceróznou kolitídou (UC), bola incidencia nelymfómových malignít (okrem nemelanómového karcinómu kože) podobná po golimumabe a v kontrolných skupinách.

#### *Dysplázia/karcinóm hrubého čreva*

Nie je známe, či má liečba golimumabom vplyv na riziko vzniku dysplázie alebo rakoviny hrubého čreva. Všetci pacienti s ulceróznou kolitídou, u ktorých je zvýšené riziko dysplázie alebo rakoviny hrubého čreva (napríklad pacienti s dlhodobou pretrvávajúcou ulceróznou kolitídou alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou) alebo s dyspláziou alebo karcinómom hrubého čreva v anamnéze, majú byť pred liečbou a počas celého priebehu ich ochorenia v pravidelných intervaloch vyšetrení na prítomnosť dysplázie. Toto vyšetrenie má zahŕňať kolonoskopiu a biopsie podľa miestnych odporúčaní. U pacientov s novo diagnostikovanou dyspláziou, ktorí sa liečia golimumabom, sa musia pozorne prehodnotiť riziká a prínosy pre konkrétneho pacienta a má sa zvážiť, či sa má v liečbe pokračovať.

V prieskumnom klinickom skúšaní, ktoré hodnotilo používanie golimumabu u pacientov so závažnou perzistujúcou astmou, bolo hlásených viac malignít u pacientov liečených golimumabom v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine (pozri časť 4.8). Význam tohto nálezu nie je známy.

V prieskumnom klinickom skúšaní, ktoré hodnotilo používanie iného anti-TNF liečiva infliximabu, u pacientov s mierne závažnou až závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP), sa hlásilo viac malignít u pacientov liečených infliximabom, prevažne v pľúcach alebo na hlave a krku, v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine. Všetci pacienti mali v anamnéze intenzívne fajčenie. Z tohto dôvodu je potrebná opatrnosť pri používaní akéhokoľvek TNF-antagonistu u pacientov s CHOCHP, tak ako aj u pacientov so zvýšeným rizikom vývoja malignity z dôvodu intenzívneho fajčenia.

#### *Rakovina kože*

U pacientov liečených blokátormi TNF vrátane golimumabu sa hlásil výskyt melanómu a karcinómu z Merkelových buniek (pozri časť 4.8). Odporúča sa vykonávať pravidelné vyšetrenie kože, najmä u pacientov s rizikovými faktormi pre vznik rakoviny kože.

#### Kongestívne zlyhávanie srdca (congestive heart failure, CHF)

Pri TNF-blokátoroch vrátane golimumabu boli hlásené prípady zhoršenia kongestívneho zlyhávania srdca (CHF) a nový vznik CHF. Niektoré prípady mali fatálne následky. V klinickom skúšaní s iným

TNF-antagonistom sa pozorovalo zhoršenie kongestívneho zlyhávania srdca a zvýšenie mortality z dôvodu CHF. Golimumab sa u pacientov s CHF neskúmal. Golimumab sa má použiť s opatnosťou u pacientov s miernym zlyháváním srdca (NYHA trieda I/II). Pacienti, u ktorých sa rozvinú nové alebo sa zhoršia príznaky zlyhávania srdca, sa majú dôkladne sledovať a podávanie golimumabu sa musí ukončiť (pozri časť 4.3).

#### Neurologické udalosti

Použitie liečiv blokujúcich TNF vrátane golimumabu bolo spojené s prípadmi nového vzniku alebo exacerbácie klinických príznakov a/alebo rádiografickým dôkazom demyelinizačných porúch centrálného nervového systému vrátane roztrúsenej sklerózy a periférnych demyelinizačných porúch. U pacientov s existujúcimi alebo nedávno diagnostikovanými demyelinizačnými poruchami sa majú pred začatím liečby golimumabom starostlivo zvážiť prínosy a riziká anti-TNF liečby. Ak sa tieto poruchy vyvinú, má sa zvážiť ukončenie liečby golimumabom (pozri časť 4.8).

#### Chirurgický výkon

Skúsenosti s bezpečnosťou liečby golimumabom u pacientov, ktorí sa podrobili chirurgickému výkonu vrátane artroplastiky, sú obmedzené. Ak sa plánuje chirurgický výkon, má sa zohľadniť dlhý biologický polčas. Pacient, ktorý počas liečby golimumabom potrebuje chirurgický výkon, sa má pozorne sledovať z dôvodu infekcií a majú sa vykonať náležité opatrenia.

#### Imunosupresia

Existuje možnosť, že liečivá blokujúce TNF vrátane golimumabu ovplyvňujú obranyschopnosť organizmu voči infekciám a malignitám, keďže TNF sprostredkúva zápalový proces a moduluje bunkové imunitné odpovede.

#### Autoimunitné procesy

Relatívny deficit TNF- $\alpha$  spôsobený anti-TNF liečbou môže viesť k rozvoju autoimunitného procesu. Ak sa u pacienta po liečbe golimumabom vyvinú príznaky pripomínajúce lupusu podobný syndróm a ak má pacient pozitívne protilátky proti dvojvláknovej DNA, liečba golimumabom sa má ukončiť (pozri časť 4.8).

#### Hematologické reakcie

U pacientov dostávajúcich TNF-blokátory vrátane golimumabu boli hlásené pancytopenia, leukopénia, neutropénia, agranulocytóza, aplastická anémia a trombocytopenia. Všetkým pacientom sa má odporučiť okamžite vyhľadať lekársku starostlivosť, ak sa rozvinú prejavy a príznaky naznačujúce dyskrázie krvi (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými závažnými hematologickými abnormalitami sa má zvážiť ukončenie liečby golimumabom.

#### Súbežné podávanie TNF-antagonistov a anakinry

V klinických štúdiách so súbežným používaním anakinry a iného liečiva blokujúceho TNF, etanerceptu, sa pozorovali závažné infekcie a neutropénia, bez prídavného klinického prínosu. Kvôli charakteru nežiaducich udalostí, pozorovaných pri tejto kombinovanej liečbe, podobné toxicity môžu tiež vyústiť z kombinácie s anakinrou a inými liečivami blokujúcimi TNF. Kombinácia golimumabu a anakinry sa neodporúča.

#### Súbežné podávanie TNF-antagonistov a abataceptu

V klinických štúdiách sa súbežné podávanie TNF-antagonistov a abataceptu spájalo so zvýšeným rizikom infekcií, vrátane závažných infekcií, v porovnaní s TNF-antagonistami samotnými, bez zvýšeného klinického prínosu. Kombinácia golimumabu a abataceptu sa neodporúča.

#### Súbežné podávanie s inými biologickými liečivami

Existujú nedostatočné informácie týkajúce sa súbežného používania golimumabu s inými biologickými liečivami používanými na liečbu rovnakých ochorení ako golimumab. Súbežné používanie golimumabu s týmito biologickými liečivami sa neodporúča vzhľadom na možnosť zvýšeného rizika vzniku infekcie a iných potenciálnych farmakologických interakcií.

### Zámena jednotlivých biologických ochorení modifikujúcich antireumatik (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)

Pri prechode z jedného biologického liečiva na iné sa má postupovať s opatnosťou a pacienti majú byť naďalej monitorovaní, pretože prekryvanie biologického účinku môže ďalej zvyšovať riziko vzniku nežiaducich udalostí vrátane infekcie.

### Očkovania/infekčné látky na terapeutické účely

Pacienti liečení golimumabom môžu byť súčasne očkovaní, s výnimkou živých vakcín (pozri časti 4.5 a 4.6). U pacientov, ktorí dostávajú anti-TNF liečbu, sú dostupné obmedzené údaje týkajúce sa odpovede na očkovanie živými vakcínami alebo sekundárneho prenosu infekcie živými vakcínami. Použitie živých vakcín môže viesť k vzniku klinických infekcií vrátane diseminovaných infekcií.

Iné použitia infekčných látok na terapeutické účely, ako sú napr. živé atenuované baktérie (napr. BCG na instiláciu do močového mechúra na liečbu rakoviny) môžu viesť ku vzniku klinických infekcií vrátane diseminovaných infekcií. Odporúča sa, aby sa infekčné látky na terapeutické účely nepodávali súbežne s golimumabom.

### Alergické reakcie

Po uvedení lieku na trh boli po podaní golimumabu hlásené závažné systémové hypersenzitívne reakcie (vrátane anafylaktickej reakcie). Niektoré z týchto reakcií sa vyskytli po prvom podaní golimumabu. Ak sa objaví anafylaktická reakcia alebo iné závažné alergické reakcie, podávanie golimumabu sa má okamžite ukončiť a má sa iniciovať príslušná liečba.

### *Precitlivosť na latex*

Ochranný kryt ihly na naplnenom pere je vyrobený zo suchého prírodného kaučuku, ktorý obsahuje latex a môže vyvolať alergické reakcie u osôb precitlivých na latex.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Staršie osoby (≥ 65 rokov)*

Vo fáze III štúdií s RA, PsA, AS a UC nebol pozorovaný výrazný rozdiel v nežiaducich udalostiach (adverse event, AE), v závažných nežiaducich udalostiach (serious adverse events, SAE) a v závažných infekciách u pacientov vo veku 65 rokov alebo starších, ktorí dostávali golimumab v porovnaní s mladšími pacientmi. Je však potrebná opatnosť pri liečbe starších osôb a zvláštna pozornosť sa musí venovať vzhľadom k výskytu infekcií. V štúdií axiálnej spondyloartritídy bez rádiografického dôkazu (nr-axiálna SpA) neboli žiadni pacienti vo veku 45 rokov a starší.

#### *Porucha funkcie obličiek a pečene*

Špecifické štúdie s golimumabom u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa nevykonali. Golimumab sa má používať s opatnosťou u osôb s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

#### *Deti a dospelí*

##### Očkovania

Odporúča sa, aby detskí a dospelí pacienti pred začatím liečby golimumabom, ak je to možné, absolvovali všetky očkovania v súlade so súčasnými odporúčaniami pre imunizáciu (pozri Očkovania/infekčné látky na terapeutické účely vyššie).

##### Pomocné látky

Simponi obsahuje sorbitol (E420). U pacientov s dedičnou neznášanlivosťou fruktózy sa musí vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave (pozri časť 2).

##### Možnosť chýb pri podávaní lieku

Je dôležité, aby sa podala správna dávka, ako je to indikované v dávkovaní (pozri časť 4.2). Má sa dbať na to, aby sa zaistilo, že u pacientov nedôjde k poddávkovaniu alebo predávkovaniu.



## 4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

### Súbežné používanie s inými biologickými liečivami

Kombinácia golimumabu s inými biologickými liečivami používanými na liečbu rovnakých ochorení ako golimumab vrátane anakinry a abataceptu sa neodporúča (pozri časť 4.4).

### Živé vakcíny/infekčné látky na terapeutické účely

Živé vakcíny sa nemajú podávať súbežne s golimumabom (pozri časti 4.4 a 4.6).

Infekčné látky na terapeutické účely sa nemajú podávať súbežne s golimumabom (pozri časť 4.4).

### Metotrexát

I napriek tomu, že súbežné použitie MTX vyvoláva u pacientov s RA, PsA a AS vyššie minimálne koncentrácie golimumabu v rovnovážnom stave, údaje nenaznačujú, že je potrebná úprava dávky či už golimumabu alebo MTX (pozri časť 5.2).

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať vhodnú antikoncepciu na zabránenie gravidity a pokračovať v jej používaní najmenej 6 mesiacov po poslednej liečbe golimumabom.

### Gravidita

K dispozícii je malé množstvo (približne 400) prospektívne zozbieraných údajov z gravidít vystavených golimumabu, ktoré viedli k živému pôrodu so známymi výsledkami vrátane 220 gravidít vystavených počas prvého trimestra. V populačnej štúdií zo severnej Európy zahŕňajúcej 131 gravidít (a 134 dočiat) sa po expozícii Simponi *in utero* vyskytlo 6/134 (4,5 %) udalostí závažných vrodených anomálií oproti 599/10 823 (5,5 %) udalostiam pre nebiologickú systémovú liečbu v porovnaní so 4,6 % v celkovej populácii štúdie. Pomery šancí (odds ratio, OR) upravené na intervenujúce premenné boli OR 0,79 (95 % IS 0,35 – 1,81) pre Simponi oproti nebiologickej systémovej liečbe a OR 0,95 (95 % IS 0,42 – 2,16) pre Simponi oproti celkovej populácii, v uvedenom poradí.

Z dôvodu jeho inhibície TNF môže golimumab podávaný počas gravidity ovplyvniť normálne imunitné odpovede novorodenca. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky s ohľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Dostupné klinické skúsenosti sú obmedzené. Golimumab sa má používať počas gravidity, len ak je to jednoznačne nevyhnutné.

Golimumab prechádza placentou. Po liečbe monoklonálnou protilátkou blokujúcou TNF počas gravidity sa počas 6 mesiacov zistili protilátky v sére dojčat'a narodeného liečenej matke. V dôsledku toho môžu mať tieto dojčatá zvýšené riziko infekcie. Podanie živých vakcín dojčatám vystaveným golimumabu *in utero* sa neodporúča po dobu 6 mesiacov po matkinej poslednej injekcii golimumabu počas gravidity (pozri časti 4.4 a 4.5).

### Dojčenie

Nie je známe, či sa golimumab vylučuje do ľudského mlieka alebo či sa po užití systémovo absorbuje. Ukázalo sa, že golimumab prestupuje do materského mlieka opíc, a pretože ľudské imunoglobulíny prestupujú do materského mlieka, ženy nesmú dojčiť v priebehu liečby a najmenej 6 mesiacov po liečbe golimumabom.

### Fertilita

S golimumabom sa nevykonali žiadne štúdie fertility na zvieratách. Štúdia fertility na myšiach pri použití analogickej protilátky selektívne inhibujúcej funkčnú aktivitu myšieho TNF- $\alpha$  nepreukázala žiadne významné účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

#### 4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Simponi má malý vplyv na schopnosť bicyklovať sa, viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní Simponi sa však môže objaviť závrat (pozri časť 4.8).

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

V kontrolovanom období pivotných skúšaní RA, PsA, AS, nr-axiálnej SpA a UC bola najčastejšou nežiaducou reakciou (adverse reaction, AR) infekcia horných dýchacích ciest, ktorá sa hlásila u 12,6 % pacientov liečených golimumabom v porovnaní s 11,0 % pacientov v kontrolnej skupine. Najzávažnejšie AR, ktoré boli hlásené pri golimumabe, zahŕňajú závažné infekcie (vrátane sepsy, pneumónie, tuberkulózy, invazívnych mykotických a oportúnnych infekcií), demyelinizačné poruchy, reaktiváciu HBV, CHF, autoimunitné procesy (lupusu podobný syndróm), hematologické reakcie, závažnú systémovú hypersenzitivitu (vrátane anafylactickej reakcie), vaskulitídu, lymfóm a leukémiu (pozri časť 4.4).

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

AR pozorované v klinických štúdiách a celosvetovo hlásené po uvedení golimumabu na trh sú uvedené v tabuľke 2. V rámci stanovených tried orgánových systémov sú AR vymenované pod hlavičkami frekvencií výskytu s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 2**  
**Tabuľkový zoznam AR**

Infekcie a nákazy	Veľmi časté: Infekcie horných dýchacích ciest (nazofaryngitída, faryngitída, laryngitída a rinitída) Časté: Bakteriálne infekcie (ako je flegmóna), infekcie dolných dýchacích ciest (ako je pneumónia), vírusové infekcie (ako je chrípka a herpes), bronchitída, sinusitída, povrchové mykotické infekcie, absces Menej časté: Sepsa vrátane septického šoku, pyelonefritída Zriedkavé: Tuberkulóza, oportúnnne infekcie (ako sú invazívne mykotické infekcie [histoplazmóza, kokcidiodomykóza, pneumocystóza], bakteriálna, atypická mykobakteriálna a protozoálna infekcia), reaktivácia hepatitídy B, bakteriálna artritída, infekčná burzitída
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov	Menej časté: Neoplazmy (ako sú karcinóm kože, skvamocelulárny karcinóm a melanocytový névus) Zriedkavé: Lymfóm, leukémia, melanóm, karcinóm z Merkelových buniek Neznáme: Hepatosplenický lymfóm T-buniek*, Kaposiho sarkóm
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté: Leukopénia (vrátane neutropénie), anémia Menej časté: Trombocytopénia, pancytopénia Zriedkavé: Aplastická anémia, agranulocytóza
Poruchy imunitného systému	Časté: Alergické reakcie (bronchospazmus, hypersenzitivita, urtikária), pozitívne autoprotilátky Zriedkavé: Závažné systémové hypersenzitívne reakcie (vrátane anafylactickej reakcie), vaskulitída (systémová), sarkoidóza

Poruchy endokrinného systému	Menej časté: Poruchy štítnej žľazy (ako sú hypotyreoidizmus, hypertyreoidizmus a struma)
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté: Zvýšenie glukózy v krvi, zvýšenie lipidov
Psychické poruchy	Časté: Depresia, insomnia
Poruchy nervového systému	Časté: Závrat, bolesť hlavy, parestézia Menej časté: Poruchy rovnováhy Zriedkavé: Demyelinizačné poruchy (centrálne a periférne), poruchy chuti
Poruchy oka	Menej časté: Poruchy zraku (ako je zahmlené videnie a zníženie zrakovej ostrosti), konjunktivitída, alergia oka (ako je svrbenie a podráždenie)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté: Arytmia, ischemické poruchy koronárnych artérií Zriedkavé: Kongestívne zlyhávanie srdca (nové alebo zhoršujúce sa)
Poruchy ciev	Časté: Hypertenzia Menej časté: Trombóza (ako je hĺbková venózna alebo aorty), sčervenenie Zriedkavé: Raynaudov fenomén
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté: Astma a pridružené príznaky (ako sú sipot a bronchiálna hyperaktivita) Menej časté: Intersticiálna choroba pľúc
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté: Dyspepsia, gastrointestinálna a abdominálna bolesť, nauzea, gastrointestinálne zápalové poruchy (ako sú gastritída a kolitída), stomatitída Menej časté: Zápcha, gastroezofágová refluxová choroba
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté: Zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza Menej časté: Cholelitiáza, poruchy pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté: Svrbenie, vyrážka, alopecia, dermatitída Menej časté: Bulózne kožné reakcie, psoriáza (nová alebo zhoršená psoriáza, palmárna/plantárna a pustulárna), urtikária Zriedkavé: Lichenoidné reakcie, odlupovanie kože, vaskulitída (kutánna) Neznáme: Zhoršenie príznakov dermatomyozitídy
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Zriedkavé: Lupusu podobný syndróm
Poruchy obličiek a močových ciest	Zriedkavé: Poruchy močového mechúra, poruchy obličiek
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté: Poruchy prsníkov, menštruačné poruchy
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté: Pyrexia, asténia, reakcie v mieste podania injekcie (ako sú erytém, urtikária, zdureníe, bolesť, modrina, svrbenie, podráždenie a parestézia v mieste vpichu), diskomfort na hrudníku Zriedkavé: Zhoršené hojenie
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté: Zlomeniny kostí

\* pozorované u iných liečiv blokujúcich TNF

V celej tejto časti je pre všetky spôsoby použitia golimumabu všeobecne uvedený medián trvania následného sledovania (približne 4 roky). Keďže pacienti mohli byť prestavení z jednej dávky na druhú, medián trvania následného sledovania je rôzny v prípadoch, keď sa spôsob použitia golimumabu charakterizoval prostredníctvom dávky (približne 2 roky pre 50 mg dávku a približne 3 roky pre 100 mg dávku).

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Infekcie*

V kontrolovanom období pivotných skúšaní bola najčastejšou nežiaducou reakciou infekcia horných dýchacích ciest, ktorá sa hlásila u 12,6 % pacientov liečených golimumabom (incidencia na 100 patientskych rokov: 60,8; 95 % IS: 55,0; 67,1) v porovnaní s 11,0 % pacientov v kontrolnej skupine (incidencia na 100 patientskych rokov: 54,5; 95 % IS: 46,1; 64,0). Počas kontrolovaných a nekontrolovaných častí štúdií s mediánom sledovania približne 4 roky bola incidencia infekcií horných dýchacích ciest u pacientov liečených golimumabom 34,9 udalostí na 100 patientskych rokov; 95% IS: 33,8; 36,0.

V kontrolovanom období pivotných skúšaní sa pozorovali infekcie u 23,0 % pacientov liečených golimumabom (incidencia na 100 patientskych rokov: 132,0; 95 % IS: 123,3; 141,1) v porovnaní s 20,2% pacientov v kontrolnej skupine (incidencia na 100 patientskych rokov: 122,3; 95 % IS: 109,5; 136,2). Počas kontrolovaných a nekontrolovaných častí klinických štúdií s mediánom sledovania približne 4 roky bola incidencia infekcií u pacientov liečených golimumabom 81,1 udalostí na 100 patientskych rokov; 95 % IS: 79,5; 82,8.

V kontrolovanom období skúšaní RA, PsA, AS a nr-axiálnej SpA sa pozorovali závažné infekcie u 1,2 % pacientov liečených golimumabom a u 1,2 % pacientov v kontrolnej liečenej skupine. Incidencia závažných infekcií na 100 patientskych rokov následného sledovania v kontrolovanom období skúšaní RA, PsA, AS a nr-axiálnej SpA bola 7,3; 95 % IS: 4,6; 11,1 v skupine so 100 mg golimumabu, 2,9; 95 % IS: 1,2; 6,0 v skupine s 50 mg golimumabu a 3,6; 95 % IS: 1,5; 7,0 v skupine s placebom. V kontrolovanom období skúšaní zameraných na nasadenie golimumabu pri UC sa závažné infekcie pozorovali u 0,8 % pacientov liečených golimumabom v porovnaní s 1,5 % pacientov s kontrolnou liečbou. Závažné infekcie pozorované u pacientov liečených golimumabom zahŕňali tuberkulózu, bakteriálne infekcie vrátane sepsy a pneumónie, invazívne mykotické infekcie a iné oportúnne infekcie. Niektoré z týchto infekcií boli fatálne. Počas kontrolovaných a nekontrolovaných častí pivotných skúšaní s mediánom sledovania až do 3 rokov bola u pacientov, ktorí dostávali 100 mg golimumabu, pozorovaná vyššia incidencia závažných infekcií vrátane oportúnnych infekcií a tuberkulózy v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali 50 mg golimumabu. Incidencia všetkých závažných infekcií na 100 patientskych rokov bola 4,1; 95 % IS: 3,6; 4,5 u pacientov, ktorí dostávali 100 mg golimumabu a 2,5; 95 % IS: 2,0; 3,1 u pacientov, ktorí dostávali 50 mg golimumabu.

#### *Malignity*

##### Lymfóm

Počas pivotných skúšaní bola incidencia lymfómu u pacientov liečených golimumabom vyššia, než sa očakáva v bežnej populácii. Počas kontrolovaných a nekontrolovaných častí týchto skúšaní s mediánom sledovania až do 3 rokov bola vyššia incidencia lymfómu pozorovaná u pacientov, ktorí dostávali 100 mg golimumabu v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali 50 mg golimumabu. Lymfóm sa diagnostikoval u 11 osôb (1 v skupinách liečených s 50 mg golimumabu a 10 v skupinách liečených so 100 mg golimumabu) s incidenciou (95 % IS) na 100 patientskych rokov následného sledovania 0,03 (0,00; 0,15) udalostí pre golimumab 50 mg a 0,13 (0,06; 0,24) udalostí pre golimumab 100 mg a 0,00 (0,00; 0,57) udalostí pre placebo. Väčšina lymfómov sa vyskytla v štúdií GO-AFTER, v ktorej boli zaradení pacienti s predošlou expozíciou anti-TNF liečivám, ktorí mali dlhšie trvajúce a refraktérnejšie ochorenie (pozri časť 4.4).

### Malignity iné ako lymfóm

V kontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní a počas približne 4 rokov následného sledovania bola podobná incidencia nelymfómových malignít (vylúčený nemelanómový karcinóm kože) medzi golimumabom a kontrolnými skupinami. Počas približne 4 rokov následného sledovania bola incidencia nelymfómových malignít (vylúčený nemelanómový karcinóm kože) podobná všeobecnej populácii.

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní s mediánom sledovania až do 3 rokov bol nemelanómový karcinóm kože diagnostikovaný u 5 osôb v skupine dostávajúcej placebo, 10 s golimumabom 50 mg a 31 s golimumabom 100 mg s incidenciou (95% IS) na 100 patientskych rokov v následnom sledovaní 0,36 (0,26; 0,49) pre kombinovaný golimumab a 0,87 (0,28; 2,04) pre placebo.

V kontrolovanom a nekontrolovanom období pivotných skúšaní s mediánom sledovania až do 3 rokov boli malignity okrem melanómového, nemelanómového karcinómu kože a lymfómu diagnostikované u 5 osôb v skupine dostávajúcej placebo, 21 s golimumabom 50 mg a 34 s golimumabom 100 mg s incidenciou (95% IS) na 100 patientskych rokov v následnom sledovaní 0,48 (0,36; 0,62) pre kombinovaný golimumab a 0,87 (0,28; 2,04) pre placebo (pozri časť 4.4).

### Prípady hlásené v klinických štúdiách s astmou

V prieskumnej klinickej štúdií bol pacientom so závažnou perzistujúcou astmou podávaný golimumab v záťažovej dávke (150 % určenej terapeutickú dávku) subkutánne v týždni 0 a následne v dávkach 200 mg golimumabu, 100 mg golimumabu alebo 50 mg golimumabu každé 4 týždne subkutánne až do 52. týždňa. Hlásilo sa osem malignít v kombinovanej skupine liečenej golimumabom (n = 230) a žiadna v skupine dostávajúcej placebo (n = 79). Lymfóm sa hlásil u 1 pacienta, nemelanómový karcinóm kože u 2 pacientov a iné malignity u 5 pacientov. U žiadneho typu malignity nevzniklo špecifické zoskupovanie.

Počas placebo kontrolovanej časti štúdie bola incidencia (95 % IS) všetkých malignít na 100 patientskych rokov v následnom sledovaní 3,19 (1,38; 6,28) v skupine s golimumabom. V tejto štúdií bola incidencia (95% IS) na 100 patientskych rokov v následnom sledovaní u osôb liečených golimumabom 0,40 (0,01; 2,20) pre lymfóm, 0,79 (0,10; 2,86) pre nemelanómové karcinómy kože a 1,99 (0,64; 4,63) pre iné malignity. U osôb s placebo bola incidencia (95 % IS) na 100 patientskych rokov v následnom sledovaní týchto malignít 0,00 (0,00; 2,94). Význam tohto nálezu nie je známy.

### Neurologické udalosti

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní s mediánom sledovania až do 3 rokov sa pozorovala väčšia incidencia demyelinizácie u pacientov, ktorí dostávali 100 mg golimumabu v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali 50 mg golimumabu (pozri časť 4.4).

### Zvýšenia hepatálnych enzýmov

V kontrolovanom období pivotných skúšaní RA a PsA sa vyskytlo mierne zvýšenie ALT (> 1 a < 3 x horná hranica normálu (ULN)) v štúdiách s RA a PsA v podobnej miere u pacientov s golimumabom a u kontrolných pacientov (22,1 % k 27,4 % pacientov). V štúdiách s AS a nr-axiálnou SpA malo mierne zvýšenie ALT viac pacientov liečených golimumabom (26,9 %) než pacienti v kontrolnej skupine (10,6 %). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní RA a PsA s mediánom sledovania približne 5 rokov bola v štúdiách s RA a PsA incidencia mierneho zvýšenia ALT podobná u pacientov liečených golimumabom a u kontrolných pacientov. V kontrolovanom období pivotných skúšaní zameraných na nasadenie golimumabu pri UC sa vyskytli mierne zvýšenia ALT (> 1 a < 3 x ULN) v podobnej miere u pacientov liečených golimumabom (8,0 %) a u pacientov v kontrolnej skupine (6,9 %). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní UC s mediánom sledovania približne 2 roky bol podiel pacientov s miernymi zvýšeniami ALT 24,7 % u pacientov dostávajúcich golimumab počas udržiavacej časti štúdie UC.

Zvýšenie ALT  $\geq$  5 x ULN bolo v kontrolovanom období pivotných skúšaní RA a AS menej časté a pozorovalo sa častejšie u pacientov liečených golimumabom (0,4 % a 0,9 %) než u kontrolných

pacientov (0,0 %). Táto tendencia sa nepozorovala v skupine s PsA. V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní RA, PsA a AS s mediánom sledovania 5 rokov bola incidencia zvýšenia ALT  $\geq 5 \times$  ULN podobná u pacientov liečených golimumabom aj u kontrolných pacientov. Vo všeobecnosti boli tieto zvýšenia asymptomatické a abnormality poklesli alebo vymizli, či už pri pokračovaní liečby alebo po ukončení podávania golimumabu alebo po modifikácii súbežne podávaných liekov. V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach štúdie nr-axiálnej SpA (až do 1 roka) sa nehlásili žiadne prípady. V kontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní zameraných na nasadenie golimumabu pri UC sa vyskytli zvýšenia ALT  $\geq 5 \times$  ULN v podobnej miere u pacientov liečených golimumabom (0,3 %) a u kontrolných pacientov (1,0 %). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní UC s mediánom sledovania približne 2 roky bol podiel pacientov so zvýšeniami ALT  $\geq 5 \times$  ULN 0,8 % u pacientov dostávajúcich golimumab počas udržiavacej časti štúdie UC.

Počas pivotných skúšaní RA, PsA, AS a nr-axiálnej SpA sa u jedného pacienta v skúšaní RA liečeného golimumabom s existujúcimi hepatálnymi abnormalitami a zamenenými liekmi vyvinula fatálna neinfekčná hepatitída so žltáčkou. Úloha golimumabu ako prispievajúceho alebo zhoršujúceho činiteľa nemôže byť vylúčená.

#### *Reakcie v mieste podania*

V kontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní malo 5,4 % pacientov liečených golimumabom reakciu v mieste podania v porovnaní s 2,0 % kontrolných pacientov. Prítomnosť protilátok proti golimumabu môže zvýšiť riziko reakcií v mieste podania. Väčšina reakcií v mieste podania bola mierna alebo stredne závažná a najčastejšie sa manifestovala ako erytém v mieste podania. Reakcie v mieste podania všeobecne nemusia nutne viesť k ukončeniu liečby.

V kontrolovaných klinických skúšaní fázy IIb a/alebo III s RA, PsA, AS, nr-axiálnou SpA, závažnou perzistujúcou astmou a v skúšaní fázy II/III s UC sa u žiadneho pacienta liečeného golimumabom neobjavili anafylaktické reakcie.

#### *Autoimunitné protilátky*

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní boli počas 1 roka následného sledovania nanovo ANA-positívne 3,5 % pacientov liečených golimumabom a 2,3 % kontrolných pacientov (s titrom 1:160 alebo vyšším). Frekvencia protilátok anti-dsDNA za 1 rok následného sledovania bola 1,1 % u pacientov, ktorí boli na začiatku anti-dsDNA negatívni.

#### *Pediatrická populácia*

##### *Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)*

Bezpečnosť golimumabu sa skúmala v štúdií fázy III so 173 pacientmi s pJIA vo veku 2 až 17 rokov. Priemerná doba sledovania bola približne 2 roky. V tejto štúdií boli typ a frekvencia hlásených nežiaducich udalostí vo všeobecnosti podobné tým pozorovaným v štúdiách u dospelých s RA.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

## **4.9 Predávkovanie**

V klinickej štúdií boli jednorazovo intravenózne podané dávky až do 10 mg/kg bez toxicity limitujúcej dávku. V prípade predávkovania sa odporúča sledovanie pacienta na akékoľvek prejavy a príznaky nežiaducich účinkov a okamžite sa má začať vhodná symptomatická liečba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory tumor nekrotizujúceho alfa faktora (TNF- $\alpha$ ), ATC kód: L04AB06

#### Mechanizmus účinku

Golimumab je ľudská monoklonálna protilátka, ktorá vytvára stabilné komplexy s vysokou afinitou so solubilnými aj transmembránovými bioaktívnymi formami ľudského TNF- $\alpha$ , čím zabraňuje naviazanie TNF- $\alpha$  na jeho receptory.

#### Farmakodynamické účinky

Naviazaním golimumabu na ľudský TNF sa preukázala neutralizácia expresie adhezívnych molekúl na povrchu bunky indukovaná TNF- $\alpha$  – E-selektínu, adhezívnej molekuly cievnych buniek (VCAM)-1 a intercelulárnej adhezívnej molekuly (ICAM)-1 ľudských endotelových buniek. *In vitro* golimumab tiež inhiboval TNF indukovanú sekréciu interleukínu (IL)-6 a IL-8 a faktoru stimulujúceho kolónie granulocytov a makrofágov (GM-CSF) ľudských endotelových buniek.

V porovnaní so skupinami s placebom sa pozorovalo relatívne zlepšenie hladín C-reaktívneho proteínu (CRP) a liečba Simponi viedla v porovnaní s kontrolnou liečbou k významnému zníženiu sérových hladín IL-6, ICAM-1, matrixovej metaloproteinázy (MMP)-3 a vaskulárneho endotelového rastového faktoru (VEGF) oproti východiskovým hodnotám. Došlo aj ku zníženiu hladín TNF- $\alpha$  u pacientov s RA a AS a hladiny IL-8 sa znížili u pacientov s PsA. Tieto zmeny sa pozorovali pri prvom hodnotení (4. týždeň) po úvodnom podaní Simponi a všeobecne pretrvávali až do 24. týždňa.

#### Klinická účinnosť

##### *Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída*

Bezpečnosť a účinnosť Simponi sa hodnotili v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s ukončením liečby skúšaným liekom (GO-KIDS) u 173 detí (vo veku 2 až 17 rokov) s aktívnou pJIA s najmenej 5 aktívnymi kĺbmi a neadekvátnou odpoveďou na MTX. Do štúdie boli zaradené deti s polyartikulárnym priebehom JIA (polyartritída s negatívnym alebo pozitívnym reumatoidným faktorom, rozšírená oligoartritída, juvenilná psoriatická artritída alebo systémová JIA bez systémových príznakov v súčasnosti). Východiskový medián počtu aktívnych kĺbov bol 12 a medián CRP bol 0,17 mg/dl.

Časť 1 štúdie pozostávala zo 16-týždňovej otvorenej fázy, v ktorej 173 zaradených detí dostávalo každé 4 týždne Simponi v dávke 30 mg/m<sup>2</sup> (maximálne 50 mg) subkutánne a MTX. 154 detí, ktoré dosiahli odpoveď Ped ACR (American College of Rheumatology) 30 v 16. týždni vstúpilo do časti 2 štúdie, randomizovanej fázy s ukončením liečby skúšaným liekom a dostávalo Simponi v dávke 30 mg/m<sup>2</sup> (maximálne 50 mg) + MTX alebo placebo + MTX každé 4 týždne. Po vzplanutí ochorenia dostávali deti Simponi v dávke 30 mg/m<sup>2</sup> (maximálne 50 mg) + MTX. V 48. týždni deti vstúpili do dlhodobého predĺženia štúdie.

U detí v tejto štúdií sa preukázali odpovede Ped ACR 30, 50, 70, a 90 od 4. týždňa.

V 16. týždni malo 87 % detí odpoveď Ped ACR 30, 79 % odpoveď Ped ACR 50, 66 % odpoveď Ped ACR 70 a 36 % odpoveď Ped ACR 90. V 16. týždni malo 34 % detí neaktívne ochorenie definované ako prítomnosť všetkého z nasledujúcich: žiadny kĺb s aktívnou artritídou; bez horúčky, vyrážky, serozitídy, splenomegálie, hepatomegálie alebo generalizovanej lymfadenopatie pravdepodobne spojenej s JIA; bez aktívnej uveitídy; normálne hodnoty FW (< 20 mm/hodina) alebo CRP (< 1,0 mg/dl); celkové hodnotenie aktivity ochorenia lekárom ( $\leq$  5 mm na VAS); dĺžka trvania rannej stuhnutosť < 15 minút.

V 16. týždni všetky zložky Ped ACR preukázali klinicky relevantné zlepšenie oproti východiskovým hodnotám (pozri tabuľku 3).

**Tabuľka 3:**  
**Zlepšenia oproti východiskovým hodnotám zložiek Ped ACR v 16. týždni<sup>a</sup>**

	<b>Medián zlepšenia v percentách</b>
	Simponi 30 mg/m <sup>2</sup> n <sup>b</sup> = 173
Celkové hodnotenie ochorenia lekármi (VAS <sup>c</sup> 0–10 cm)	88 %
Celkové hodnotenie celkovej pohody pacientom/rodičom (VAS 0–10 cm)	67 %
Počet aktívnych kĺbov	92 %
Počet kĺbov s obmedzeným rozsahom pohybu	80 %
Telesné funkcie podľa CHAQ <sup>d</sup>	50 %
FW (mm/h) <sup>e</sup>	33 %

<sup>a</sup> východisková hodnota = týždeň 0

<sup>b</sup> „n“ odráža zaradených pacientov

<sup>c</sup> VAS: vizuálna analógová stupnica

<sup>d</sup> CHAQ (Child Health Assessment Questionnaire): dotazník hodnotiaci zdravie dieťaťa

<sup>e</sup> FW (mm/h): rýchlosť sedimentácie erytrocytov (milimetre za hodinu)

Primárny koncový ukazovateľ, podiel detí, ktoré dosiahli odpoveď Ped ACR 30 v 16. týždni a u ktorých nedošlo k vzplanutiu ochorenia medzi 16. a 48. týždňom, sa nedosiahol. U väčšiny detí nedošlo k vzplanutiu ochorenia medzi 16. a 48. týždňom (59 % v skupine Simponi + MTX a 53 % v skupine placebo + MTX; hodnota p = 0,41).

Analýzy primárneho koncového ukazovateľa vo vopred definovaných podskupinách podľa východiskových hladín CRP ( $\geq 1$  mg/dl oproti  $< 1$  mg/dl) u osôb s východiskovou hladinou CRP  $\geq 1$  mg/dl preukázali vyššie miery vzplanutia ochorenia v skupine dostávajúcej placebo + MTX oproti skupine so Simponi + MTX (87 % oproti 40 % p = 0,0068).

V 48. týždni dosiahlo odpoveď Ped ACR 30 53 % detí v skupine Simponi + MTX a 55 % detí v skupine placebo + MTX a neaktívne ochorenie 40 % detí v skupine Simponi + MTX a 28 % detí v skupine placebo + MTX.

#### *Reumatoidná artritída u dospelých*

Účinnosť Simponi sa preukázala v troch multicentrických randomizovaných dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdiách s vyše 1 500 pacientmi vo veku  $\geq 18$  rokov so stredne závažnou a závažnou aktívnou RA, diagnostikovanou podľa kritérií American College of Rheumatology (ACR) najmenej 3 mesiace pred skríningom. Pacienti mali najmenej 4 opuchnuté a 4 bolestivé kĺby. Simponi alebo placebo sa podávali subkutánne každé 4 týždne.

V GO-FORWARD sa hodnotilo 444 pacientov, ktorí mali aktívnu RA napriek stabilnej dávke MTX aspoň 15 mg/týždeň a ktorí sa predtým neliečili žiadnym anti-TNF liečivom. Pacienti boli randomizovaní a dostávali placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX alebo Simponi 100 mg + placebo. Po 24. týždni boli pacienti, ktorí dostávali placebo + MTX, prevedení na Simponi 50 mg + MTX. V 52. týždni pacienti vstúpili do nezaslepeného dlhodobého predĺženia.

V GO-AFTER sa hodnotilo 445 pacientov, ktorí sa už predtým liečili jedným alebo viacerými anti-TNF liečivami adalimumabom, etanerceptom alebo infliximabom. Pacienti boli randomizovaní a dostávali placebo, Simponi 50 mg alebo Simponi 100 mg. Počas tejto štúdie mohli pacienti pokračovať v už prebiehajúcej liečbe DMARD s MTX, sulfasalazínom (SSZ) a/alebo hydroxychlorochínom (HCQ). Stanovené dôvody na ukončenie predchádzajúcej anti-TNF liečby boli nedostatočná účinnosť (58 %), intolerancia (13 %) a/alebo iné dôvody než bezpečnosť alebo účinnosť (29 %, zväčša finančné dôvody).

V GO-BEFORE sa hodnotilo 637 pacientov s aktívnou RA, ktorí sa predtým neliečili MTX ani anti-TNF liečivom. Pacienti boli randomizovaní tak, aby dostávali placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX alebo Simponi 100 mg + placebo. V 52. týždni pacienti vstúpili do



nezaslepeného dlhodobého predĺženia, v ktorom pacienti dostávajúci placebo + MTX s aspoň 1 citlivým alebo opuchnutým kĺbom, boli prestavení na Simponi 50 mg + MTX.

Primárnymi spoločnými koncovými ukazovateľmi v GO-FORWARD boli stanovenie percenta pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20 v 14. týždni a zlepšenie v 24. týždni v dotazníku hodnotiacom zdravie (Health Assessment Questionnaire, HAQ) oproti východiskovej hodnote. V GO-AFTER bolo primárnym koncovým ukazovateľom stanovenie percenta pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20 v 14. týždni. V GO-BEFORE boli primárnymi spoločnými koncovými ukazovateľmi stanovenie percenta pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 50 v 24. týždni a zmena skóre podľa Sharpa modifikovanom van der Heijdeovou (vdH-S) v 52. týždni oproti východiskovej hodnote. Okrem primárnych koncových ukazovateľov sa vykonali ďalšie hodnotenia vplyvu liečby Simponi na prejavy a príznaky artritídy, rádiografickú odpoveď, telesnú funkciu a kvalitu života spojenú so zdravím.

Celkovo sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v mierach účinnosti medzi dávkovacími režimami Simponi 50 mg a 100 mg so súbežným MTX až do 104. týždňa v GO-FORWARD a GO-BEFORE a až do 24. týždňa v GO-AFTER. Podľa dizajnu každej z RA štúdií mohli byť pacienti v dlhodobom predĺžení po zvážení lekára štúdie prestavení na 50 mg alebo 100 mg dávky Simponi.

#### Prejavy a príznaky

Kľúčové výsledky ACR pre dávku Simponi 50 mg v 14., 24. a 52. týždni GO-FORWARD, GO-AFTER a GO-BEFORE sú zobrazené v tabuľke 4 a sú popísané nižšie. Odpovede sa pozorovali v prvom hodnotení (4. týždeň) po úvodnej aplikácii Simponi.

V skupine 89 osôb randomizovaných na Simponi 50 mg + MTX v GO-FORWARD bolo stále na tejto liečbe 48 osôb v 104. týždni. Z tých bola odpoveď ACR 20 u 40 pacientov, odpoveď ACR 50 u 33 pacientov a odpoveď ACR 70 u 24 pacientov v 104. týždni. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi sa od 104. týždňa až do 256. týždňa pozoroval podobný pomer odpovede ACR 20/50/70.

V GO-AFTER bolo percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20, vyššie u pacientov dostávajúcich Simponi než u pacientov dostávajúcich placebo, bez ohľadu na hlásený dôvod ukončenia jednej alebo viacerých predchádzajúcich terapií anti-TNF.

**Tabuľka 4:**  
**Kľúčové výsledky účinnosti z kontrolovaných častí GO-FORWARD, GO-AFTER a GO-BEFORE**

	GO-FORWARD Aktívna RA napriek MTX		GO-AFTER Aktívna RA, predtým liečená jedným alebo viacerými anti-TNF liečivami		GO-BEFORE Aktívna RA, neliečená MTX	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n <sup>a</sup>	133	89	150	147	160	159
<b>Respondenti, % pacientov</b>						
<b>ACR 20</b>						
14. týždeň	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
24. týždeň	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
52. týždeň	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
<b>ACR 50</b>						
14. týždeň	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
24. týždeň	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %

52. týždeň	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
<b>ACR 70</b>						
14. týždeň	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
24. týždeň	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
52. týždeň	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

<sup>a</sup> n vyjadruje randomizovaných pacientov; aktuálny počet pacientov hodnotiteľných pre každý koncový ukazovateľ sa môže líšiť podľa časového bodu.

\* p ≤ 0,001

NA: Neaplikovateľné

V GO-BEFORE nebola primárna analýza v 24. týždni u pacientov so stredne závažnou až závažnou reumatoidnou artritídou (kombinované skupiny Simponi 50 a 100 mg + MTX vs. samotný MTX pre ACR50) štatisticky významná (p = 0,053). V 52. týždni bolo v celkovej populácii celkovo vyššie percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR, v skupine so Simponi 50 mg + MTX, ale v porovnaní so samotným MTX nebolo významne odlišné (pozri tabuľku 4). Ďalšie analýzy sa vykonali v podskupinách reprezentujúcich indikovanú populáciu pacientov so závažnou aktívnou a progresívnou RA. V indikovanej populácii bol preukázaný celkovo väčší účinok Simponi 50 mg + MTX oproti samotnému MTX v porovnaní s celkovou populáciou.

V GO-FORWARD a GO-AFTER sa v každom dopredu určenom časovom bode pozorovali klinicky významné a štatisticky významné odpovede na stupnici aktivity ochorenia (Disease Activity Scale, DAS) 28, v 14. týždni a v 24. týždni (p ≤ 0,001). V skupine pacientov zostávajúcich na liečbe Simponi, na ktorú boli randomizovaní na začiatku štúdie, boli odpovede v DAS 28 udržané až do 104. týždňa. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi boli odpovede v DAS 28 od 104. týždňa až do 256. týždňa podobné.

V GO-BEFORE bola meraná výrazná klinická odpoveď, definovaná ako udržanie odpovede ACR 70 nepretržite počas 6-mesačného obdobia. V 52. týždni dosiahlo výraznú klinickú odpoveď 15 % pacientov v skupine so Simponi 50 mg + MTX v porovnaní so 7 % pacientov v skupine s placebom + MTX (p = 0,018). V skupine 159 osôb randomizovaných na Simponi 50 mg + MTX bolo stále na tejto liečbe 96 osôb v 104. týždni. Z tých bola odpoveď ACR 20 u 85 pacientov, odpoveď ACR 50 u 66 pacientov a odpoveď ACR 70 u 53 pacientov v 104. týždni. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi sa od 104. týždňa až do 256. týždňa pozoroval podobný pomer odpovede ACR 20/50/70.

#### Rádiografická odpoveď

V GO-BEFORE bola na stanovenie stupňa štrukturálneho poškodenia použitá zmena vo vdH-S skóre oproti východiskovej hodnote, čo je kombinované skóre štrukturálneho poškodenia, ktoré rádiograficky stanovuje počet a veľkosť erózií kĺbov a stupeň zúženia kĺbovej štrbiny (joint space narrowing, JSN) na rukách/zápästiach a nohách. Kľúčové výsledky pre dávku Simponi 50 mg v 52. týždni sú uvedené v tabuľke 5.

Počet pacientov bez nových erózií alebo so zmenou oproti východiskovej hodnote v celkovom vdH-S skóre ≤ 0 bol významne vyšší v skupine liečenej Simponi ako v kontrolnej skupine (p = 0,003). Rádiografické účinky pozorované v 52. týždni boli udržané až do 104. týždňa. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi boli rádiografické účinky od 104. týždňa až do 256. týždňa podobné.

**Tabuľka 5:**

**Priemerné (štandardná odchýlka) rádiografické zmeny oproti východiskovej hodnote v celkovom vdH-S skóre v 52. týždni v celkovej populácii v GO-BEFORE**

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n <sup>a</sup>	160	159
<b>Celkové skóre</b>		
Východisková hodnota	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)

Zmena oproti východiskovej hodnote	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
<b>Skóre erózie</b>		
Východisková hodnota	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Zmena oproti východiskovej hodnote	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
<b>Skóre JSN</b>		
Východisková hodnota	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Zmena oproti východiskovej hodnote	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

<sup>a</sup> n vyjadruje randomizovaných pacientov

\* p = 0,015

\*\* p = 0,044

#### Telesná funkcia a kvalita života spojená so zdravím

Telesná funkcia a neschopnosť sa posudzovali ako samostatný koncový ukazovateľ v GO-FORWARD a GO-AFTER používajúc index neschopnosti HAQ DI. V týchto štúdiách preukázal Simponi klinicky významné a štatisticky významné zlepšenie v HAQ DI od základného stavu oproti kontrole v 24. týždni. V skupine pacientov zostávajúcich na liečbe Simponi, na ktorú boli randomizovaní na začiatku štúdie, sa udržalo zlepšenie v HAQ DI až do 104. týždňa. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi bolo zlepšenie v HAQ DI od 104. týždňa až do 256. týždňa podobné.

V GO-FORWARD sa preukázali klinicky významné a štatisticky významné zlepšenia kvality života spojenej so zdravím, merané pomocou skóre telesných komponentov SF-36 u pacientov liečených Simponi oproti placebo v 24. týždni. V skupine pacientov zostávajúcich na liečbe Simponi, na ktorú boli randomizovaní na začiatku štúdie, bolo udržané zlepšenie telesných komponentov SF-36 až do 104. týždňa. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi bolo zlepšenie telesných komponentov SF-36 od 104. týždňa až do 256. týždňa podobné. V GO-FORWARD a GO-AFTER sa pozorovali štatisticky významné zlepšenia únavy, merané škálou únavy-funkčné posúdenie liečby chronickej choroby (FACIT-F).

#### Psoriatická artritída u dospelých

Bezpečnosť a účinnosť Simponi bola hodnotená v multicentrickej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdiu (GO-REVEAL) so 405 dospelými pacientmi s aktívnou PsA ( $\geq 3$  opuchnuté kĺby a  $\geq 3$  bolestivé kĺby) napriek liečbe nesteroidovými antiflogistikami (NSAID) alebo DMARD. Pacienti v tejto štúdiu mali diagnózu PsA najmenej 6 mesiacov a mali aspoň miernu psoriatickú chorobu. Boli zaradení pacienti s každým podtypom psoriatickej artritídy, vrátane polyartikulárnej artritídy bez reumatoidných uzlíkov (43 %), asymetrickej periférnej artritídy (30 %), distálnej artritídy interfalangeálnych kĺbov (DIP) (15 %), spondylitídy s periférnou artritídou (11 %) a arthritis mutilans (1 %). Predchádzajúca liečba anti-TNF liečivom nebola prípustná. Simponi alebo placebo sa podávali subkutánne každé 4 týždne. Pacientom bolo náhodne pridelené placebo, Simponi 50 mg alebo Simponi 100 mg. Po 24. týždni boli pacienti, ktorí dostávali placebo, prevedení na Simponi 50 mg. V 52. týždni pacienti vstúpili do nezaslepeného dlhodobého predĺženia. Približne štyridsaťosem percent pacientov pokračovalo na stabilnej dávke metotrexátu ( $\leq 25$  mg/týždeň). Spoločnými primárnymi koncovými ukazovateľmi boli percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20 v 14. týždni a zmena v celkovom vdH-S skóre modifikovanom pre PsA v 24. týždni oproti východiskovej hodnote.

Celkovo sa až do 104. týždňa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v mierach účinnosti medzi dávkovacími režimami Simponi 50 mg a 100 mg. Podľa dizajnu štúdie mohli byť pacienti v dlhodobom predĺžení po zvážení lekára štúdie prestavení na 50 mg alebo 100 mg dávky Simponi.

#### Prejavy a príznaky

Kľúčové výsledky pre dávku 50 mg v 14. a 24. týždni sú zobrazené v tabuľke 6 a opísané nižšie.

**Tabuľka 6:**  
**Kľúčové výsledky účinnosti z GO-REVEAL**

	Placebo	Simponi 50 mg*
n <sup>a</sup>	113	146
<b>Respondenti, % pacientov</b>		
<b>ACR 20</b>		
14. týždeň	9 %	51 %
24. týždeň	12 %	52 %
<b>ACR 50</b>		
14. týždeň	2 %	30 %
24. týždeň	4 %	32 %
<b>ACR 70</b>		
14. týždeň	1 %	12 %
24. týždeň	1 %	19 %
<b>PASI<sup>b</sup> 75<sup>c</sup></b>		
14. týždeň	3 %	40 %
24. týždeň	1 %	56 %

\* p < 0,05 pre všetky porovnávania;

<sup>a</sup> n vyjadruje randomizovaných pacientov; aktuálny počet hodnotiteľných pacientov sa môže pre každý výsledný ukazovateľ líšiť podľa časového bodu.

<sup>b</sup> *Oblasť postihnutá psoriázou a stupeň závažnosti*

<sup>c</sup> Založené na podskupine pacientov so vstupným postihnutím BSA ≥ 3 %, 79 pacientov (69,9 %) zo skupiny s placebom a 109 pacientov (74,3 %) zo skupiny so Simponi 50 mg.

Odpovede sa pozorovali v prvom hodnotení (4. týždeň) po prvom podaní Simponi. Podobné odpovede ACR 20 sa pozorovali v 14. týždni u pacientov s polyartikulárnou artritídou bez reumatoidných uzlíkov a pri asymetrickej periférnej artritíde, podtyp PsA. Počet pacientov s inými podtypmi PsA bol príliš malý na zmysluplné vyhodnotenie. Odpovede pozorované v skupinách liečených Simponi boli podobné u pacientov užívajúcich a neužívajúcich súčasne metotrexát. V skupine 146 pacientov randomizovaných na Simponi 50 mg bolo stále na tejto liečbe 70 pacientov v 104. týždni. Z týchto 70 pacientov bola odpoveď ACR 20 u 64 pacientov, odpoveď ACR 50 u 46 pacientov a odpoveď ACR 70 u 31 pacientov. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi sa od 104. týždňa až do 256. týždňa pozoroval podobný pomer odpovede ACR 20/50/70.

Štatisticky významné odpovede v DAS 28 sa pozorovali aj v 14. a 24. týždni (p < 0,05).

V skupine pacientov liečených Simponi sa v 24. týždni pozorovali zlepšenia parametrov periférnej aktivity, charakteristických pre psoriatickú artritídu (napr. počet opuchnutých kĺbov, počet bolestivých/citlivých kĺbov, daktylitída a entezitída). Liečba Simponi viedla k výraznému zlepšeniu telesných funkcií hodnotenej podľa HAQ DI, ako aj k významnému zlepšeniu kvality života spojenej so zdravím ako bolo namerané pomocou sumárneho skóre telesných a mentálnych údajov podľa SF-36. V skupine pacientov zostávajúcich na liečbe Simponi, na ktorú boli randomizovaní na začiatku štúdie, boli odpovede v DAS 28 a HAQ DI udržané až do 104. týždňa. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi boli odpovede v DAS 28 a HAQ DI od 104. týždňa až do 256. týždňa podobné.

#### Rádiografická odpoveď

Štrukturálne poškodenie oboch rúk a nôh sa rádiograficky hodnotilo zmenou vo východiskovej hodnote oproti vdH-S skóre modifikovanom pre PsA pridaním distálnych interfalangeálnych (DIP) kĺbov rúk.

Liečba Simponi 50 mg znížila v 24. týždni rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov v porovnaní s podávaním placebo podľa zmeny v celkovom modifikovanom vdH-S skóre oproti východiskovej hodnote (priemer ± SD skóre bolo 0,27 ± 1,3 v skupine s placebom v porovnaní s -0,16 ± 1,3 v skupine so Simponi; p = 0,011). Zo 146 pacientov, ktorí boli randomizovaní na Simponi 50 mg, boli RTG údaje dostupné u 126 pacientov v 52. týždni, z ktorých u 77 % sa

nepreukázala žiadna progresia v porovnaní s východiskovou hodnotou. V 104. týždni boli RTG údaje dostupné u 114 pacientov a u 77 % sa nepreukázala žiadna progresia oproti východiskovej hodnote. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi v období od 104. týždňa až do 256. týždňa podobný pomer pacientov nepreukázal žiadnu progresiu oproti východiskovej hodnote.

### Imunogenita

Počas štúdií fázy III s RA, PsA a AS boli až do 52. týždňa použitím metódy enzýmovej imunoanalýzy (EIA) zistené protilátky proti golimumabu u 5 % (105/2 062) pacientov liečených golimumabom a kde sa testovali, boli takmer všetky protilátky neutralizujúce *in vitro*. Podobný pomer sa pozoroval vo všetkých reumatologických indikáciách. Súbežná liečba s MTX mala za následok nižšie zastúpenie pacientov s protilátkami proti golimumabu, než u pacientov užívajúcich golimumab bez MTX (približne 3 % [41/1 235] oproti 8 % [64/827] v uvedenom poradí).

Pri nr-axiálnej SpA sa protilátky proti golimumabu zistili použitím metódy EIA do 52. týždňa u 7 % (14/193) pacientov liečených golimumabom.

V štúdiách fázy II a III s UC boli až do 54. týždňa použitím metódy EIA zistené protilátky proti golimumabu u 3 % (26/946) pacientov liečených golimumabom. Šesťdesiatosem percent (21/31) pacientov s pozitívnymi protilátkami malo *in vitro* neutralizujúce protilátky. Súbežná liečba s imunomodulátormi (azatioprin, 6-merkaptopurin a MTX ) mala za následok nižšie zastúpenie pacientov s protilátkami proti golimumabu, než u pacientov užívajúcich golimumab bez imunomodulátorov (1 % (4/308) oproti 3 % (22/638) v uvedenom poradí). Z pacientov, ktorí pokračovali v predĺžení štúdie a mali hodnotiteľné vzorky v 228. týždni, sa preukázali protilátky proti golimumabu u 4 % (23/604) pacientov liečených golimumabom. Osemdesiatdva percent (18/22) pacientov s pozitívnymi protilátkami malo *in vitro* neutralizujúce protilátky.

Na stanovenie protilátok proti golimumabu sa v štúdiu pJIA použila metóda drug-tolerant EIA. Pri použití metódy drug-tolerant EIA v porovnaní s metódou EIA sa očakávalo zistenie väčšieho výskytu protilátok proti golimumabu z dôvodu vyššej citlivosti a lepšej tolerancie lieku. V štúdiu fázy III pJIA sa počas 48. týždňa použitím metódy drug-tolerant EIA zistili protilátky proti golimumabu u 40 % (69/172) detí liečených golimumabom, z ktorých väčšina mala titer nižší ako 1:1 000. Vplyv na sérové koncentrácie golimumabu sa pozoroval pri titroch > 1:100, zatiaľ čo vplyv na účinnosť sa nepozoroval do titrov > 1:1 000, aj keď počet detí s titrom > 1:1 000 bol nízky (N = 8). U detí, u ktorých sa preukázali protilátky proti golimumabu malo 39 % (25/65) neutralizujúce protilátky. Keďže boli prítomné nízke titry protilátok, vyšší výskyt protilátok pri použití metódy drug-tolerant EIA nemal zjavný vplyv na hladiny liečiva, účinnosť a bezpečnosť a preto nepredstavuje žiadny nový bezpečnostný signál.

Prítomnosť protilátok proti golimumabu môže zvýšiť riziko reakcií v mieste injekcie (pozri časť 4.4). Malý počet pacientov pozitívnych na protilátky proti golimumabu limituje schopnosť vyvodiť definitívne závery, týkajúce sa vzťahu medzi protilátkami proti golimumabu a klinickou účinnosťou alebo bezpečnostnými opatreniami.

Pretože analýzy imunogenity sú špecifické pre daný liek a daný test, porovnanie frekvencie výskytu protilátok s frekvenciami pri ostatných liekoch nie je vhodné.

## **5.2. Farmakokinetické vlastnosti**

### *Absorpcia*

Po jednorazovej subkutánnej aplikácii golimumabu zdravým osobám alebo pacientom s RA bol priemerný čas na dosiahnutie maximálnych koncentrácií v sére ( $T_{max}$ ) od 2 do 6 dní. Subkutánna injekcia 50 mg golimumabu zdravým osobám priniesla priemernú hodnotu  $\pm$  smerodajná odchýlka maximálnych koncentrácií ( $C_{max}$ ) v sére  $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$ .

Po jednorazovej subkutánnej injekcii 100 mg bola absorpcia golimumabu v hornej časti ramena, na bruchu a na stehne podobná, s priemernou absolútnou biologickou dostupnosťou 51 %. Keďže

golimumab preukázal približnú dávkovo úmernú FK po subkutánnom podaní, dá sa očakávať, že absolútna biologická dostupnosť po dávke 50 mg alebo 200 mg golimumabu bude podobná.

#### *Distribúcia*

Po jednorazovom i.v. podaní bol priemerný distribučný objem  $115 \pm 19$  ml/kg.

#### *Eliminácia*

Systémový klírens golimumabu bol odhadnutý na  $6,9 \pm 2,0$  ml/deň/kg. Hodnota terminálneho polčasu u zdravých osôb bola odhadnutá na približne  $12 \pm 3$  dni a podobné hodnoty sa pozorovali u pacientov s RA, PsA, AS alebo UC.

U pacientov s RA, PsA alebo AS, ktorí dostávali 50 mg golimumabu každé 4 týždne, sa dosiahol rovnovážny stav koncentrácií v sére v 12. týždni. Pri súbežnom podávaní MTX priniesla liečba s 50 mg golimumabu subkutánne každé 4 týždne priemerné ( $\pm$  smerodajná odchýlka) minimálne sérové koncentrácie v rovnovážnom stave približne  $0,6 \pm 0,4$   $\mu$ g/ml u pacientov s RA s aktívnou RA napriek liečbe MTX a približne  $0,5 \pm 0,4$   $\mu$ g/ml u pacientov s aktívnou PsA a približne  $0,8 \pm 0,4$   $\mu$ g/ml u pacientov s AS. Priemerné minimálne sérové koncentrácie golimumabu v rovnovážnom stave u pacientov s nr-axiálnou SpA boli podobné koncentráciám, ktoré sa pozorovali u pacientov s AS po subkutánnom podaní 50 mg golimumabu každé 4 týždne.

Pacienti s RA, PsA alebo AS, ktorí nedostávali súbežne MTX, mali približne o 30 % nižšie hodnoty minimálnych koncentrácií golimumabu v rovnovážnom stave než tí, ktorí dostávali golimumab s MTX. U obmedzeného počtu pacientov s RA liečených subkutánnym golimumabom počas 6-mesačného obdobia súbežné používanie MTX znížilo zdanlivý klírens golimumabu o približne 36 %. Populačná farmakokinetická analýza však naznačila, že súbežné používanie NSAID, perorálnych kortikosteroidov alebo sulfasalazínu nemalo vplyv na zdanlivý klírens golimumabu.

U pacientov s UC sa po indukčných dávkach 200 mg golimumabu v 0. týždni a 100 mg golimumabu v 2. týždni a udržiavacích dávkach 50 mg alebo 100 mg golimumabu subkutánne následne každé 4 týždne dosiahli sérové koncentrácie golimumabu v rovnovážnom stave približne 14 týždňov po začiatku liečby. Liečba 50 mg alebo 100 mg golimumabu subkutánne každé 4 týždne počas udržiavania viedla k priemernej minimálnej sérovej koncentrácii v rovnovážnom stave približne  $0,9 \pm 0,5$   $\mu$ g/ml a  $1,8 \pm 1,1$   $\mu$ g/ml.

Súbežné užívanie imunomodulátorov u pacientov s UC liečených 50 mg alebo 100 mg golimumabu subkutánne každé 4 týždne nemalo významný vplyv na minimálne hladiny golimumabu v rovnovážnom stave.

Pacienti, u ktorých sa vyvinuli protilátky proti golimumabu, mali v rovnovážnom stave všeobecne nízke minimálne sérové koncentrácie golimumabu (pozri časť 5.1).

#### *Linearita*

Golimumab vykazoval približne dávkovo úmernú farmakokinetiku u pacientov s RA v rozsahu dávok 0,1 mg až 10,0 mg/kg po jednorazovej intravenózne dávke. Po jednorazovej subkutánnej dávke u zdravých osôb sa v rozmedzí dávok 50 mg až 400 mg pozorovala farmakokinetika, ktorá bola tiež približne proporcionálna k dávke.

#### *Vplyv telesnej hmotnosti na farmakokinetiku*

Zistil sa trend k vyšším hodnotám zdanlivého klírensu golimumabu s narastajúcou telesnou hmotnosťou (pozri časť 4.2).

#### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetika golimumabu sa stanovila u 173 detí s pJIA s vekovým rozpätím od 2 do 17 rokov. V štúdií pJIA mali deti, ktoré dostávali subkutánne golimumab v dávke 30 mg/m<sup>2</sup> (maximálne 50 mg) každé 4 týždne, hodnoty mediánu minimálnych koncentrácií golimumabu v rovnovážnom stave, ktoré boli podobné v rôznych vekových skupinách a tiež podobné alebo trochu vyššie ako tie, pozorované u dospelých pacientov s RA, ktorí dostávali 50 mg golimumabu každé 4 týždne.

Farmakokinetické/farmakodynamické modelovanie populácie a simulácia u detí s pJIA potvrdili vzťah medzi expozíciami golimumabu v sére a klinickou účinnosťou a podporili dávkovací režim golimumabu 30 mg/m<sup>2</sup> každé 4 týždne u detí s pJIA.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

S golimumabom sa nevykonali žiadne štúdie mutagenity, štúdie fertility na zvieratách ani dlhodobé štúdie karcinogenity.

V štúdiách fertility a všeobecných reprodukčných funkcií myší, pri použití analogickej protilátky selektívne inhibujúcej funkčnú aktivitu myšieho TNF $\alpha$ , sa znížilo množstvo gravidných myší. Nie je známe, či bol tento nález spôsobený vplyvom na samce a/alebo samice. V štúdiu vývinovej toxicity vykonanej na myšiach pri aplikácii rovnakej analógnej protilátky u myší a pri použití golimumabu u opíc druhu *Cynomolgus* neboli zaznamenané žiadne dôkazy maternálnej toxicity, embryotoxicity alebo teratogenity.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Sorbitol (E 420)  
Histidín  
Monohydrát histidíniumpulchloridu  
Polysorbát 80  
Voda na injekcie

### 6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### 6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Naplnené pero uchovávať vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Simponi sa môže uchovávať pri teplotách do maximálne 25 °C počas jedného obdobia až do 30 dní, nesmie však presiahnuť pôvodný dátum expirácie vytlačený na škatuli. Nový dátum expirácie sa musí napísať na škatuľu (až do 30 dní od dátumu vybratia z chladničky).

Ak sa Simponi začne uchovávať pri izbovej teplote, nesmie sa vrátiť späť do chladničky. Ak sa Simponi nepoužije počas 30 dní uchovávania pri izbovej teplote, musí sa zlikvidovať.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Simponi 45 mg/0,45 ml injekčný roztok

0,45 ml roztoku naplneného v injekčnej striekačke (sklo typu 1) s napevno nasadenou ihlou (nerezová oceľ) a krytom ihly (kaučuk obsahujúci latex) v naplnenom pere. Každé naplnené pero môže dodať 0,1 ml až 0,45 ml v čiastkach po 0,05 ml.

Veľkosť balenia po 1 naplnenom pere.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Simponi sa dodáva ako jednorazové naplnené pero nazývané VarioJect. Každé balenie obsahuje návod na použitie, ktorý úplne popisuje spôsob používania pera. Po vybratí naplneného pera z chladničky sa má pero nechať dosiahnuť izbovú teplotu počas 30 minút pred podaním Simponi. Perom sa nesmie triasť.

Roztok je číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až svetložltý a môže obsahovať malé množstvo priehľadných alebo bielych častíc proteínov. Tento vzhľad nie je ničím nezvyčajným pre roztoky s obsahom proteínov. Simponi sa nesmie použiť pri zmene farby roztoku, zakalení alebo ak obsahuje viditeľné cudzie častice.

Podrobné inštrukcie o spôsobe prípravy a podaní Simponi v naplnenom pere sú súčasťou balenia.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/09/546/009 1 naplnené pero

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 1. októbra 2009  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. júna 2014

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. NÁZOV LIEKU

Simponi 50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere  
Simponi 50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Simponi 50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere  
Jedno 0,5 ml naplnené pero obsahuje 50 mg golimumabu\*.

Simponi 50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke  
Jedna 0,5 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 50 mg golimumabu\*.

\* Ľudská monoklonálna protilátka IgG1 $\kappa$  získaná z bunkovej línie hybridómu myši technológiou rekombinantnej DNA.

### Pomocná látka so známym účinkom

Každé naplnené pero obsahuje 20,5 mg sorbitolu v 50 mg dávke.  
Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 20,5 mg sorbitolu v 50 mg dávke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok naplnený v injekčnom pere (injekcia), SmartJect

Injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke (injekcia)

Roztok je číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až svetložltý.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Reumatoidná artritída (RA)

Simponi je v kombinácii s metotrexátom (MTX) indikovaný na:

- liečbu stredne závažnej až závažnej aktívnej reumatoidnej artritídy dospelým, u ktorých sa nedosiahla dostatočná odpoveď na liečbu ochorenie modifikujúcimi antireumatikami (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) vrátane MTX.
- liečbu závažnej aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy dospelým ešte neliečeným MTX.

Preukázalo sa, že Simponi v kombinácii s MTX znižuje rýchlosť progresie poškodenia kĺbov hodnotenú RTG a zlepšuje telesnú funkciu.

#### Juvenilná idiopatická artritída

*Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)*

Simponi je v kombinácii s MTX indikovaný na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy deťom vo veku 2 roky a starším, ktoré mali nedostatočnú odpoveď na predchádzajúcu liečbu MTX.

#### Psoriatická artritída (PsA)

Simponi, samostatne alebo v kombinácii s MTX, je indikovaný na liečbu aktívnej a progresívnej psoriatickej artritídy dospelým pacientom, u ktorých sa nedosiahla dostatočná odpoveď na liečbu DMARD. Preukázalo sa, že Simponi znižuje rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov

hodnotenú RTG u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými podtypmi ochorenia (pozri časť 5.1) a zlepšuje telesnú funkciu.

#### Axiálna spondyloartritída

##### *Ankylozujúca spondylitída (AS)*

Simponi je indikovaný na liečbu závažnej, aktívnej ankylozujúcej spondylitídy dospelým, ktorí dostatočne neodpovedali na konvenčnú liečbu.

##### *Axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu (nr-axiálna SpA)*

Simponi je indikovaný na liečbu závažnej, aktívnej axiálnej spondyloartritídy bez rádiografického dôkazu dospelým s objektívnymi prejavmi zápalu na základe indikácie zvýšenou hladinou C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo dôkazom pri zobrazení magnetickou rezonanciou (MR), s nedostatočnou odpoveďou na nesteroidové protizápalové liečivá (NSAID) alebo tým, ktorí tieto liečivá netolerujú.

#### Ulcerózna kolitída (UC)

Simponi je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej aktívnej ulceróznej kolitídy dospelým pacientom s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú liečbu vrátane kortikosteroidov a 6-merkaptopurínu (6-MP) alebo azatioprinu (AZA), alebo pacientom, ktorí takéto liečby netolerujú alebo sú u nich zdravotne kontraindikované.

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečbu majú iniciovať a dohliadať na ňu iba lekári špecialisti skúsení v diagnostike a liečbe reumatoidnej artritídy, polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, axiálnej spondyloartritídy bez rádiografického dôkazu alebo ulceróznej kolitídy. Pacienti, ktorí sa liečia Simponi, majú dostať kartu s pripomienkami pre pacienta.

#### Dávkovanie

##### *Reumatoidná artritída*

Simponi 50 mg sa podáva raz mesačne, vždy v rovnaký deň v mesiaci. Simponi sa má podávať súbežne s MTX.

##### *Psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída alebo axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu*

Simponi 50 mg sa podáva raz mesačne, vždy v rovnaký deň v mesiaci.

Pre všetky z vyššie uvedených indikácií dostupné údaje naznačujú, že sa klinická odpoveď dosiahne zvyčajne v priebehu 12. až 14. týždňa liečby (po 3-4 dávkach). U pacientov, u ktorých sa počas tohto obdobia nepotvrdil liečebný prínos, sa má zvážiť pokračovanie v liečbe.

Pacienti s telesnou hmotnosťou vyššou ako 100 kg

Pre všetky z vyššie uvedených indikácií sa u pacientov s RA, PsA, AS alebo nr-axiálnou SpA s telesnou hmotnosťou vyššou ako 100 kg, ktorí po 3 alebo 4 dávkach nedosiahli primeranú klinickú odpoveď, môže zvážiť zvýšenie dávky na 100 mg golimumabu raz mesačne, pričom treba vziať do úvahy zvýšené riziko niektorých závažných nežiaducich reakcií pri dávke 100 mg v porovnaní s dávkou 50 mg (pozri časť 4.8). U pacientov, u ktorých sa po podaní 3 až 4 ďalších dávok po 100 mg nepotvrdil liečebný prínos, sa má zvážiť pokračovanie v liečbe.

##### *Ulcerózna kolitída*

Pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 80 kg

Simponi sa podáva ako 200 mg úvodná dávka, po ktorej nasleduje 100 mg v 2. týždni. Pacienti, ktorí majú dostatočnú odpoveď, majú dostať 50 mg v 6. týždni a následne každé 4 týždne. U pacientov, ktorí nemajú dostatočnú odpoveď, môže byť prospešné pokračovanie so 100 mg v 6. týždni a následne každé 4 týždne (pozri časť 5.1).

Pacienti s telesnou hmotnosťou vyššou ako 80 kg alebo rovnou 80 kg  
Simponi sa podáva ako 200 mg úvodná dávka, po ktorej nasleduje 100 mg v 2. týždni, potom 100 mg každé 4 týždne (pozri časť 5.1).

Počas udržiavacej liečby sa dávka kortikosteroidov môže znižovať v súlade s usmerneniami pre klinickú prax.

Dostupné údaje naznačujú, že sa klinická odpoveď zvyčajne dosiahne v priebehu 12. – 14. týždňa liečby (po 4 dávkach). U pacientov, u ktorých sa počas tohto obdobia nepotvrdil liečebný prínos, sa má zvážiť pokračovanie v liečbe.

#### Vynechanie dávky

V prípade, že si pacient zabudne podať Simponi v plánovanom termíne, vynechaná dávka sa má podať hneď, ako si pacient spomenie. Pacienti majú byť poučení o tom, aby si nepodali dvojnásobnú dávku ako náhradu za vynechanú dávku.

Ďalšia dávka sa má podať podľa nasledujúcich pokynov:

- ak sa podanie oneskorí o menej ako 2 týždne, pacient si má podať vynechanú dávku a pokračovať podľa pôvodnej schémy.
- ak sa podanie oneskorí o viac ako 2 týždne, pacient si má podať vynechanú dávku a má sa stanoviť nová schéma, počínajúc dňom podania tejto injekcie.

#### Osobitné skupiny pacientov

*Staršie osoby (≥ 65 rokov)*

U starších osôb sa úprava dávky nevyžaduje.

*Porucha funkcie obličiek a pečene*

Simponi sa neskúmal v týchto skupinách pacientov. Odporúčanú dávku nie je možné stanoviť.

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Simponi u pacientov mladších ako 18 rokov pri indikáciách iných ako pJIA neboli stanovené.

*Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída*

Simponi 50 mg sa podáva raz mesačne, vždy v rovnaký deň v mesiaci, deťom s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg. Pre deti s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg je k dispozícii 45 mg/0,45 ml naplnené pero.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12. až 14. týždňa liečby (po 3 – 4 dávkach). U detí, u ktorých sa počas tohto obdobia nepotvrdil liečebný prínos, sa má zvážiť pokračovanie v liečbe.

#### Spôsob podávania

Simponi je na subkutánne použitie. Po dôkladnom oboznámení sa s technikou subkutánnej aplikácie si ho môžu pacienti podať sami, ak to ich lekár uzná za vhodné, s následným lekárskej dohľadom podľa potreby. Pacienti majú byť poučení o podaní celej dávky Simponi podľa podrobných inštrukcií o použití, ktoré sú súčasťou písomnej informácie pre používateľa. Ak sa vyžaduje podanie viacerých injekcií, injekcie sa majú podať do rôznych miest na tele.

Návod na použitie, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívna tuberkulóza (TBC) alebo iné závažné infekcie ako je sepsa a oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

Stredne závažné alebo závažné zlyhávanie srdca (NYHA trieda III/IV) (pozri časť 4.4).

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

##### Infekcie

Pacienti musia byť pred liečbou, počas liečby a po liečbe golimumabom dôkladne sledovaní, či sa u nich neobjaví infekcia vrátane tuberkulózy. Pretože eliminácia golimumabu môže trvať až 5 mesiacov, sledovanie má pokračovať počas celého obdobia. Ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia alebo sepsa, ďalšia liečba golimumabom sa nesmie podať (pozri časť 4.3).

Golimumab sa nemá podávať pacientom s klinicky závažnou aktívnou infekciou. Opatrnosť je potrebná, keď sa zvažuje použitie golimumabu u pacientov s chronickou infekciou alebo s anamnézou opakovaných infekcií. Pacientov treba poučiť a podľa možnosti sa vyhýbať potenciálnym rizikovým faktorom infekcií.

Pacienti užívajúcí TNF-blokátory sú náchylnejší na závažné infekcie.

U pacientov, ktorým bol podaný golimumab, sa hlásili bakteriálne infekcie (vrátane sepsy a pneumónie), mykobakteriálne infekcie (vrátane TBC), invazívne mykotické a oportúnne infekcie, vrátane smrteľných prípadov. Niektoré z týchto závažných infekcií sa vyskytli u pacientov so súbežnou imunosupresívnou liečbou, ktorá ich, okrem vlastného ochorenia, môže urobiť náchylnejšími na vznik infekcií. Pacienti, u ktorých sa vyvinula nová infekcia počas liečby golimumabom, sa majú starostlivo monitorovať a podstúpiť kompletne diagnostické vyšetrenie. Podávanie golimumabu sa má prerušiť, ak sa u pacienta vyvinie nová ťažká infekcia alebo sepsa a má sa začať vhodná antimikrobiálna alebo antimykotická liečba, pokiaľ nie je infekcia pod kontrolou.

U pacientov, ktorí žili alebo cestovali do oblastí, kde sú endemické invazívne mykotické infekcie, ako je histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza, sa majú pred začatím liečby golimumabom starostlivo zväziť prínosy a riziká liečby golimumabom. U rizikových pacientov liečených golimumabom, u ktorých sa vyvinie závažné systémové ochorenie, sa má zväziť podozrenie na invazívnu mykotickú infekciu. Ak je to možné, diagnostika a podanie empirickej antimykotickej liečby sa má u týchto pacientov vykonať po konzultácii s lekárom so skúsenosťami v starostlivosti o pacientov s invazívnymi mykotickými infekciami.

##### Tuberkulóza

U pacientov používajúcich golimumab sa hlásili prípady tuberkulózy. Je potrebné zdôrazniť, že vo väčšine týchto hlásení bola tuberkulóza extrapulmonálna, prebiehajúca buď ako lokálne alebo ako diseminované ochorenie.

Pred začatím liečby golimumabom sa musia všetci pacienti vyhodnotiť na aktívnu i neaktívnu („latentnú“) tuberkulózu. Toto vyhodnotenie má zahŕňať detailnú anamnézu s osobnou anamnézou tuberkulózy alebo možného predchádzajúceho kontaktu s tuberkulózou a predchádzajúcu a/alebo súčasnú imunosupresívnu liečbu. U všetkých pacientov sa majú urobiť vhodné skríningové vyšetrenia, t.j. tuberkulínový kožný test alebo krvné vyšetrenie a RTG hrudníka (možno aplikovať miestne odporúčania). Odporúča sa, aby sa vykonanie týchto testov zaznamenalo do karty s pripomienkami pre pacienta. Upozorňujeme predpisujúcich lekárov na riziko falošne negatívnych výsledkov tuberkulínových kožných testov, najmä u pacientov, ktorí sú ťažko chorí alebo imunokompromitovaní.

Ak sa diagnostikuje aktívna tuberkulóza, liečba golimumabom sa nesmie začať (pozri časť 4.3).

Ak je podozrenie na latentnú tuberkulózu, treba to konzultovať s lekárom s odbornosťou v liečbe tuberkulózy. Vo všetkých situáciách popísaných nižšie sa má veľmi starostlivo zväziť vyváženie pomeru prínosu/rizika liečby golimumabom.

Ak sa diagnostikuje neaktívna („latentná“) tuberkulóza, musí sa, predtým ako sa iniciuje liečba golimumabom, začať antituberkulóznou liečbou latentnej tuberkulózy, a to v súlade s miestnymi odporúčaniami.

U pacientov, ktorí majú niekoľko rizikových faktorov alebo významné rizikové faktory pre vznik tuberkulózy a majú negatívny test na latentnú tuberkulózu, sa musí pred nasadením golimumabu zväžiť antituberkulóznou liečba. Použitie antituberkulóznej liečby sa má tiež zväžiť pred nasadením golimumabu u pacientov s latentnou alebo aktívnou tuberkulózou v anamnéze, u ktorých nie je možné potvrdiť adekvátny priebeh liečby.

U pacientov liečených golimumabom počas a po liečbe latentnej tuberkulózy sa vyskytli prípady aktívnej tuberkulózy. Pacienti liečení golimumabom sa majú starostlivo sledovať na prejavy a príznaky aktívnej tuberkulózy, vrátane pacientov s negatívnym testom na latentnú tuberkulózu, pacientov, ktorí sú na latentnú tuberkulózu liečení, alebo pacientov, ktorí boli predtým liečení na tuberkulózu.

Všetci pacienti majú byť informovaní o tom, že musia vyhľadať lekársku pomoc, ak sa u nich počas liečby alebo po liečbe golimumabom objavia prejavy/príznaky, ktoré poukazujú na tuberkulózu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, zvýšená teplota).

#### Reaktivácia vírusovej hepatitídy B

U pacientov liečených TNF-antagonistom vrátane golimumabu, ktorí sú chronickými nositeľmi tohto vírusu (t.j. pozitívny povrchový antigén), sa objavila reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady mali fatálne následky.

Pred začatím liečby golimumabom majú byť pacienti vyšetrení na infekciu HBV. Pacientom s pozitívnym výsledkom vyšetrenia na infekciu HBV sa odporúča konzultácia s lekárom s odbornosťou na liečbu hepatitídy B.

Nositelia HBV, u ktorých je potrebná liečba golimumabom, sa majú starostlivo sledovať na prejavy a príznaky aktívnej HBV infekcie počas celej liečby a niekoľko mesiacov po ukončení liečby. Nie sú dostupné dostatočné údaje o liečbe pacientov, ktorí sú nositeľmi HBV a dostávajú antivírusovú liečbu v kombinácii s liečbou TNF-antagonistom, aby sa zabránilo reaktivácii HBV. U pacientov, u ktorých došlo k reaktivácii HBV, je potrebné golimumab ukončiť a má sa začať účinná antivírusová liečba s príslušnou podpornou liečbou.

#### Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

Potenciálna úloha liečby blokujúcej TNF v rozvoji malignít nie je známa. Podľa súčasných vedomostí nemožno u pacientov liečených TNF-antagonistom vylúčiť riziko vzniku lymfómov, leukémie alebo iných malignít. Keď sa zvažuje liečba blokujúca TNF u pacientov s malignitou v anamnéze alebo pri zvažovaní pokračovania liečby u pacientov, u ktorých sa vyvinula malignita, je potrebná opatrnosť.

#### *Malignity u detí a dospelých*

Malignity, niektoré fatálne, sa hlásili u detí, dospelých a mladých dospelých (do veku 22 rokov) liečených liečivami blokujúcimi TNF (začatie liečby vo veku  $\leq 18$  rokov) v období po uvedení lieku na trh. Približne polovica týchto prípadov boli lymfómy. Ďalšie prípady predstavovali rôzne druhy iných malignít a zahŕňali zriedkavé malignity zvyčajne súvisiace s imunosupresiou. Riziko rozvoja malignít u detí a dospelých liečených TNF-blokátormi nie je možné vylúčiť.

#### *Lymfóm a leukémia*

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní všetkých liečiv blokujúcich TNF vrátane golimumabu, sa pozorovalo viac prípadov lymfómu u pacientov, ktorí dostávali anti-TNF liečbu, v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine. V priebehu fázy IIb a fázy III klinických skúšaní Simponi pri RA, PsA a AS, bola incidencia lymfómu u pacientov liečených golimumabom vyššia, ako sa očakáva v bežnej populácii. U pacientov liečených golimumabom sa hlásili prípady leukémie. U pacientov

s reumatoidnou artritídou s dlhotrvajúcim, vysoko aktívnym zápalovým ochorením je zvýšené základné riziko vzniku lymfómov a leukémie, čo komplikuje odhad rizika.

U pacientov liečených inými liečivami blokujúcimi TNF sa po ich uvedení na trh hlásili zriedkavé prípady hepatosplenického lymfómu T-buniek (HSTCL) (pozri časť 4.8). Tento zriedkavý typ lymfómu T-buniek má veľmi agresívny priebeh ochorenia a je zvyčajne smrteľný. Väčšina prípadov sa objavila u dospievajúcich a mladých dospelých mužov, z ktorých takmer všetci užívali súbežnú liečbu azatioprinom (AZA) alebo 6-merkaptopurínom (6-MP) na zápalové ochorenie čreva. Možné riziko pri kombinácii AZA alebo 6-MP a golimumabu sa má starostlivo zvážiť. Riziko vzniku hepatosplenického lymfómu T-buniek u pacientov liečených blokátormi TNF nie je možné vylúčiť.

#### *Malignity iné ako lymfóm*

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní Simponi fázy IIb a fázy III s RA, PsA, AS a UC, bola incidencia nelymfómových malignít (okrem nemelanómového karcinómu kože) podobná po golimumabe a v kontrolných skupinách.

#### *Dysplázia/karcinóm hrubého čreva*

Nie je známe, či má liečba golimumabom vplyv na riziko vzniku dysplázie alebo rakoviny hrubého čreva. Všetci pacienti s ulceróznou kolitídou, u ktorých je zvýšené riziko dysplázie alebo rakoviny hrubého čreva (napríklad pacienti s dlhodobou pretrvávajúcou ulceróznou kolitídou alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou) alebo s dyspláziou alebo karcinómom hrubého čreva v anamnéze, majú byť pred liečbou a počas celého priebehu ich ochorenia v pravidelných intervaloch vyšetrovaní na prítomnosť dysplázie. Toto vyšetrenie má zahŕňať kolonoskopiu a biopsie podľa miestnych odporúčaní. U pacientov s novo diagnostikovanou dyspláziou, ktorí sa liečia golimumabom, sa musia pozorne prehodnotiť riziká a prínosy pre konkrétneho pacienta a má sa zvážiť, či sa má v liečbe pokračovať.

V prieskumnom klinickom skúšaní, ktoré hodnotilo používanie golimumabu u pacientov so závažnou perzistujúcou astmou, bolo hlásených viac malignít u pacientov liečených golimumabom v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine (pozri časť 4.8). Význam tohto nálezu nie je známy.

V prieskumnom klinickom skúšaní, ktoré hodnotilo používanie iného anti-TNF liečiva, infliximabu, u pacientov s mierne závažnou až závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP), sa hlásilo viac malignít u pacientov liečených infliximabom, prevažne v pľúcach alebo na hlave a krku, v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine. Všetci pacienti mali v anamnéze intenzívne fajčenie. Z tohto dôvodu je potrebná opatrnosť pri používaní akéhokoľvek TNF-antagonistu u pacientov s CHOCHP, tak ako aj u pacientov so zvýšeným rizikom vývoja malignity z dôvodu intenzívneho fajčenia.

#### *Rakovina kože*

U pacientov liečených blokátormi TNF vrátane golimumabu sa hlásil výskyt melanómu a karcinómu z Merkelových buniek (pozri časť 4.8). Odporúča sa vykonávať pravidelné vyšetrenie kože, najmä u pacientov s rizikovými faktormi pre vznik rakoviny kože.

#### Kongestívne zlyhávanie srdca (congestive heart failure, CHF)

Pri TNF-blokátoroch vrátane golimumabu boli hlásené prípady zhoršenia kongestívneho zlyhávania srdca (CHF) a nový vznik CHF. Niektoré prípady mali fatálne následky. V klinickom skúšaní s iným TNF-antagonistom sa pozorovalo zhoršenie kongestívneho zlyhávania srdca a zvýšenie mortality z dôvodu CHF. Golimumab sa u pacientov s CHF neskúmal. Golimumab sa má použiť s opatrnosťou u pacientov s miernym zlyhávaním srdca (NYHA trieda I/II). Pacienti, u ktorých sa rozvinú nové alebo sa zhoršia príznaky zlyhávania srdca, sa majú dôkladne sledovať a podávanie golimumabu sa musí ukončiť (pozri časť 4.3).

#### Neurologické udalosti

Použitie liečiv blokujúcich TNF vrátane golimumabu bolo spojené s prípadmi nového vzniku alebo exacerbácie klinických príznakov a/alebo rádiografickým dôkazom demyelinizačných porúch centrálného nervového systému vrátane roztrúsenej sklerózy a periférnych demyelinizačných porúch.

U pacientov s existujúcimi alebo nedávno diagnostikovanými demyelinizačnými poruchami sa majú pred začatím liečby golimumabom starostlivo zvážiť prínosy a riziká anti-TNF liečby. Ak sa tieto poruchy vyvinú, má sa zvážiť ukončenie liečby golimumabom (pozri časť 4.8).

#### Chirurgický výkon

Skúsenosti o bezpečnosti liečby golimumabom u pacientov, ktorí sa podrobili chirurgickému výkonu vrátane artroplastiky, sú obmedzené. Ak sa plánuje chirurgický výkon, má sa zohľadniť dlhý biologický polčas. Pacient, ktorý počas liečby golimumabom potrebuje chirurgický výkon, sa má pozorne sledovať z dôvodu infekcií a majú sa vykonať náležité opatrenia.

#### Imunosupresia

Existuje možnosť, že liečivá blokujúce TNF vrátane golimumabu ovplyvňujú obranyschopnosť organizmu voči infekciám a malignitám, keďže TNF sprostredkúva zápalový proces a moduluje bunkové imunitné odpovede.

#### Autoimunitné procesy

Relatívny deficit TNF $\alpha$  spôsobený anti-TNF liečbou môže viesť k rozvoju autoimunitného procesu. Ak sa u pacienta po liečbe golimumabom vyvinú príznaky pripomínajúce lupusu podobný syndróm a ak má pacient pozitívne protilátky proti dvojvláknovej DNA, liečba golimumabom sa má ukončiť (pozri časť 4.8).

#### Hematologické reakcie

U pacientov dostávajúcich TNF-blokátory vrátane golimumabu boli hlásené pancytopenia, leukopénia, neutropénia, agranulocytóza, aplastická anémia a trombocytopenia. Všetkým pacientom sa má odporučiť okamžite vyhľadať lekársku starostlivosť, ak sa rozvinú prejavy a príznaky naznačujúce dyskrázie krvi (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými signifikantnými hematologickými abnormalitami sa má zvážiť ukončenie liečby golimumabom.

#### Súbežné podávanie TNF-antagonistov a anakinry

V klinických štúdiách so súbežným používaním anakinry a iného liečiva blokujúceho TNF, etanerceptu, sa pozorovali závažné infekcie a neutropénia, bez prídavného klinického prínosu. Kvôli charakteru nežiaducich udalostí, pozorovaných pri tejto kombinovanej liečbe, podobné toxicity môžu tiež vyústiť z kombinácie s anakinrou a inými liečivami blokujúcimi TNF. Kombinácia golimumabu a anakinry sa neodporúča.

#### Súbežné podávanie TNF-antagonistov a abataceptu

V klinických štúdiách sa súbežné podávanie TNF-antagonistov a abataceptu spájalo so zvýšeným rizikom infekcií, vrátane závažných infekcií, v porovnaní s TNF-antagonistami samotnými, bez zvýšeného klinického prínosu. Kombinácia golimumabu a abataceptu sa neodporúča.

#### Súbežné podávanie s inými biologickými liečivami

Existujú nedostatočné informácie týkajúce sa súbežného používania golimumabu s inými biologickými liečivami používanými na liečbu rovnakých ochorení ako golimumab. Súbežné používanie golimumabu s týmito biologickými liečivami sa neodporúča vzhľadom na možnosť zvýšeného rizika vzniku infekcie a iných potenciálnych farmakologických interakcií.

#### Zámena jednotlivých biologických DMARDs

Pri prechode z jedného biologického liečiva na iné sa má postupovať s opatrnosťou a pacienti majú byť naďalej monitorovaní, pretože prekryvanie biologického účinku môže ďalej zvyšovať riziko vzniku nežiaducich udalostí vrátane infekcie.

#### Očkovania/infekčné látky na terapeutické účely

Pacienti liečení golimumabom môžu byť súčasne očkovaní, s výnimkou živých vakcín (pozri časti 4.5 a 4.6). U pacientov, ktorí dostávajú anti-TNF liečbu, sú dostupné obmedzené údaje týkajúce sa odpovede na očkovanie živými vakcínami alebo sekundárneho prenosu infekcie živými vakcínami. Použitie živých vakcín môže viesť k vzniku klinických infekcií vrátane diseminovaných infekcií.

Iné použitia infekčných látok na terapeutické účely, ako sú napr. živé atenuované baktérie (napr. BCG na instiláciu do močového mechúra na liečbu rakoviny) môžu viesť ku vzniku klinických infekcií vrátane diseminovaných infekcií. Odporúča sa, aby sa infekčné látky na terapeutické účely nepodávali súbežne s golimumabom.

#### Alergické reakcie

Po uvedení lieku na trh boli po podaní golimumabu hlásené závažné systémové hypersenzitívne reakcie (vrátane anafylaktickej reakcie). Niektoré z týchto reakcií sa vyskytli po prvom podaní golimumabu. Ak sa objaví anafylaktická reakcia alebo iné závažné alergické reakcie, podávanie golimumabu sa má okamžite ukončiť a má sa iniciovať príslušná liečba.

#### *Precitlivenosť na latex*

Ochranný kryt ihly na naplnenom pere alebo naplnenej injekčnej striekačke je vyrobený zo suchého prírodného kaučuku, ktorý obsahuje latex a môže vyvolať alergické reakcie u osôb precitlivých na latex.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Staršie osoby (≥ 65 rokov)*

Vo fáze III štúdií s RA, PsA, AS a UC nebol pozorovaný výrazný rozdiel v nežiaducich udalostiach (adverse event, AE), v závažných nežiaducich udalostiach (serious adverse event, SAE) a v závažných infekciách u pacientov vo veku 65 rokov alebo starších, ktorí dostávali golimumab v porovnaní s mladšími pacientmi. Je však potrebná opatrnosť v liečbe starších osôb a zvláštna pozornosť sa musí venovať vzhľadom k výskytu infekcií. V štúdií nr-axiálnej SpA neboli žiadni pacienti vo veku 45 rokov a starší.

##### *Porucha funkcie obličiek a pečene*

Špecifické štúdie golimumabu u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa nevykonali. Golimumab sa má používať s opatrnosťou u osôb s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

##### *Deti a dospievajúci*

#### Očkovania

Odporúča sa, aby detskí a dospievajúci pacienti pred začatím liečby golimumabom, ak je to možné, absolvovali všetky očkovania v súlade so súčasnými odporúčaniami pre imunizáciu (pozri Očkovania/infekčné látky na terapeutické účely vyššie).

#### Pomocné látky

Simponi obsahuje sorbitol (E420). U pacientov s dedičnou neznášanlivosťou fruktózy sa musí vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave (pozri časť 2).

#### Možnosť chýb pri podávaní lieku

Simponi je registrovaný v silách 50 mg a 100 mg na subkutánne podanie. Je dôležité, aby sa použila správna sila na podanie správnej dávky, ako je to indikované v dávkovaní (pozri časť 4.2). Má sa dbať na to, aby sa poskytla správna sila, aby sa zaistilo, že u pacientov nedôjde k poddávkovaniu alebo predávkovaniu.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

#### Súbežné používanie s inými biologickými liečivami

Kombinácia golimumabu s inými biologickými liečivami používanými na liečbu rovnakých ochorení ako golimumab vrátane anakinry a abataceptu sa neodporúča (pozri časť 4.4).



#### Živé vakcíny/infekčné látky na terapeutické účely

Živé vakcíny sa nemajú podávať súbežne s golimumabom (pozri časti 4.4 a 4.6).

Infekčné látky na terapeutické účely sa nemajú podávať súbežne s golimumabom (pozri časť 4.4).

#### Metotrexát

I napriek tomu, že súbežné použitie MTX vyvoláva u pacientov s RA, PsA a AS vyššie minimálne koncentrácie golimumabu v rovnovážnom stave, údaje nenaznačujú, že je potrebná úprava dávky či už golimumabu alebo MTX (pozri časť 5.2).

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať vhodnú antikoncepciu na zabránenie gravidity a pokračovať v jej používaní najmenej 6 mesiacov po poslednej liečbe golimumabom.

#### Gravidita

K dispozícii je malé množstvo (približne 400) prospektívne zozbieraných údajov z gravidít vystavených golimumabu, ktoré viedli k živému pôrodu so známymi výsledkami vrátane 220 gravidít vystavených počas prvého trimestra. V populačnej štúdií zo severnej Európy zahŕňajúcej 131 gravidít (a 134 dočiat) sa po expozícii Simponi *in utero* vyskytlo 6/134 (4,5 %) udalostí závažných vrodených anomálií oproti 599/10 823 (5,5 %) udalostiam pre nebiologickú systémovú liečbu v porovnaní so 4,6 % v celkovej populácii štúdie. Pomery šancí (odds ratio, OR) upravené na intervenujúce premenné boli OR 0,79 (95 % IS 0,35 – 1,81) pre Simponi oproti nebiologickej systémovej liečbe a OR 0,95 (95 % IS 0,42 – 2,16) pre Simponi oproti celkovej populácii, v uvedenom poradí.

Z dôvodu jeho inhibície TNF môže golimumab podávaný počas gravidity ovplyvniť normálne imunitné odpovede novorodenca. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky s ohľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Dostupné klinické skúsenosti sú obmedzené. Golimumab sa má používať počas gravidity, len ak je to jednoznačne nevyhnutné.

Golimumab prechádza placentou. Po liečbe monoklonálnou protilátkou blokujúcou TNF počas gravidity sa počas 6 mesiacov zistili protilátky v sére dojčiat a narodeného liečenej matke. V dôsledku toho môžu mať tieto dojčatá zvýšené riziko infekcie. Podanie živých vakcín dojčatám vystaveným golimumabu *in utero* sa neodporúča po dobu 6 mesiacov po matkinej poslednej injekcii golimumabu počas gravidity (pozri časti 4.4 a 4.5).

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa golimumab vylučuje do ľudského mlieka alebo či sa po užití systémovo absorbuje. Ukázalo sa, že golimumab prestupuje do materského mlieka opíc, a pretože ľudské imunoglobulíny prestupujú do materského mlieka, ženy nesmú dojčiť v priebehu liečby a najmenej 6 mesiacov po liečbe golimumabom.

#### Fertilita

S golimumabom sa nevykonali žiadne štúdie fertility na zvieratách. Štúdia fertility na myšiach pri použití analogickej protilátky selektívne inhibujúcej funkčnú aktivitu myšieho TNF $\alpha$  nepreukázala žiadne významné účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Simponi má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní Simponi sa však môže objaviť závrat (pozri časť 4.8).

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

V kontrolovanom období pivotných skúšaní RA, PsA, AS, nr-axiálnej SpA a UC bola najčastejšou nežiaducou reakciou (adverse reaction, AR) infekcia horných dýchacích ciest, ktorá sa hlásila u 12,6 % pacientov liečených golimumabom v porovnaní s 11,0 % pacientov v kontrolnej skupine. Najzávažnejšie AR, ktoré boli hlásené pri golimumabe, zahŕňajú závažné infekcie (vrátane sepsy, pneumónie, tuberkulózy, invazívnych mykotických a oportúnnych infekcií), demyelinizačné poruchy, reaktiváciu HBV, CHF, autoimunitné procesy (lupusu podobný syndróm), hematologické reakcie, závažnú systémovú hypersenzitivitu (vrátane anafylaktickej reakcie), vaskulitídu, lymfóm a leukémiu (pozri časť 4.4).

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

AR pozorované v klinických štúdiách a celosvetovo hlásené po uvedení golimumabu na trh sú uvedené v tabuľke 1. V rámci stanovených tried orgánových systémov sú AR vymenované pod hlavičkami frekvencií výskytu s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 1**  
**Tabuľkový zoznam AR**

Infekcie a nákazy	Veľmi časté: Infekcie horných dýchacích ciest (nazofaryngitída, faryngitída, laryngitída a rinitída) Časté: Bakteriálne infekcie (ako je flegmóna), infekcie dolných dýchacích ciest (ako je pneumónia), vírusové infekcie (ako je chrípka a herpes), bronchitída, sinusitída, povrchové mykotické infekcie, absces Menej časté: Sepsa vrátane septického šoku, pyelonefritída Zriedkavé: Tuberkulóza, oportúnne infekcie (ako sú invazívne mykotické infekcie [histoplazmóza, kokcidioidomykóza, pneumocystóza], bakteriálna, atypická mykobakteriálna a protozoálna infekcia), reaktivácia hepatitídy B, bakteriálna artritída, infekčná burzitída
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov	Menej časté: Neoplazmy (ako sú karcinóm kože, skvamocelulárny karcinóm a melanocytový névus) Zriedkavé: Lymfóm, leukémia, melanóm, karcinóm z Merkelových buniek Neznáme: Hepatosplenický lymfóm T-buniek*, Kaposiho sarkóm
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté: Leukopénia (vrátane neutropénie), anémia Menej časté: Trombocytopénia, pancytopénia Zriedkavé: Aplastická anémia, agranulocytóza
Poruchy imunitného systému	Časté: Alergické reakcie (bronchospazmus, hypersenzitivita, urtikária), pozitívne autoprotilátky Zriedkavé: Závažné systémové hypersenzitívne reakcie (vrátane anafylaktickej reakcie), vaskulitída (systémová), sarkoidóza
Poruchy endokrinného systému	Menej časté: Poruchy štítnej žľazy (ako sú hypotyroidizmus, hypertyroidizmus a struma)
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté: Zvýšenie glukózy v krvi, zvýšenie lipidov
Psychické poruchy	Časté: Depresia, insomnia
Poruchy nervového systému	Časté: Závrat, bolesť hlavy, parestézia

	Menej časté: Poruchy rovnováhy Zriedkavé: Demyelinizačné poruchy (centrálne a periférne), poruchy chuti
Poruchy oka	Menej časté: Poruchy zraku (ako je zahmlené videnie a zníženie zrakovej ostrosti), konjunktivitída, alergická oči (ako je svrbenie a podráždenie)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté: Arytmia, ischemické poruchy koronárnych artérií Zriedkavé: Kongestívne zlyhávanie srdca (nové alebo zhoršujúce sa)
Poruchy ciev	Časté: Hypertenzia Menej časté: Trombóza (ako je hĺbková venózna alebo aorty), sčervenenie Zriedkavé: Raynaudov fenomén
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté: Astma a pridružené príznaky (ako sú sipot a bronchiálna hyperaktivita) Menej časté: Intersticiálna choroba pľúc
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté: Dyspepsia, gastrointestinálna a abdominálna bolesť, nauzea, gastrointestinálne zápalové poruchy (ako sú gastritída a kolitída), stomatitída Menej časté: Zápcha, gastroezofágová refluxová choroba
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté: Zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza Menej časté: Cholelitiáza, poruchy pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté: Svrbenie, vyrážka, alopecia, dermatitída Menej časté: Bulózne kožné reakcie, psoriáza (nová alebo zhoršená psoriáza, palmárna/plantárna a pustulárna), urtikária Zriedkavé: Lichenoidné reakcie, odlupovanie kože, vaskulitída (kutánna) Neznáme: Zhoršenie príznakov dermatomyozitídy
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Zriedkavé: Lupusu podobný syndróm
Poruchy obličiek a močových ciest	Zriedkavé: Poruchy močového mechúra, poruchy obličiek
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté: Poruchy prsníkov, menštruačné poruchy
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté: Pyrexia, asténia, reakcie v mieste podania injekcie (ako sú erytém, urtikária, zdurení, bolesť, modrina, svrbenie, podráždenie a parestézia v mieste vpichu), diskomfort na hrudníku Zriedkavé: Zhoršené hojenie
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté: Zlomeniny kostí

\* pozorované u iných liečiv blokujúcich TNF

V celej tejto časti je pre všetky spôsoby použitia golimumabu všeobecne uvedený medián trvania následného sledovania (približne 4 roky). Keďže pacienti mohli byť prestavení z jednej dávky na druhú, medián trvania následného sledovania je rôzny v prípadoch, keď sa spôsob použitia golimumabu charakterizoval prostredníctvom dávky (približne 2 roky pre 50 mg dávku a približne 3 roky pre 100 mg dávku).

## Popis vybraných nežiaducich reakcií

### *Infekcie*

V kontrolovanom období pivotných skúšaní bola najčastejšou nežiaducou reakciou infekcia horných dýchacích ciest, ktorá sa hlásila u 12,6 % pacientov liečených golimumabom (incidencia na 100 patientskych rokov: 60,8; 95% IS: 55,0; 67,1) v porovnaní s 11,0 % pacientov v kontrolnej skupine (incidencia na 100 patientskych rokov: 54,5; 95% IS: 46,1; 64,0). Počas kontrolovaných a nekontrolovaných častí štúdií s mediánom sledovania približne 4 roky bola incidencia infekcií horných dýchacích ciest u pacientov liečených golimumabom 34,9 udalostí na 100 patientskych rokov; 95% IS: 33,8; 36,0.

V kontrolovanom období pivotných skúšaní sa pozorovali infekcie u 23,0 % pacientov liečených golimumabom (incidencia na 100 patientskych rokov: 132,0; 95% IS: 123,3; 141,1), v porovnaní s 20,2 % u pacientov v kontrolnej skupine (incidencia na 100 patientskych rokov: 122,3; 95% IS: 109,5; 136,2). Počas kontrolovaných a nekontrolovaných častí klinických štúdií s mediánom sledovania približne 4 roky bola incidencia infekcií u pacientov liečených golimumabom 81,1 udalostí na 100 patientskych rokov; 95% IS: 79,5; 82,8.

V kontrolovanom období skúšaní RA, PsA, AS a nr-axiálnej SpA sa pozorovali závažné infekcie u 1,2 % pacientov liečených golimumabom a u 1,2 % pacientov v kontrolnej liečenej skupine. Incidencia závažných infekcií na 100 patientskych rokov následného sledovania v kontrolovanom období skúšaní RA, PsA, AS a nr-axiálnej SpA bola 7,3; 95% IS: 4,6; 11,1 v skupine so 100 mg golimumabu, 2,9; 95% IS: 1,2; 6,0 v skupine s 50 mg golimumabu a 3,6; 95% IS: 1,5; 7,0 v skupine s placebom. V kontrolovanom období skúšaní zameraných na nasadenie golimumabu pri UC sa závažné infekcie pozorovali u 0,8 % pacientov liečených golimumabom v porovnaní s 1,5 % pacientov s kontrolnou liečbou. Závažné infekcie pozorované u pacientov liečených golimumabom zahŕňali tuberkulózu, bakteriálne infekcie vrátane sepsy a pneumónie, invazívne mykotické infekcie a iné oportúnne infekcie. Niektoré z týchto infekcií boli fatálne. Počas kontrolovaných a nekontrolovaných častí pivotných skúšaní s mediánom sledovania až do 3 rokov bola u pacientov, ktorí dostávali 100 mg golimumabu, pozorovaná vyššia incidencia závažných infekcií vrátane oportúnnych infekcií a tuberkulózy v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali 50 mg golimumabu. Incidencia všetkých závažných infekcií na 100 patientskych rokov bola 4,1; 95% IS: 3,6; 4,5 u pacientov, ktorí dostávali 100 mg golimumabu a 2,5; 95% IS: 2,0; 3,1 u pacientov, ktorí dostávali 50 mg golimumabu.

### *Malignity*

#### Lymfóm

Počas pivotných skúšaní bola incidencia lymfómu u pacientov liečených golimumabom vyššia, než sa očakáva v bežnej populácii. Počas kontrolovaných a nekontrolovaných častí týchto skúšaní s mediánom sledovania až do 3 rokov bola vyššia incidencia lymfómu pozorovaná u pacientov, ktorí dostávali 100 mg golimumabu v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali 50 mg golimumabu. Lymfóm sa diagnostikoval u 11 osôb (1 v skupinách liečených s 50 mg golimumabu a 10 v skupinách liečených so 100 mg golimumabu) s incidenciou (95% IS) na 100 patientskych rokov následného sledovania 0,03 (0,00; 0,15) udalostí pre golimumab 50 mg a 0,13 (0,06; 0,24) udalostí pre golimumab 100 mg a 0,00 (0,00; 0,57) udalostí pre placebo. Väčšina lymfómov sa vyskytla v štúdií GO-AFTER, v ktorej boli zaradení pacienti s predošlou expozíciou anti-TNF liečivám, ktorí mali dlhšie trvajúce a refraktérnejšie ochorenie (pozri časť 4.4).

#### Malignity iné než lymfóm

V kontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní a počas približne 4 rokov následného sledovania bola podobná incidencia nelymfómových malignít (vylúčený nemelanómový karcinóm kože) medzi golimumabom a kontrolnými skupinami. Počas približne 4 rokov následného sledovania bola incidencia nelymfómových malignít (vylúčený nemelanómový karcinóm kože) podobná všeobecnej populácii.

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní s mediánom sledovania až do 3 rokov bol nemelanómový karcinóm kože diagnostikovaný u 5 osôb v skupine dostávajúcej placebo, 10 s golimumabom 50 mg a 31 s golimumabom 100 mg s incidenciou (95% IS) na 100 patientskych rokov v následnom sledovaní 0,36 (0,26; 0,49) pre kombinovaný golimumab a 0,87 (0,28; 2,04) pre placebo.

V kontrolovanom a nekontrolovanom období pivotných skúšaní s mediánom sledovania až do 3 rokov boli malignity okrem melanómového, nemelanómového karcinómu kože a lymfómu diagnostikované u 5 osôb v skupine dostávajúcej placebo, 21 s golimumabom 50 mg a 34 s golimumabom 100 mg s incidenciou (95% IS) na 100 patientskych rokov v následnom sledovaní 0,48 (0,36; 0,62) pre kombinovaný golimumab a 0,87 (0,28; 2,04) pre placebo (pozri časť 4.4).

#### Prípady hlásené v klinických štúdiách s astmou

V prieskumnej klinickej štúdií bol pacientom so závažnou perzistujúcou astmou podávaný golimumab v záťažovej dávke (150 % určenej terapeutickú dávky) subkutánne v týždni 0 a následne v dávkach 200 mg golimumabu, 100 mg golimumabu alebo 50 mg golimumabu každé 4 týždne subkutánne až do 52. týždňa. Hlásilo sa osem malignít v kombinovanej skupine liečenej golimumabom (n = 230) a žiadna v skupine dostávajúcej placebo (n = 79). Lymfóm sa hlásil u 1 pacienta, nemelanómový karcinóm kože u 2 pacientov a iné malignity u 5 pacientov. U žiadneho typu malignity nevzniklo špecifické zoskupovanie.

Počas placebo kontrolovanej časti štúdie bola incidencia (95% IS) všetkých malignít na 100 patientskych rokov v následnom sledovaní 3,19 (1,38; 6,28) v skupine s golimumabom. V tejto štúdií bola incidencia (95% IS) na 100 patientskych rokov v následnom sledovaní u osôb liečených golimumabom 0,40 (0,01; 2,20) pre lymfóm, 0,79 (0,10; 2,86) pre nemelanómové karcinómy kože a 1,99 (0,64; 4,63) pre iné malignity. U osôb s placebo bola incidencia (95% IS) na 100 patientskych rokov v následnom sledovaní týchto malignít 0,00 (0,00; 2,94). Význam tohto nálezu nie je známy.

#### *Neurologické udalosti*

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní s mediánom sledovania až do 3 rokov sa pozorovala väčšia incidencia demyelinizácie u pacientov, ktorí dostávali 100 mg golimumabu v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali 50 mg golimumabu (pozri časť 4.4).

#### *Zvýšenia hepatálnych enzýmov*

V kontrolovanom období pivotných skúšaní RA a PsA sa vyskytlo mierne zvýšenie ALT (> 1 a < 3 x horná hranica normálu (ULN)) v štúdiách s RA a PsA v podobnej miere u pacientov s golimumabom a u kontrolných pacientov (22,1 % k 27,4 % pacientov). V štúdiách s AS a nr-axiálnou SpA malo mierne zvýšenie ALT viac pacientov liečených golimumabom (26,9 %) než pacienti v kontrolnej skupine (10,6 %). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní RA a PsA s mediánom sledovania približne 5 rokov bola v štúdiách s RA a PsA incidencia mierneho zvýšenia ALT podobná u pacientov liečených golimumabom a u kontrolných pacientov. V kontrolovanom období pivotných skúšaní zameraných na nasadenie golimumabu pri UC sa vyskytli mierne zvýšenia ALT (> 1 a < 3 x ULN) v podobnej miere u pacientov liečených golimumabom (8,0 %) a u pacientov v kontrolnej skupine (6,9 %). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní UC s mediánom sledovania približne 2 roky bol podiel pacientov s miernymi zvýšeniami ALT 24,7 % u pacientov dostávajúcich golimumab počas udržiavacej časti štúdie UC.

Zvýšenie ALT  $\geq 5$  x ULN bolo v kontrolovanom období pivotných skúšaní RA a AS menej časté a pozorovalo sa častejšie u pacientov liečených golimumabom (0,4 % a 0,9 %) než u kontrolných pacientov (0,0 %). Táto tendencia sa nepozorovala v skupine s PsA. V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní RA, PsA a AS s mediánom sledovania 5 rokov bola incidencia zvýšenia ALT  $\geq 5$  x ULN podobná u pacientov liečených golimumabom aj u kontrolných pacientov. Vo všeobecnosti boli tieto zvýšenia asymptomatické a abnormality poklesli alebo vymizli, či už pri pokračovaní liečby alebo po ukončení podávania golimumabu alebo po modifikácii súbežne podávaných liekov. V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach štúdie nr-axiálnej SpA (až do 1 roka) sa nehlásili žiadne prípady. V kontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní zameraných na

nasadenie golimumabu pri UC sa vyskytli zvýšenia ALT  $\geq 5$  x ULN v podobnej miere u pacientov liečených golimumabom (0,3 %) a u kontrolných pacientov (1,0 %). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní UC s mediánom sledovania približne 2 roky bol podiel pacientov so zvýšeniami ALT  $\geq 5$  x ULN 0,8 % u pacientov dostávajúcich golimumab počas udržiavacej časti štúdie UC.

Počas pivotných skúšaní RA, PsA, AS a nr-axiálnej SpA sa u jedného pacienta v skúšaní RA liečeného golimumabom s existujúcimi hepatálnymi abnormalitami a zamenenými liekmi vyvinula fatálna neinfekčná hepatitída so žltackou. Úloha golimumabu ako prispievajúceho alebo zhoršujúceho činiteľa nemôže byť vylúčená.

#### *Reakcie v mieste podania*

V kontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní malo 5,4 % pacientov liečených golimumabom reakciu v mieste podania v porovnaní s 2,0 % kontrolných pacientov. Prítomnosť protilátok proti golimumabu môže zvýšiť riziko reakcií v mieste podania. Väčšina reakcií v mieste podania bola mierna alebo stredne závažná a najčastejšie sa manifestovala ako erytém v mieste podania. Reakcie v mieste podania všeobecne nemusia nutne viesť k ukončeniu liečby.

V kontrolovaných klinických skúšaní fázy IIb a/alebo III s RA, PsA, AS, nr-axiálnou SpA, závažnou perzistujúcou astmou a v skúšaní fázy II/III s UC sa u žiadneho pacienta liečeného golimumabom neobjavili anafylaktické reakcie.

#### *Autoimunitné protilátky*

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní boli počas 1 roka následného sledovania nanovo ANA-pozitívne 3,5 % pacientov liečených golimumabom a 2,3 % kontrolných pacientov (s titrom 1:160 alebo vyšším). Frekvencia protilátok anti-dsDNA za 1 rok následného sledovania bola 1,1 % u pacientov, ktorí boli na začiatku anti-dsDNA negatívni.

#### *Pediatrická populácia*

##### *Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)*

Bezpečnosť golimumabu sa skúmala v štúdií fázy III so 173 pacientmi s pJIA vo veku 2 až 17 rokov. Priemerná doba sledovania bola približne 2 roky. V tejto štúdií boli typ a frekvencia hlásených nežiaducich udalostí vo všeobecnosti podobné tým pozorovaným v štúdiách u dospelých s RA.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

## **4.9 Predávkovanie**

V klinickej štúdií boli jednorazovo intravenózne podané dávky až do 10 mg/kg bez toxicity limitujúcej dávku. V prípade predávkovania sa odporúča sledovanie pacienta na akékoľvek prejavy a príznaky nežiaducich účinkov a okamžite sa má začať vhodná symptomatická liečba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory tumor nekrotizujúceho alfa faktora (TNF- $\alpha$ ), ATC kód: L04AB06

### Mechanizmus účinku

Golimumab je ľudská monoklonálna protilátka, ktorá vytvára stabilné komplexy s vysokou afinitou so solubilnými aj transmembránovými bioaktívnymi formami ľudského TNF- $\alpha$ , čím zabraňuje naviazanie TNF- $\alpha$  na jeho receptory.

### Farmakodynamické účinky

Naviazaním golimumabu na ľudský TNF sa preukázala neutralizácia exprese adhezívnych molekúl na povrchu bunky indukovaná TNF- $\alpha$  – E-selektínu, adhezívnej molekuly cievnych buniek (VCAM)-1 a intercelulárnej adhezívnej molekuly (ICAM)-1 ľudských endotelových buniek. *In vitro* golimumab tiež inhiboval TNF indukovanú sekréciu interleukínu (IL)-6 a IL-8 a faktoru stimulujúceho kolónie granulocytov a makrofágov (GM-CSF) ľudských endotelových buniek.

V porovnaní so skupinami s placebom sa pozorovalo relatívne zlepšenie hladín C-reaktívneho proteínu (CRP) a liečba Simponi viedla v porovnaní s kontrolnou liečbou k významnému zníženiu sérových hladín IL-6, ICAM-1, matrixovej metaloproteinázy (MMP)-3 a vaskulárneho endotelového rastového faktoru (VEGF) oproti východiskovým hodnotám. Došlo aj ku zníženiu hladín TNF- $\alpha$  u pacientov s RA a AS a hladiny IL-8 sa znížili u pacientov s PsA. Tieto zmeny sa pozorovali pri prvom hodnotení (4. týždeň) po úvodnom podaní Simponi a všeobecne pretrvávali až do 24. týždňa.

### Klinická účinnosť

#### *Reumatoidná artritída*

Účinnosť Simponi sa preukázala v troch multicentrických randomizovaných dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách s vyše 1 500 pacientmi vo veku  $\geq 18$  rokov so stredne závažnou a závažnou aktívnou RA, diagnostikovanou podľa kritérií American College of Rheumatology (ACR) najmenej 3 mesiace pred skríningom. Pacienti mali najmenej 4 opuchnuté a 4 bolestivé kĺby. Simponi alebo placebo sa podávali subkutánne každé 4 týždne.

V GO-FORWARD sa hodnotilo 444 pacientov, ktorí mali aktívnu RA napriek stabilnej dávke MTX aspoň 15 mg/týždeň a ktorí sa predtým neliečili žiadnym anti-TNF liečivom. Pacienti boli randomizovaní a dostávali placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX alebo Simponi 100 mg + placebo. Po 24. týždni boli pacienti, ktorí dostávali placebo + MTX, prevedení na Simponi 50 mg + MTX. V 52. týždni pacienti vstúpili do nezaslepeného dlhodobého predĺženia.

V GO-AFTER sa hodnotilo 445 pacientov, ktorí sa už predtým liečili jednou alebo viacerými anti-TNF liečivami adalimumabom, etanerceptom alebo infliximabom. Pacienti boli randomizovaní a dostávali placebo, Simponi 50 mg alebo Simponi 100 mg. Počas tejto štúdie mohli pacienti pokračovať v už prebiehajúcej liečbe DMARD s MTX, sulfasalazínom (SSZ) a/alebo hydroxychlorochínom (HCQ). Stanovené dôvody na ukončenie predchádzajúcej anti-TNF liečby boli nedostatočná účinnosť (58 %), intolerancia (13 %) a/alebo iné dôvody než bezpečnosť alebo účinnosť (29 %, zväčša finančné dôvody).

V GO-BEFORE sa hodnotilo 637 pacientov s aktívnou RA, ktorí sa predtým neliečili MTX ani anti-TNF liečivom. Pacienti boli randomizovaní tak, aby dostávali placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX alebo Simponi 100 mg + placebo. V 52. týždni pacienti vstúpili do nezaslepeného dlhodobého predĺženia, v ktorom pacienti dostávajúci placebo + MTX s aspoň 1 citlivým alebo opuchnutým kĺbom, boli prestavení na Simponi 50 mg + MTX.

Primárnymi spoločnými koncovými ukazovateľmi v GO-FORWARD boli stanovenie percenta pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20 v 14. týždni a zlepšenie v 24. týždni v dotazníku hodnotiacom zdravie (Health Assessment Questionnaire, HAQ) oproti východiskovej hodnote. V GO-AFTER bolo primárnym koncovým ukazovateľom stanovenie percenta pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20 v 14. týždni. V GO-BEFORE boli primárnymi spoločnými koncovými ukazovateľmi stanovenie percenta pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 50 v 24. týždni a zmena skóre podľa Sharpa modifikovanom van der Heijdeovou (vdH-S) v 52. týždni oproti východiskovej hodnote. Okrem primárnych koncových ukazovateľov sa vykonali ďalšie hodnotenia vplyvu liečby

Simponi na prejavy a príznaky artritídy, rádiografickú odpoveď, telesnú funkciu a kvalitu života spojenú so zdravím.

Celkovo sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v mierach účinnosti medzi dávkovacími režimami Simponi 50 mg a 100 mg so súbežným MTX až do 104. týždňa v GO-FORWARD a GO-BEFORE a až do 24. týždňa v GO-AFTER. Podľa dizajnu každej z RA štúdií mohli byť pacienti v dlhodobom predĺžení po zväžení lekára štúdie prestavení na 50 mg alebo 100 mg dávky Simponi.

#### Prejavy a príznaky

Kľúčové výsledky ACR pre dávku Simponi 50 mg v 14., 24. a 52. týždni GO-FORWARD, GO-AFTER a GO-BEFORE sú zobrazené v tabuľke 2 a sú popísané nižšie. Odpovede sa pozorovali v prvom hodnotení (4. týždeň) po úvodnej aplikácii Simponi.

V skupine 89 osôb randomizovaných na Simponi 50 mg + MTX v GO-FORWARD bolo stále na tejto liečbe 48 osôb v 104. týždni. Z tých bola odpoveď ACR 20 u 40 pacientov, odpoveď ACR 50 u 33 pacientov a odpoveď ACR 70 u 24 pacientov v 104. týždni. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi sa od 104. týždňa až do 256. týždňa pozoroval podobný pomer odpovede ACR 20/50/70.

V GO-AFTER bolo percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20, vyššie u pacientov dostávajúcich Simponi než u pacientov dostávajúcich placebo, bez ohľadu na hlásený dôvod ukončenia jednej alebo viacerých predchádzajúcich terapií anti-TNF.

**Tabuľka 2**  
**Kľúčové výsledky účinnosti z kontrolovaných častí GO-FORWARD, GO-AFTER a GO-BEFORE**

	GO-FORWARD Aktívna RA napriek MTX		GO-AFTER Aktívna RA, predtým liečená jedným alebo viacerými anti-TNF liečivami		GO-BEFORE Aktívna RA, neliečená MTX	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n <sup>a</sup>	133	89	150	147	160	159
<b>Respondenti, % pacientov</b>						
<b>ACR 20</b>						
14. týždeň	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
24. týždeň	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
52. týždeň	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
<b>ACR 50</b>						
14. týždeň	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
24. týždeň	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
52. týždeň	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
<b>ACR 70</b>						
14. týždeň	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
24. týždeň	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
52. týždeň	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

<sup>a</sup> n vyjadruje randomizovaných pacientov; aktuálny počet pacientov hodnotiteľných pre každý koncový ukazovateľ sa môže líšiť podľa časového bodu.

\* p ≤ 0,001

NA: Neaplikovateľné



V GO-BEFORE nebola primárna analýza v 24. týždni u pacientov so stredne závažnou až závažnou reumatoidnou artritídou (kombinované skupiny Simponi 50 a 100 mg + MTX vs. samotný MTX pre ACR50) štatisticky významná ( $p = 0,053$ ). V 52. týždni bolo v celkovej populácii celkovo vyššie percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR, v skupine so Simponi 50 mg + MTX, ale v porovnaní so samotným MTX nebolo významne odlišné (pozri tabuľku 2). Ďalšie analýzy sa vykonali v podskupinách reprezentujúcich indikovanú populáciu pacientov so závažnou aktívnou a progresívnou RA. V indikovanej populácii bol preukázaný celkovo väčší účinok Simponi 50 mg + MTX oproti samotnému MTX v porovnaní s celkovou populáciou.

V GO-FORWARD a GO-AFTER sa v každom dopredu určenom časovom bode pozorovali klinicky významné a štatisticky významné odpovede na stupnici aktivity ochorenia (Disease Activity Scale, DAS) 28, v 14. týždni a v 24. týždni ( $p \leq 0,001$ ). V skupine pacientov zostávajúcich na liečbe Simponi, na ktorú boli randomizovaní na začiatku štúdie, boli odpovede v DAS 28 udržané až do 104. týždňa. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi boli odpovede v DAS 28 od 104. týždňa až do 256. týždňa podobné.

V GO-BEFORE bola meraná výrazná klinická odpoveď, definovaná ako udržanie odpovede ACR 70 nepretržite počas 6-mesačného obdobia. V 52. týždni dosiahlo výraznú klinickú odpoveď 15 % pacientov v skupine so Simponi 50 mg + MTX v porovnaní so 7 % pacientov v skupine s placebom + MTX ( $p = 0,018$ ). V skupine 159 osôb randomizovaných na Simponi 50 mg + MTX bolo stále na tejto liečbe 96 osôb v 104. týždni. Z tých bola odpoveď ACR 20 u 85 pacientov, odpoveď ACR 50 u 66 pacientov a odpoveď ACR 70 u 53 pacientov v 104. týždni. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi sa od 104. týždňa až do 256. týždňa pozoroval podobný pomer odpovede ACR 20/50/70.

#### Rádiografická odpoveď

V GO-BEFORE bola na stanovenie stupňa štrukturálneho poškodenia použitá zmena vo vdH-S skóre oproti východiskovej hodnote, čo je kombinované skóre štrukturálneho poškodenia, ktoré rádiograficky stanovuje počet a veľkosť erózií kĺbov a stupeň zúženia kĺbovej štrbiny (joint space narrowing, JSN) na rukách/zápästiach a nohách. Kľúčové výsledky pre dávku Simponi 50 mg v 52. týždni sú uvedené v tabuľke 3.

Počet pacientov bez nových erózií alebo so zmenou oproti východiskovej hodnote v celkovom vdH-S skóre  $\leq 0$  bol významne vyšší v skupine liečenej Simponi ako v kontrolnej skupine ( $p = 0,003$ ). Rádiografické účinky pozorované v 52. týždni boli udržané až do 104. týždňa. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi boli rádiografické účinky od 104. týždňa až do 256. týždňa podobné.

**Tabuľka 3**  
**Priemerné (štandardná odchýlka) rádiografické zmeny oproti východiskovej hodnote v celkovom vdH-S skóre v 52. týždni v celkovej populácii v GO-BEFORE**

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n <sup>a</sup>	160	159
<b>Celkové skóre</b>		
Východisková hodnota	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Zmena oproti východiskovej hodnote	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
<b>Skóre erózie</b>		
Východisková hodnota	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Zmena oproti východiskovej hodnote	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
<b>Skóre JSN</b>		
Východisková hodnota	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Zmena oproti východiskovej hodnote	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

<sup>a</sup> n vyjadruje randomizovaných pacientov

\*  $p = 0,015$

\*\*  $p = 0,044$

### Telesná funkcia a kvalita života spojená so zdravím

Telesná funkcia a neschopnosť sa posudzovali ako samostatný koncový ukazovateľ v GO-FORWARD a GO-AFTER používajúc index neschopnosti HAQ DI. V týchto štúdiách preukázal Simponi klinicky významné a štatisticky signifikantné zlepšenie v HAQ DI od základného stavu oproti kontrole v 24. týždni. V skupine pacientov zostávajúcich na liečbe Simponi, na ktorú boli randomizovaní na začiatku štúdie, sa udržalo zlepšenie v HAQ DI až do 104. týždňa. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi bolo zlepšenie v HAQ DI od 104. týždňa až do 256. týždňa podobné.

V GO-FORWARD sa preukázali klinicky významné a štatisticky signifikantné zlepšenia kvality života spojenej so zdravím, merané pomocou skóre telesných komponentov SF-36 u pacientov liečených Simponi oproti placebo v 24. týždni. V skupine pacientov zostávajúcich na liečbe Simponi, na ktorú boli randomizovaní na začiatku štúdie, bolo udržané zlepšenie telesných komponentov SF-36 až do 104. týždňa. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi bolo zlepšenie telesných komponentov SF-36 od 104. týždňa až do 256. týždňa podobné. V GO-FORWARD a GO-AFTER sa pozorovali štatisticky signifikantné zlepšenia únavy, merané škálou únavy-funkčné posúdenie liečby chronickej choroby (FACIT-F).

### Psoriatická artritída

Bezpečnosť a účinnosť Simponi bola hodnotená v multicentrickej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdiu (GO-REVEAL) so 405 dospelými pacientmi s aktívnou PsA ( $\geq 3$  opuchnuté kĺby a  $\geq 3$  bolestivé kĺby) napriek liečbe nesteroidovými antiflogistikami (NSAID) alebo DMARD. Pacienti v tejto štúdiu mali diagnózu PsA najmenej 6 mesiacov a mali aspoň miernu psoriatickú chorobu. Boli zaradení pacienti s každým podtypom psoriatickej artritídy, vrátane polyartikulárnej artritídy bez reumatoidných uzlíkov (43 %), asymetrickej periférnej artritídy (30 %), distálnej artritídy interfalangeálnych kĺbov (DIP) (15 %), spondylitídy s periférnou artritídou (11 %) a arthritis mutilans (1 %). Predchádzajúca liečba anti-TNF liečivom nebola prípustná. Simponi alebo placebo sa podávali subkutánne každé 4 týždne. Pacientom bolo náhodne pridelené placebo, Simponi 50 mg alebo Simponi 100 mg. Po 24. týždni boli pacienti, ktorí dostávali placebo, prevedení na Simponi 50 mg. V 52. týždni pacienti vstúpili do nezaslepeného dlhodobého predĺženia. Približne štyridsaťosem percent pacientov pokračovalo na stabilnej dávke metotrexátu ( $\leq 25$  mg/týždeň). Spoločnými primárnymi koncovými ukazovateľmi boli percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20 v 14. týždni a zmena v celkovom vdH-S skóre modifikovanom pre PsA v 24. týždni oproti východiskovej hodnote.

Celkovo sa až do 104. týždňa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v mierach účinnosti medzi dávkovacími režimami Simponi 50 mg a 100 mg. Podľa dizajnu štúdie mohli byť pacienti v dlhodobom predĺžení po zvážení lekára štúdie prestavení na 50 mg alebo 100 mg dávky Simponi.

### Prejavy a príznaky

Kľúčové výsledky pre dávku 50 mg v 14. a 24. týždni sú zobrazené v tabuľke 4 a opísané nižšie.

**Tabuľka 4**  
**Kľúčové výsledky účinnosti z GO-REVEAL**

	Placebo	Simponi 50 mg*
n <sup>a</sup>	113	146
<b>Respondenti, % pacientov</b>		
<b>ACR 20</b>		
14. týždeň	9 %	51 %
24. týždeň	12 %	52 %
<b>ACR 50</b>		
14. týždeň	2 %	30 %
24. týždeň	4 %	32 %
<b>ACR 70</b>		
14. týždeň	1 %	12 %
24. týždeň	1 %	19 %

PASI <sup>b</sup> 75 <sup>c</sup>		
14. týždeň	3 %	40 %
24. týždeň	1 %	56 %

\*  $p < 0,05$  pre všetky porovnávaná;

<sup>a</sup> n vyjadruje randomizovaných pacientov; aktuálny počet hodnotiteľných pacientov sa môže pre každý výsledný ukazovateľ líšiť podľa časového bodu.

<sup>b</sup> *Oblasť postihnutá psoriázou a stupeň závažnosti*

<sup>c</sup> Založené na podskupine pacientov so vstupným postihnutím BSA  $\geq 3$  %, 79 pacientov (69,9 %) zo skupiny s placebom a 109 pacientov (74,3 %) zo skupiny so Simponi 50 mg.

Odpovede sa pozorovali v prvom hodnotení (4. týždeň) po prvom podaní Simponi. Podobné odpovede ACR 20 sa pozorovali v 14. týždni u pacientov s polyartikulárnou artritídou bez reumatoidných uzlíkov a pri asymetrickej periférnej artritíde, podtyp PsA. Počet pacientov s inými podtypmi PsA bol príliš malý na zmysluplné vyhodnotenie. Odpovede pozorované v skupinách liečených Simponi boli podobné u pacientov užívajúcich a neužívajúcich súčasne metotrexát. V skupine 146 pacientov randomizovaných na Simponi 50 mg bolo stále na tejto liečbe 70 pacientov v 104. týždni. Z týchto 70 pacientov bola odpoveď ACR 20 u 64 pacientov, odpoveď ACR 50 u 46 pacientov a odpoveď ACR 70 u 31 pacientov. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi sa od 104. týždňa až do 256. týždňa pozoroval podobný pomer odpovede ACR 20/50/70.

Štatisticky významné odpovede v DAS 28 sa pozorovali aj v 14. a 24. týždni ( $p < 0,05$ ).

V skupine pacientov liečených Simponi sa v 24. týždni pozorovali zlepšenia parametrov periférnej aktivity, charakteristických pre psoriatickú artritídu (napr. počet opuchnutých kĺbov, počet bolestivých/citlivých kĺbov, daktylitída a entezitída). Liečba Simponi viedla k výraznému zlepšeniu telesných funkcií hodnotenej podľa HAQ DI, ako aj k významnému zlepšeniu kvality života spojenej so zdravím ako bolo namerané pomocou sumárneho skóre telesných a mentálnych údajov podľa SF-36. V skupine pacientov zostávajúcich na liečbe Simponi, na ktorú boli randomizovaní na začiatku štúdie, boli odpovede v DAS 28 a HAQ DI udržané až do 104. týždňa. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi boli odpovede v DAS 28 a HAQ DI od 104. týždňa až do 256. týždňa podobné.

#### Rádiografická odpoveď

Štrukturálne poškodenie oboch rúk a nôh sa rádiograficky hodnotilo zmenou vo východiskovej hodnote oproti vdH-S skóre modifikovanom pre PsA pridaním distálnych interfalangeálnych (DIP) kĺbov rúk.

Liečba Simponi 50 mg znížila v 24. týždni rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov v porovnaní s podávaním placebo podľa zmeny v celkovom modifikovanom vdH-S skóre oproti východiskovej hodnote (priemer  $\pm$  SD skóre bolo  $0,27 \pm 1,3$  v skupine s placebom v porovnaní s  $-0,16 \pm 1,3$  v skupine so Simponi;  $p = 0,011$ ). Zo 146 pacientov, ktorí boli randomizovaní na Simponi 50 mg, boli RTG údaje dostupné u 126 pacientov v 52. týždni, z ktorých u 77 % sa nepreukázala žiadna progresia v porovnaní s východiskovou hodnotou. V 104. týždni boli RTG údaje dostupné u 114 pacientov a u 77 % sa nepreukázala žiadna progresia oproti východiskovej hodnote. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi v období od 104. týždňa až do 256. týždňa podobný pomer pacientov nepreukázal žiadnu progresiu oproti východiskovej hodnote.

#### Axiálna spondyloartritída

##### Ankylozujúca spondylitída

Bezpečnosť a účinnosť Simponi sa hodnotila v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu (GO-RAISE) s 356 dospelými pacientmi s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou (definovanou ako Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)  $\geq 4$  a VAS  $\geq 4$  pri celkovej bolesti chrbtice na škále 0 až 10 cm). Pacienti zaradení do tejto štúdie mali aktívne ochorenie napriek prebiehajúcej alebo predchádzajúcej liečbe NSAID alebo DMARD a predtým sa neliečili anti-TNF liečbou. Simponi alebo placebo sa podávali subkutánne každé 4 týždne. Pacientom bolo náhodne pridelené placebo, Simponi 50 mg a Simponi 100 mg a mali povolené pokračovať v súbežnej liečbe DMARD (MTX, SSZ a/alebo HCQ). Primárnym koncovým

ukazovateľom bolo percento pacientov, ktorí dosiahli v Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group (ASAS) 20 odpoveď v 14. týždni. Údaje o placebom kontrolovanej účinnosti boli zozbierané a analyzované v 24. týždni.

Kľúčové výsledky pre dávku 50 mg sú zobrazené v tabuľke 5 a popísané nižšie. Celkovo sa až do 24. týždňa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v hodnotách účinnosti medzi dávkovými režimami Simponi 50 mg a 100 mg. Podľa dizajnu štúdie mohli byť pacienti v dlhodobom predĺžení po zvážení lekára štúdie prestavení na 50 mg alebo 100 mg dávky Simponi.

**Tabuľka 5**  
**Kľúčové výsledky účinnosti v GO-RAISE**

	Placebo	Simponi 50 mg*
n <sup>a</sup>	78	138
<b>Respondenti, % pacientov</b>		
<b>ASAS 20</b>		
14. týždeň	22 %	59 %
24. týždeň	23 %	56 %
<b>ASAS 40</b>		
14. týždeň	15 %	45 %
24. týždeň	15 %	44 %
<b>ASAS 5/6</b>		
14. týždeň	8 %	50 %
24. týždeň	13 %	49 %

\* p ≤ 0,001 pre všetky porovnania

<sup>a</sup> n vyjadruje randomizovaných pacientov; aktuálny počet hodnotiteľných pacientov sa môže pre každý výsledný ukazovateľ líšiť podľa časového bodu.

V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi bola časť pacientov s ASAS 20 a ASAS 40 odpoveďou od 24. týždňa až do 256. týždňa podobná.

Štatisticky významné odpovede v BASDAI 50, 70 a 90 (p ≤ 0,017) sa tiež pozorovali v 14. a 24. týždni. Zlepšenie v kľúčových hodnotách aktivity choroby sa pozorovalo v prvom hodnotení (4. týždeň) po prvom podaní Simponi a pretrvávalo až do 24. týždňa. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi sa v BASDAI od 24. týždňa až do 256. týždňa pozoroval podobný pomer zmeny oproti východiskovej hodnote. Konzistentná účinnosť sa pozorovala bez ohľadu na použitie DMARD (MTX, sulfasalazín a/alebo hydroxychlorochin), stav antigénu HLA-B27 alebo východiskové hodnoty CRP, ako bolo zhrnuté v ASAS 20 odpovediach v 14. týždni.

Liečba Simponi vyústila do významného zlepšenia telesnej funkcie ako bolo posúdené v BASFI zmenami v 14. a 24. týždni oproti východiskovej hodnote. Kvalita života spojená so zdravím hodnotená podľa skóre fyzických komponentov SF-36 sa tiež významne zlepšila v 14. a 24. týždni. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi boli zlepšenia telesnej funkcie a kvality života spojené so zdravím od 24. týždňa až do 256. týždňa podobné.

#### *Axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu*

#### GO-AHEAD

Bezpečnosť a účinnosť Simponi sa hodnotili v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu (GO-AHEAD) u 197 dospelých pacientov so závažnou aktívnou nr-axiálnou SpA (definovaní ako tí pacienti, ktorí spĺňajú kritériá klasifikácie axiálnej spondyloartritídy podľa ASAS, ale nespĺňajú upravené kritériá New York pre AS). Pacienti zaradení do tejto štúdie mali aktívne ochorenie (definované ako BASDAI ≥ 4 a celková bolesť chrbta ≥ 4 na vizuálnej analógovej stupnici (VAS), každé na stupnici 0-10 cm) napriek prebiehajúcej alebo predchádzajúcej liečbe NSAID a ktorí sa v minulosti neliečili žiadnymi biologickými liečivami vrátane anti-TNF liečby. Pacienti boli náhodne priradení na placebo alebo Simponi podávané v dávke

50 mg subkutánne každé 4 týždne. V 16. týždni pacienti vstúpili do otvoreného obdobia, v ktorom všetci pacienti dostávali Simponi v dávke 50 mg podávaných subkutánne každé 4 týždne počas 48 týždňov s hodnoteniami účinnosti vykonanými v 52. týždni a následnými hodnoteniami bezpečnosti v 60. týždni. Približne 93 % pacientov, ktorí dostávali Simponi na začiatku otvoreného predĺženia (16. týždeň), pokračovalo v liečbe do konca štúdie (52. týždeň). Analýzy sa vykonali v populácii všetkých liečených pacientov (All treated, AT, N = 197) a aj v populácii s objektívnymi prejavmi zápalu (Objective Signs of Inflammation, OSI, N = 158, definovanej na základe zvýšenej hladiny CRP a/alebo dôkazu sakroileitídy na MR na začiatku). V 16. týždni sa získali a analyzovali placebom kontrolované údaje o účinnosti. Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov, ktorí dosiahli ASAS 20 odpoveď v 16. týždni. Kľúčové výsledky sú uvedené v tabuľke 6 a uvedené nižšie.

**Tabuľka 6**  
**Kľúčové výsledky účinnosti z GO-AHEAD v 16. týždni**

<b>Zlepšenia v prejavoch a príznakoch</b>				
	Populácia všetkých liečených pacientov (AT)		Populácia s objektívnymi prejavmi zápalu (OSI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n <sup>a</sup>	100	97	80	78
<b>Respondenti, % pacientov</b>				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
Parciálna remisia ASAS	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C <sup>b</sup> < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
<b>Inhibícia zápalu v sakroiliakálnych (SI) kĺboch na základe merania pomocou MR</b>				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n <sup>c</sup>	87	74	69	61
Priemerná zmena v MR skóre pre sakroiliakálne kĺby SPARCC <sup>d</sup>	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

<sup>a</sup> n odráža randomizovaných a liečených pacientov

<sup>b</sup> Skóre C-reaktívneho proteínu pre aktivitu ochorenia ankylozujúcej spondylitídy (AT-placebo, N = 90; AT-Simponi 50 mg, N = 88; OSI-placebo, N = 71; OSI-Simponi 50 mg, N = 71)

<sup>c</sup> n odráža počet pacientov s údajmi z MR na začiatku a v 16. týždni

<sup>d</sup> SPARCC (Kanadské združenie pre výskum spondyloartritídy)

\*\* p < 0,0001 pri porovnaní Simponi vs. placebo

\* p < 0,05 pri porovnaní Simponi vs. placebo

U pacientov liečených Simponi v dávke 50 mg sa v 16. týždni v porovnaní s placebom preukázali štatisticky významné zlepšenia prejavov a príznakov závažnej aktívnej nr-axiálnej SpA (tabuľka 6). Zlepšenia sa pozorovali pri prvom hodnotení (4. týždeň) po podaní úvodnej dávky Simponi. Pri skóre SPARCC sa na základe merania pomocou MR v 16. týždni preukázali štatisticky významné zmiernenia zápalu SI kĺbov u pacientov liečených Simponi v dávke 50 mg v porovnaní s placebom (tabuľka 6). Pri bolesti hodnotenej pomocou VAS pre celkovú bolesť chrbta a bolesť chrbta v noci a pri aktivite ochorenia hodnotenej pomocou ASDAS-C sa tiež preukázalo štatisticky významné zlepšenie od začiatku do 16. týždňa u pacientov liečených Simponi v dávke 50 mg v porovnaní s placebom (p < 0,0001).

U pacientov liečených Simponi v dávke 50 mg sa v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo preukázali štatisticky významné zlepšenia v spinálnej mobilite na základe hodnotenia podľa BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) a v telesnej funkcii na základe hodnotenia podľa BASFI (p < 0,0001). U pacientov liečených Simponi sa objavilo významne viac zlepšení v kvalite života súvisiacej so zdravotným stavom na základe ASQoL, EQ-5D a v telesných a mentálnych zložkách SF-36 a objavilo sa u nich významne viac zlepšení v produktivite na základe zhodnotenia väčších znížení v celkovom narušení práce a narušení aktivity na základe hodnotenia dotazníkom WPAI ako u pacientov dostávajúcich placebo.

Pri všetkých koncových ukazovateľoch uvedených vyššie sa štatisticky významné výsledky preukázali aj v populácii OSI v 16. týždni.

V oboch populáciách, AT a OSI, zlepšenia prejavov a príznakov, spinálnej mobility, telesnej funkcie, kvality života a produktivity pozorované v 16. týždni u pacientov liečených Simponi v dávke 50 mg pokračovali aj u tých pacientov, ktorí zostali v štúdiu až do 52. týždňa.

## GO-BACK

Účinnosť a bezpečnosť pokračujúcej liečby golimumabom (úplná alebo znížená frekvencia dávkovania) v porovnaní s ukončením liečby sa hodnotila u dospelých pacientov (vo veku 18 – 45 rokov) s aktívnou nr-axiálnou SpA (GO-BACK), u ktorých sa v otvorenom období štúdie preukázala trvalá remisia počas 10 mesiacov liečby Simponi s dávkovaním raz za mesiac. Vhodní pacienti (ktorí dosiahli klinickú odpoveď do 4. mesiaca a neaktívny stav ochorenia (ASDAS < 1,3) v 7. a 10. mesiaci.) vstupujúci do dvojito zaslepenej fázy ukončenia boli randomizovaní na pokračujúcu liečbu Simponi s dávkovaním raz za mesiac (úplný liečebný režim, N = 63), liečbu Simponi s dávkovaním každé 2 mesiace (liečebný režim so zníženou frekvenciou dávkovania, N = 63) alebo na podávanie placebo s dávkovaním raz za mesiac (ukončenie liečby, N = 62) približne až do 12 mesiacov.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov bez vzplanutia aktivity ochorenia. U pacientov, u ktorých došlo k vzplanutiu, t.j. mali ASDAS získaný z 2 po sebe nasledujúcich hodnotení, ktoré obe preukázali buď absolútne skóre  $\geq 2,1$  alebo zvýšenie o  $\geq 1,1$  po ukončení liečby v porovnaní s 10. mesiacom (koniec otvoreného obdobia), bola liečba Simponi s dávkovaním raz za mesiac opäť nasadená v otvorenej fáze opätovnej liečby s cieľom charakterizovať klinickú odpoveď.

### *Klinická odpoveď po dvojito zaslepenom ukončení liečby*

Spomedzi 188 pacientov s neaktívnym ochorením, ktorí dostali najmenej jednu dávku dvojito zaslepenej liečby, u významne ( $p < 0,001$ ) väčšieho podielu pacientov nedošlo k vzplanutiu ochorenia, keď pokračovali v liečbe Simponi buď s úplným režimom liečby (84,1 %) alebo s režimom so zníženou frekvenciou liečby (68,3 %) v porovnaní s ukončením liečby (33,9 %) (tabuľka 7).

**Tabuľka 7**  
**Analýza podielu účastníkov bez vzplanutia<sup>a</sup>**  
**Populácia celého analyzovaného súboru (2. obdobie – dvojito zaslepené)**

Liečba	n/N	%	Rozdiel v % oproti placebo	
			Odhad (95% IS) <sup>b</sup>	Hodnota p <sup>b</sup>
GLM SC QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM SC Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Placebo	21/62	33,9		

Celý analyzovaný súbor zahŕňa všetkých randomizovaných účastníkov, ktorí dosiahli neaktívne ochorenie v 1. období a ktorí dostali najmenej jednu dávku zaslepenej skúmanej liečby.

<sup>a</sup> Definované ako ASDAS pri 2 po sebe nasledujúcich návštevách, ktoré obe preukázali buď absolútne skóre  $\geq 2,1$  alebo zvýšenie o  $\geq 1,1$  po ukončení liečby v porovnaní s 10. mesiacom (23. návšteva).

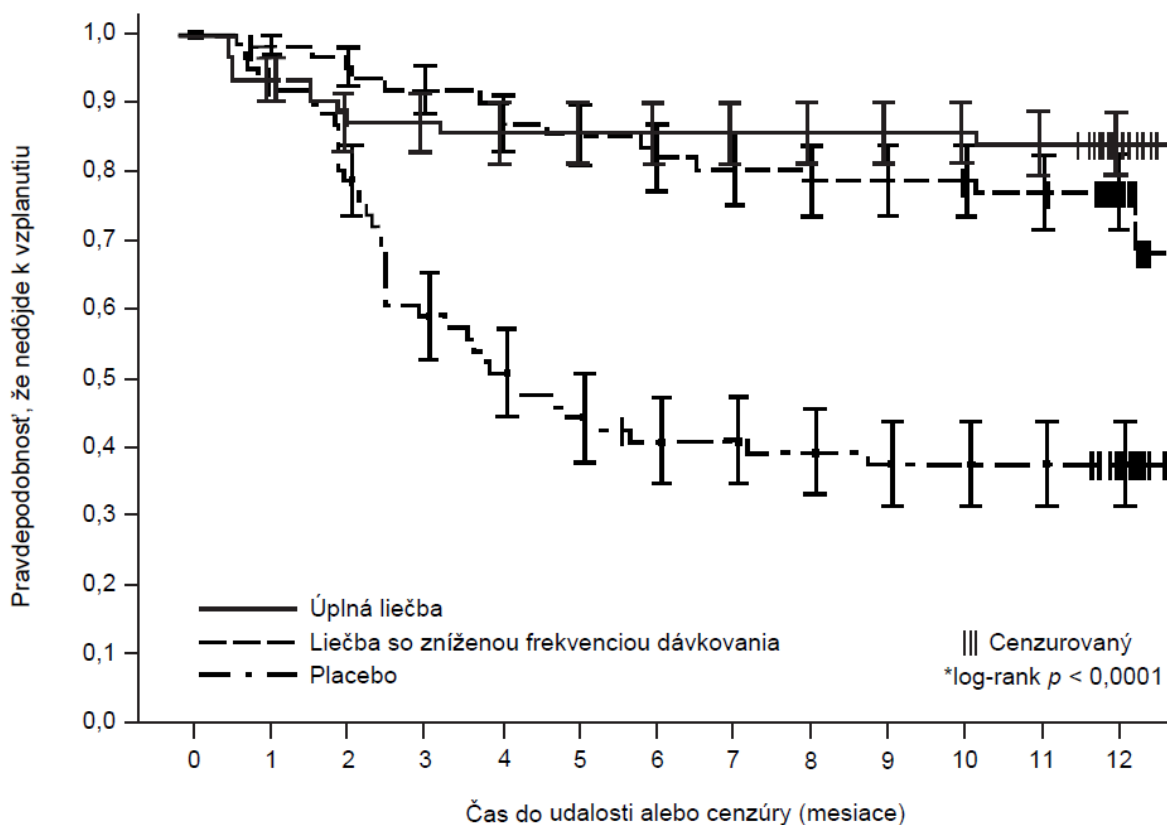
<sup>b</sup> Miera chýb typu I vo viacnásobných porovnaníach liečob (GLM SC QMT oproti placebo a GLM SC Q2MT oproti placebo) bola kontrovaná pomocou procesu sekvenčného (zostupného) testovania. Odvodené na základe stratifikovanej metódy podľa Miettinen a Nurminen s hladinou CRP ( $> 6$  mg/l alebo  $\leq 6$  mg/l) ako stratifikačným faktorom.

Účastníci, ktorí predčasne ukončili 2. obdobie a pred vzplanutím sa budú počítať ako účastníci, u ktorých došlo k vzplanutiu.

N = celkový počet účastníkov; n = počet účastníkov bez vzplanutia; GLM = golimumab; SC = subkutánný, QMT = dávkovanie raz za mesiac; Q2MT = dávkovanie každé dva mesiace.

Rozdiel v čase do prvého vzplanutia medzi skupinou s ukončením liečby a oboma liečebnými skupinami so Simponi je uvedený na obrázku 1 (log-rank  $p < 0,0001$  pre každé porovnanie). V skupine s placebom sa vzplanutia objavili približne 2 mesiace po ukončení Simponi, pričom väčšina prípadov vzplanutia sa objavila do 4 mesiacov po ukončení liečby (obrázok 1).

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova analýza času do prvého vzplanutia



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

\*Koncový ukazovateľ nie je upravený pre multiplicitu. Stratifikované podľa hladiny CRP (> 6 mg/l alebo ≤ 6 mg/l). Vzplanutie bolo definované ako ASDAS pri 2 po sebe nasledujúcich návštevách, ktoré obe preukázali buď absolútne skóre ≥ 2,1 alebo zvýšenie o ≥ 1,1 po vysadení liečby v porovnaní s 10. mesiacom (23. návšteva). Účastníci, u ktorých nedošlo k vzplanutiu, boli v čase vysadenia alebo v 13. mesiaci 2. obdobia dvojito zaslepenej liečby cenzurovaní. Začiatok 2. obdobia predstavuje 1. deň Kaplanovej-Meierovej analýzy pre celý analyzovaný súbor.

#### Klinická odpoveď na opätovnú liečbu pri vzplanutí ochorenia

Klinická odpoveď bola definovaná ako zlepšenie v BASDAI o ≥ 2 alebo ≥ 50 % v porovnaní s priemerom z 2 po sebe nasledujúcich skóre BASDAI prislúchajúcich vzplanutiu ochorenia. Spomedzi 53 účastníkov v režimoch so zníženou frekvenciou dávkovania alebo s ukončením liečby, u ktorých sa potvrdilo vzplanutie ochorenia, 51 (96,2 %) dosiahlo klinickú odpoveď na Simponi počas prvých 3 mesiacov opätovnej liečby, hoci menej pacientov (71,7 %) bolo schopných dosiahnuť trvalú odpoveď počas celých 3 mesiacov.

#### Ulcerózna kolitída

Účinnosť Simponi sa hodnotila v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách u dospelých pacientov.

Štúdia zameraná na nasadenie lieku (PURSUIT-indukcia) hodnotila pacientov so stredne závažnou až závažnou aktívnou ulceróznou kolitídou (skóre 6 až 12 podľa Maya; subskóre ≥ 2 podľa endoskopie), ktorí nemali dostatočnú odpoveď na konvenčné liečby alebo ktorí netolerovali konvenčné liečby alebo boli závislí od kortikosteroidov. V časti štúdie na potvrdenie dávky bolo 761 pacientov randomizovaných na užívanie buď 400 mg Simponi s.c. v 0. týždni a 200 mg v 2. týždni, 200 mg Simponi s.c. v 0. týždni a 100 mg v 2. týždni alebo placebo s.c. v 0. a 2. týždni. Súbežné stabilné dávky perorálnych aminosalicylátov, kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov boli povolené. V tejto štúdii sa hodnotila účinnosť Simponi v 6. týždni.

Výsledky štúdie zameranej na udržiavaciu liečbu (PURSUIT-udržiavanie) boli založené na hodnotení 456 pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď z predchádzajúceho nasadenia liečby Simponi. Pacienti boli randomizovaní na užívanie Simponi 50 mg, Simponi 100 mg alebo placebo, podávané subkutánne každé 4 týždne. Súbežné stabilné dávky perorálnych aminosalicylátov a/alebo imunomodulátorov boli povolené. Na začiatku štúdie zameranej na udržiavaciu liečbu sa dávky kortikosteroidov museli znížiť. V tejto štúdii sa hodnotila účinnosť Simponi v 54. týždni. Pacienti, ktorí dokončili štúdiu zameranú na udržiavaciu liečbu v 54. týždni, pokračovali v liečbe v predĺžení štúdie s hodnotením účinnosti v 216. týždni. Hodnotenie účinnosti pri predĺžení štúdie sa zakladalo na zmenách v používaní kortikosteroidov, na celkovom hodnotení lekárov (Physician's Global Assessment, PGA) týkajúceho sa aktivity ochorenia a na zlepšení kvality života meranej prostredníctvom dotazníka zápalového ochorenia čriev (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBQD).

**Tabuľka 8**  
**Kľúčové výsledky účinnosti zo štúdií PURSUIT-indukcia a PURSUIT-udržiavanie**

<b>PURSUIT-indukcia</b>			
	<b>Placebo</b> N = 251	<b>Simponi 200/100 mg</b> N = 253	
<b>Percentuálne vyjadrenie pacientov</b>			
Pacienti s klinickou odpoveďou v 6. týždni <sup>a</sup>	30 %	51 %**	
Pacienti s klinickou remisiou v 6. týždni <sup>b</sup>	6 %	18 %**	
Pacienti s hojením sliznice v 6. týždni <sup>c</sup>	29 %	42 %*	
<b>PURSUIT-udržiavanie</b>			
	<b>Placebo<sup>d</sup></b> N = 154	<b>Simponi 50 mg</b> N = 151	<b>Simponi 100 mg</b> N = 151
<b>Percentuálne vyjadrenie pacientov</b>			
Udržiavanie odpovede (Pacienti s klinickou odpoveďou v 54. týždni) <sup>e</sup>	31 %	47 %*	50 %**
Trvalá remisia (Pacienti s klinickou remisiou v 30. a aj 54. týždni) <sup>f</sup>	16 %	23 % <sup>g</sup>	28 %*

N = počet pacientov

\*\* p ≤ 0,001

\* p ≤ 0,01

<sup>a</sup> definované ako pokles skóre podľa Mayo o ≥ 30 % a ≥ 3 body z východiskovej hodnoty, sprevádzaný poklesom v subskóre rektálneho krvácania o ≥ 1 alebo subskóre rektálneho krvácania 0 alebo 1.

<sup>b</sup> definované ako skóre podľa Mayo ≤ 2 body bez žiadneho individuálneho subskóre > 1

<sup>c</sup> definované ako 0 alebo 1 v subskóre podľa endoskopie pri skóre podľa Mayo.

<sup>d</sup> len nasadenie liečby Simponi.

<sup>e</sup> U pacientov sa každé 4 týždne hodnotila aktivita ochorenia UC pomocou parciálneho skóre podľa Mayo (strata odpovede sa potvrdila pomocou endoskopie). Preto pri každom hodnotení v 54. týždni boli pacienti s udržanou odpoveďou v stave kontinuálnej klinickej odpovede.

<sup>f</sup> Na dosiahnutie trvalej remisie musel byť pacient v remisii v 30. a aj 54. týždni (bez prejavu straty odpovede kedykoľvek v 54. týždni).

<sup>g</sup> U pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 80 kg sa vo väčšej časti pacientov, ktorí dostávali 50 mg udržiavaciu liečbu, preukázala trvalá klinická remisia v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo.

U viacerých pacientov liečených Simponi, sa preukázalo pretrvávajúce hojenie sliznice (pacienti s hojením sliznice v 30. a aj 54. týždni) v skupine s 50 mg (42 %, nominálna hodnota p < 0,05) a v skupine so 100 mg (42 %, nominálna hodnota p < 0,005) v porovnaní s pacientmi v skupine s placebom (27 %).

Spomedzi 54 % pacientov (247/456), ktorí súbežne dostávali kortikosteroidy na začiatku štúdie PURSUIT-udržiavanie, bol podiel pacientov, u ktorých sa udržala klinická odpoveď v 54. týždni a ktorí v 54. týždni súbežne nedostávali kortikosteroidy, väčší v skupine s 50 mg (38 %, 30/78)



a v skupine so 100 mg (30 %, 25/82) v porovnaní so skupinou s placebom (21 %, 18/87). Podiel pacientov, u ktorých sa kortikosteroidy vysadili do 54. týždňa, bol väčší v skupine s 50 mg (41 %, 32/78) a v skupine so 100 mg (33 %, 27/82) v porovnaní so skupinou s placebom (22 %, 19/87). Spomedzi pacientov, ktorí vstúpili do predĺženia štúdie, bol podiel osôb, ktorí nepotrebovali liečbu kortikosteroidmi, všeobecne udržaný až do 216. týždňa.

Pacientom, ktorí v štúdiách PURSUIT-indukcia nedosiahli klinickú odpoveď v 6. týždni, bola v štúdiu PURSUIT-udržiavanie podávaná dávka 100 mg každé 4 týždne. V 14. týždni 28 % z týchto pacientov dosiahlo odpoveď definovanú parciálnymi skóre podľa Maya (zníženú o  $\geq 3$  body v porovnaní so začiatkom indukcie). V 54. týždni boli klinické výsledky pozorované u týchto pacientov podobné klinickým výsledkom hláseným u pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď v 6. týždni.

V 6. týždni Simponi výrazne zlepšil kvalitu života, na základe merania zmeny v špecifickom meraní ochorenia, v dotazníku zápalového ochorenia čriev (inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ). Medzi pacientmi, ktorí dostávali udržiavaciu liečbu Simponi, sa zlepšenie kvality života merané pomocou IBDQ v 54. týždni udržalo.

Približne 63 % pacientov dostávajúcich Simponi na začiatku predĺženia štúdie (56. týždeň) pokračovalo v liečbe do konca štúdie (posledné podanie golimumabu v 212. týždni).

### Imunogenita

Počas štúdií fázy III s RA, PsA a AS boli až do 52. týždňa použitím metódy enzýmovej imunoanalýzy (EIA) zistené protilátky proti golimumabu u 5 % (105/2 062) pacientov liečených golimumabom a kde sa testovali, boli takmer všetky protilátky neutralizujúce *in vitro*. Podobný pomer sa pozoroval vo všetkých reumatologických indikáciách. Súbežná liečba s MTX mala za následok nižšie zastúpenie pacientov s protilátkami proti golimumabu, než u pacientov užívajúcich golimumab bez MTX (približne 3 % [41/1 235] oproti 8 % [64/827] v uvedenom poradí).

Pri nr-axiálnej SpA sa protilátky proti golimumabu zistili použitím metódy EIA do 52. týždňa u 7 % (14/193) pacientov liečených golimumabom.

V štúdiách fázy II a III s UC boli až do 54. týždňa použitím metódy EIA zistené protilátky proti golimumabu u 3 % (26/946) pacientov liečených golimumabom. Šesťdesiatosem percent (21/31) pacientov s pozitívnymi protilátkami malo *in vitro* neutralizujúce protilátky. Súbežná liečba s imunomodulátormi (azatioprin, 6-merkaptopurin a MTX) mala za následok nižšie zastúpenie pacientov s protilátkami proti golimumabu, než u pacientov užívajúcich golimumab bez imunomodulátorov (1 % (4/308) oproti 3 % (22/638) v uvedenom poradí). Z pacientov, ktorí pokračovali v predĺžení štúdie a mali hodnotiteľné vzorky v 228. týždni, sa preukázali protilátky proti golimumabu u 4 % (23/604) pacientov liečených golimumabom. Osemdesiatdva percent (18/22) pacientov s pozitívnymi protilátkami malo *in vitro* neutralizujúce protilátky.

Na stanovenie protilátok proti golimumabu sa v štúdiu pJIA použila metóda drug-tolerant EIA. Pri použití metódy drug-tolerant EIA v porovnaní s metódou EIA sa očakávalo zistenie väčšieho výskytu protilátok proti golimumabu z dôvodu vyššej citlivosti a lepšej tolerancie lieku. V štúdiu fázy III pJIA sa počas 48. týždňa použitím metódy drug-tolerant EIA zistili protilátky proti golimumabu u 40 % (69/172) detí liečených golimumabom, z ktorých väčšina mala titer nižší ako 1:1 000. Vplyv na sérové koncentrácie golimumabu sa pozoroval pri titroch  $> 1:100$ , zatiaľ čo vplyv na účinnosť sa nepozoroval do titrov  $> 1:1 000$ , aj keď počet detí s titrom  $> 1:1 000$  bol nízky (N = 8). U detí, u ktorých sa preukázali protilátky proti golimumabu malo 39 % (25/65) neutralizujúce protilátky. Keďže boli prítomné nízke titre protilátok, vyšší výskyt protilátok pri použití metódy drug-tolerant EIA nemal zjavný vplyv na hladiny liečiva, účinnosť a bezpečnosť a preto nepredstavuje žiadny nový bezpečnostný signál.

Prítomnosť protilátok proti golimumabu môže zvýšiť riziko reakcií v mieste injekcie (pozri časť 4.4). Malý počet pacientov pozitívnych na protilátky proti golimumabu limituje schopnosť vyvodit' definitívne závery, týkajúce sa vzťahu medzi protilátkami proti golimumabu a klinickou účinnosťou alebo bezpečnosťou opatrenia.

Pretože analýzy imunogenity sú špecifické pre daný liek a daný test, porovnanie frekvencie výskytu protilátok s frekvenciami pri ostatných liekoch nie je vhodné.

### Pediatrická populácia

#### *Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída*

Bezpečnosť a účinnosť Simponi sa hodnotili v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s ukončením liečby skúšaným liekom (GO-KIDS) u 173 detí (vo veku 2 až 17 rokov) s aktívnou pJIA s najmenej 5 aktívnymi kĺbmi a neadekvátnou odpoveďou na MTX. Do štúdie boli zaradené deti s polyartikulárnym priebehom JIA (polyartritída s negatívnym alebo pozitívnym reumatoidným faktorom, rozšírená oligoartritída, juvenilná psoriatická artritída alebo systémová JIA bez systémových príznakov v súčasnosti). Východiskový medián počtu aktívnych kĺbov bol 12 a medián CRP bol 0,17 mg/dl.

Časť 1 štúdie pozostávala zo 16-týždňovej otvorenej fázy, v ktorej 173 zaradených detí dostávalo každé 4 týždne Simponi v dávke 30 mg/m<sup>2</sup> (maximálne 50 mg) subkutánne a MTX. 154 detí, ktoré dosiahli odpoveď Ped ACR 30 v 16. týždni vstúpilo do časti 2 štúdie, randomizovanej fázy s ukončením liečby skúšaným liekom a dostávalo Simponi v dávke 30 mg/m<sup>2</sup> (maximálne 50 mg) + MTX alebo placebo + MTX každé 4 týždne. Po vzplanutí ochorenia dostávali deti Simponi v dávke 30 mg/m<sup>2</sup> (maximálne 50 mg) + MTX. V 48. týždni deti vstúpili do dlhodobého predĺženia štúdie.

U detí v tejto štúdií sa preukázali odpovede Ped ACR 30, 50, 70, a 90 od 4. týždňa.

V 16. týždni malo 87 % detí odpoveď Ped ACR 30, 79 % odpoveď Ped ACR 50, 66 % odpoveď Ped ACR 70 a 36 % odpoveď Ped ACR 90. V 16. týždni malo 34 % detí neaktívne ochorenie, definované ako všetko z nasledujúcich: žiadny kĺb s aktívnou artritídou; bez horúčky, vyrážky, serozitídy, splenomegálie, hepatomegálie alebo generalizovanej lymfadenopatie pravdepodobne spojenej s JIA; bez aktívnej uveitídy; normálne hodnoty FW (< 20 mm/hodina) alebo CRP (< 1,0 mg/dl); celkové hodnotenie aktivity ochorenia lekárom (≤ 5 mm na VAS); dĺžka trvania rannej stuhnutosti < 15 minút.

V 16. týždni všetky zložky Ped ACR preukázali klinicky relevantné zlepšenie oproti východiskovým hodnotám (pozri tabuľku 9).

**Tabuľka 9**  
**Zlepšenia oproti východiskovým hodnotám všetkých zložiek Ped ACR v 16. týždni<sup>a</sup>**

	<b>Medián zlepšenia v percentách</b>
	Simponi 30 mg/m <sup>2</sup> n <sup>b</sup> = 173
Celkové hodnotenie ochorenia lekármi (VAS <sup>c</sup> 0-10 cm)	88 %
Celkové hodnotenie celkovej pohody pacientom/rodičom (VAS 0-10 cm)	67 %
Počet aktívnych kĺbov	92 %
Počet kĺbov s obmedzeným rozsahom pohybu	80 %
Telesné funkcie podľa CHAQ <sup>d</sup>	50 %
FW (mm/h) <sup>e</sup>	33 %

<sup>a</sup> východisková hodnota = týždeň 0

<sup>b</sup> "n" odráža zaradených pacientov

<sup>c</sup> VAS: vizuálna analógová stupnica

<sup>d</sup> CHAQ (Child Health Assessment Questionnaire): dotazník hodnotiaci zdravie dieťaťa

<sup>e</sup> FW (mm/h): rýchlosť sedimentácie erytrocytov (milimetrov za hodinu)

Primárny koncový ukazovateľ, podiel detí, ktoré dosiahli odpoveď Ped ACR 30 v 16. týždni a u ktorých medzi 16. a 48. týždňom nedošlo k vzplanutiu ochorenia, sa nedosiahol. U väčšiny detí nedošlo k vzplanutiu ochorenia medzi 16. a 48. týždňom (59 % v skupine Simponi + MTX a 53 % v skupine placebo + MTX; hodnota p = 0,41).

Analýzy primárneho koncového ukazovateľa vo vopred definovaných podskupinách podľa východiskových hladín CRP ( $\geq 1$  mg/dl oproti  $< 1$  mg/dl) u osôb s východiskovou hladinou CRP  $\geq 1$  mg/dl preukázali vyššie miery vzplanutia ochorenia v skupine dostávajúcej placebo + MTX oproti skupine so Simponi + MTX (87 % oproti 40 %  $p = 0,0068$ ).

V 48. týždni dosiahlo odpoveď Ped ACR 30 53 % detí v skupine Simponi + MTX a 55 % detí v skupine placebo + MTX a neaktívne ochorenie 40 % detí v skupine Simponi + MTX a 28 % detí v skupine placebo + MTX.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Simponi v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre ulceróznu kolitídu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2. Farmakokinetické vlastnosti**

### *Absorpcia*

Po jednorazovej subkutánnej aplikácii golimumabu zdravým osobám alebo pacientom s RA bol priemerný čas na dosiahnutie maximálnych koncentrácií v sére ( $T_{max}$ ) od 2 do 6 dní. Subkutánna injekcia 50 mg golimumabu zdravým osobám priniesla priemernú hodnotu  $\pm$  smerodajná odchýlka maximálnych koncentrácií ( $C_{max}$ ) v sére  $3,1 \pm 1,4$   $\mu\text{g/ml}$ .

Po jednorazovej subkutánnej injekcii 100 mg bola absorpcia golimumabu v hornej časti ramena, na bruchu a na stehne podobná, s priemernou absolútnou biologickou dostupnosťou 51 %. Keďže golimumab preukázal približnú dávkovo úmernú FK po subkutánnom podaní, dá sa očakávať, že absolútna biologická dostupnosť po dávke 50 mg alebo 200 mg golimumabu bude podobná.

### *Distribúcia*

Po jednorazovom i.v. podaní bol priemerný distribučný objem  $115 \pm 19$  ml/kg.

### *Eliminácia*

Systémový klírens golimumabu bol odhadnutý na  $6,9 \pm 2,0$  ml/deň/kg. Hodnota terminálneho polčasu u zdravých osôb bola odhadnutá na približne  $12 \pm 3$  dni a podobné hodnoty sa pozorovali u pacientov s RA, PsA, AS alebo UC.

U pacientov s RA, PsA alebo AS, ktorí dostávali 50 mg golimumabu každé 4 týždne, sa dosiahol rovnovážny stav koncentrácií v sére v 12. týždni. Pri súbežnom podávaní MTX priniesla liečba s 50 mg golimumabu subkutánne každé 4 týždne priemerné ( $\pm$  smerodajná odchýlka) minimálne sérové koncentrácie v rovnovážnom stave približne  $0,6 \pm 0,4$   $\mu\text{g/ml}$  u pacientov s RA s aktívnou RA napriek liečbe MTX a približne  $0,5 \pm 0,4$   $\mu\text{g/ml}$  u pacientov s aktívnou PsA a približne  $0,8 \pm 0,4$   $\mu\text{g/ml}$  u pacientov s AS. Priemerné minimálne sérové koncentrácie golimumabu v rovnovážnom stave u pacientov s nr-axiálnou SpA boli podobné koncentráciám, ktoré sa pozorovali u pacientov s AS po subkutánnom podaní 50 mg golimumabu každé 4 týždne.

Pacienti s RA, PsA alebo AS, ktorí nedostávali súbežne MTX, mali približne o 30 % nižšie hodnoty minimálnych koncentrácií golimumabu v rovnovážnom stave než tí, ktorí dostávali golimumab s MTX. U obmedzeného počtu pacientov s RA liečených subkutánnym golimumabom počas 6-mesačného obdobia súbežné používanie MTX znížilo zdanlivý klírens golimumabu o približne 36 %. Populačná farmakokinetická analýza však naznačila, že súbežné používanie NSAID, perorálnych kortikosteroidov alebo sulfasalazínu nemalo vplyv na zdanlivý klírens golimumabu.

U pacientov s UC sa po indukčných dávkach 200 mg golimumabu v 0. týždni a 100 mg golimumabu v 2. týždni a udržiavacích dávkach 50 mg alebo 100 mg golimumabu subkutánne následne každé 4 týždne dosiahli sérové koncentrácie golimumabu v rovnovážnom stave približne 14 týždňov po začiatku liečby. Liečba 50 mg alebo 100 mg golimumabu subkutánne každé 4 týždne počas

udržiavania viedla k priemernej minimálnej sérovej koncentrácii v rovnovážnom stave približne  $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$  a  $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ .

Súbežné užívanie imunomodulátorov u pacientov s UC liečených 50 mg alebo 100 mg golimumabu subkutánne každé 4 týždne nemalo významný vplyv na minimálne hladiny golimumabu v rovnovážnom stave.

Pacienti, u ktorých sa vyvinuli protilátky proti golimumabu, mali v rovnovážnom stave všeobecne nízke minimálne sérové koncentrácie golimumabu (pozri časť 5.1).

#### *Linearita*

Golimumab vykazoval približne dávkovo úmernú farmakokinetiku u pacientov s RA v rozsahu dávok 0,1 mg až 10,0 mg/kg po jednorazovej intravenózne dávke. Po jednorazovej subkutánnej dávke u zdravých osôb sa v rozmedzí dávok 50 mg až 400 mg pozorovala farmakokinetika, ktorá bola tiež približne proporcionálna k dávke.

#### *Vplyv telesnej hmotnosti na farmakokinetiku*

Zistil sa trend k vyšším hodnotám zdanlivého klírensu golimumabu s narastajúcou telesnou hmotnosťou (pozri časť 4.2).

#### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetika golimumabu sa stanovila u 173 detí s pJIA s vekovým rozpätím od 2 do 17 rokov. V štúdií pJIA mali deti, ktoré dostávali subkutánne golimumab v dávke  $30 \text{ mg/m}^2$  (maximálne 50 mg) každé 4 týždne, hodnoty mediánu minimálnych koncentrácií golimumabu v rovnovážnom stave, ktoré boli podobné v rôznych vekových skupinách a tiež podobné alebo trochu vyššie ako tie, pozorované u dospelých pacientov s RA, ktorí dostávali 50 mg golimumabu každé 4 týždne.

Farmakokinetické/farmakodynamické modelovanie populácie a simulácia u detí s pJIA potvrdili vzťah medzi expozíciami golimumabu v sére a klinickou účinnosťou a podporili dávkovací režim 50 mg golimumabu každé 4 týždne u detí s pJIA s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg, pri ktorom sa dosahujú expozície podobné tým, ktoré sa ukázali ako účinné u dospelých.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

S golimumabom sa nevykonali žiadne štúdie mutagenity, štúdie fertility na zvieratách ani dlhodobé štúdie karcinogenity.

V štúdiách fertility a všeobecných reprodukčných funkcií myší, pri použití analogickej protilátky selektívne inhibujúcej funkčnú aktivitu myšieho TNF $\alpha$ , sa znížilo množstvo gravidných myší. Nie je známe, či bol tento nález spôsobený vplyvom na samce a/alebo samice. V štúdií vývinovej toxicity vykonanej na myšiach pri aplikácii rovnakej analógnej protilátky u myší a pri použití golimumabu u opíc druhu *Cynomolgus* neboli zaznamenané žiadne dôkazy maternálnej toxicity, embryotoxicity alebo teratogenity.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Sorbitol (E 420)

Histidín

Monohydrát histidíniumpulchloridu

Polysorbát 80

Voda na injekcie

## 6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

## 6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Naplnené pero alebo naplnenú injekčnú striekačku uchovávajúte v škatuli na ochranu pred svetlom. Simponi sa môže uchovávať pri teplotách do maximálne 25 °C počas jedného obdobia až do 30 dní, nesmie však presiahnuť pôvodný dátum expirácie vytlačený na škatuli. Nový dátum expirácie sa musí napísať na škatuľu (až do 30 dní od dátumu vybratia z chladničky).

Ak sa Simponi začne uchovávať pri izbovej teplote, nesmie sa vrátiť späť do chladničky. Ak sa Simponi nepoužije počas 30 dní uchovávaní pri izbovej teplote, musí sa zlikvidovať.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

### Simponi 50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

0,5 ml roztoku naplneného v injekčnej striekačke (sklo typu 1) s napevno nasadenou ihlou (nerezová oceľ) a krytom ihly (kaučuk obsahujúci latex) v naplnenom pere. Simponi je dostupný v baleniach obsahujúcich 1 naplnené pero a viacpočetných baleniach obsahujúcich 3 (3 balenia po 1) naplnené perá.

### Simponi 50 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

0,5 ml roztoku naplneného v injekčnej striekačke (sklo typu 1) s napevno nasadenou ihlou (nerezová oceľ) a krytom ihly (kaučuk obsahujúci latex). Simponi je dostupný v baleniach obsahujúcich 1 naplnenú injekčnú striekačku a viacpočetných baleniach obsahujúcich 3 (3 balenia po 1) naplnené injekčné striekačky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Simponi sa dodáva ako jednorazové naplnené pero, nazývané SmartJect alebo ako jednorazová naplnená injekčná striekačka. Každé balenie obsahuje návod na použitie, ktorý úplne popisuje spôsob používania pera alebo injekčnej striekačky. Po vybratí naplneného pera alebo naplnenej injekčnej striekačky z chladničky sa má naplnené pero alebo naplnená injekčná striekačka nechať 30 minút dosiahnuť izbovú teplotu pred podaním Simponi. Perom alebo injekčnou striekačkou sa nesmie triasť.

Roztok je číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až svetložltý a môže obsahovať malé množstvo priehľadných alebo bielych častôčiek proteínov. Tento vzhľad nie je ničím nezvyčajným pre roztoky s obsahom proteínov. Simponi sa nesmie použiť pri zmene farby roztoku, zakalení alebo ak obsahuje viditeľné cudzie častice.

Podrobné inštrukcie o spôsobe prípravy a aplikácie Simponi v naplnenom pere alebo naplnenej injekčnej striekačke sú súčasťou písomnej informácie pre používateľa.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/09/546/001 1 naplnené injekčné pero  
EU/1/09/546/002 3 naplnené injekčné perá

EU/1/09/546/003 1 naplnená injekčná striekačka  
EU/1/09/546/004 3 naplnené injekčné striekačky

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 1. októbra 2009  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. júna 2014

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZOV LIEKU

Simponi 100 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere  
Simponi 100 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Simponi 100 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Každé 1 ml naplnené pero obsahuje 100 mg golimumabu\*.

Simponi 100 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Každá 1 ml naplnená striekačka obsahuje 100 mg golimumabu\*.

\* Ľudská monoklonálna protilátka IgG1κ získaná z bunkovej línie hybridómu myši technológiou rekombinantnej DNA.

Pomocná látka so známym účinkom

Každé naplnené pero obsahuje 41 mg sorbitolu v 100 mg dávke.

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 41 mg sorbitolu v 100 mg dávke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok naplnený v injekčnom pere (injekcia), SmartJect

Injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke (injekcia)

Roztok je číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až svetložltý.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída (RA)

Simponi je v kombinácii s metotrexátom (MTX) indikovaný na:

- liečbu stredne závažnej až závažnej aktívnej reumatoidnej artritídy dospelým, u ktorých sa nedosiahla dostatočná odpoveď na liečbu ochorenie modifikujúcimi antireumatikami (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) vrátane MTX.
- liečbu závažnej aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy dospelým ešte neliečeným MTX.

Preukázalo sa, že Simponi v kombinácii s MTX znižuje rýchlosť progresie poškodenia kĺbov hodnotenú RTG a zlepšuje telesnú funkciu.

Informácie týkajúce sa polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy pozri v súhrne charakteristických vlastností lieku Simponi 50 mg.

Psoriatická artritída (PsA)

Simponi, samostatne alebo v kombinácii s MTX, je indikovaný na liečbu aktívnej a progresívnej psoriatickej artritídy dospelým pacientom, u ktorých sa nedosiahla dostatočná odpoveď na liečbu DMARD. Preukázalo sa, že Simponi znižuje rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov hodnotenú RTG u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými podtypmi ochorenia (pozri časť 5.1) a zlepšuje telesnú funkciu.

### Axiálna spondyloartritída

#### *Ankylozujúca spondylitída (AS)*

Simponi je indikovaný na liečbu závažnej, aktívnej ankylozujúcej spondylitídy dospelým, ktorí dostatočne neodpovedali na konvenčnú liečbu.

#### *Axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu (nr-axiálna SpA)*

Simponi je indikovaný na liečbu závažnej, aktívnej axiálnej spondyloartritídy bez rádiografického dôkazu dospelým s objektívnymi prejavmi zápalu na základe indikácie zvýšenou hladinou C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo dôkazom pri zobrazení magnetickou rezonanciou (MR), s nedostatočnou odpoveďou na nesteroidové protizápalové liečivá (NSAID) alebo tým, ktorí tieto liečivá netolerujú.

### Ulcerózna kolitída (UC)

Simponi je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej aktívnej ulceróznej kolitídy dospelým pacientom s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú liečbu vrátane kortikosteroidov a 6-merkaptopurínu (6-MP) alebo azatioprinu (AZA), alebo pacientom, ktorí takéto liečby netolerujú alebo sú u nich zdravotne kontraindikované.

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečbu majú iniciovať a dohliadať na ňu iba lekári špecialisti skúsení v diagnostike a liečbe reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, axiálnej spondyloartritídy bez rádiografického dôkazu alebo ulceróznej kolitídy. Pacienti, ktorí sa liečia Simponi, majú dostať kartu s pripomienkami pre pacienta.

### Dávkovanie

#### *Reumatoidná artritída*

Simponi 50 mg sa podáva raz mesačne, vždy v rovnaký deň v mesiaci.  
Simponi sa má podávať súbežne s MTX.

#### *Psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída alebo axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu*

Simponi 50 mg sa podáva raz mesačne, vždy v rovnaký deň v mesiaci.

Pre všetky z vyššie uvedených indikácií dostupné údaje naznačujú, že sa klinická odpoveď dosiahne zvyčajne v priebehu 12. až 14. týždňa liečby (po 3-4 dávkach). U pacientov, u ktorých sa počas tohto obdobia nepotvrdil liečebný prínos, sa má zvážiť pokračovanie v liečbe.

Pacienti s telesnou hmotnosťou vyššou ako 100 kg

Pre všetky z vyššie uvedených indikácií sa u pacientov s RA, PsA, AS alebo nr-axiálnou SpA s telesnou hmotnosťou vyššou ako 100 kg, ktorí po 3 alebo 4 dávkach nedosiahli primeranú klinickú odpoveď, môže zvážiť zvýšenie dávky na 100 mg golimumabu raz mesačne, pričom treba vziať do úvahy zvýšené riziko niektorých závažných nežiaducich reakcií pri dávke 100 mg v porovnaní s dávkou 50 mg (pozri časť 4.8). U pacientov, u ktorých sa po podaní 3 až 4 ďalších dávok po 100 mg nepotvrdil liečebný prínos, sa má zvážiť pokračovanie v liečbe.

#### *Ulcerózna kolitída*

Pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 80 kg

Simponi sa podáva ako 200 mg úvodná dávka, po ktorej nasleduje 100 mg v 2. týždni. Pacienti, ktorí majú dostatočnú odpoveď, majú dostať 50 mg v 6. týždni a následne každé 4 týždne. U pacientov, ktorí nemajú dostatočnú odpoveď, môže byť prospešné pokračovanie so 100 mg v 6. týždni a následne každé 4 týždne (pozri časť 5.1).

Pacienti s telesnou hmotnosťou vyššou ako 80 kg alebo rovnou 80 kg

Simponi sa podáva ako 200 mg úvodná dávka, po ktorej nasleduje 100 mg v 2. týždni, potom 100 mg každé 4 týždne (pozri časť 5.1).



Počas udržiavacej liečby sa dávka kortikosteroidov môže znižovať v súlade s usmerneniami pre klinickú prax.

Dostupné údaje naznačujú, že sa klinická odpoveď zvyčajne dosiahne v priebehu 12. – 14. týždňa liečby (po 4 dávkach). U pacientov, u ktorých sa počas tohto obdobia nepotvrdil liečebný prínos, sa má zvážiť pokračovanie v liečbe.

#### Vynechanie dávky

V prípade, že si pacient zabudne podať Simponi v plánovanom termíne, vynechaná dávka sa má podať hneď, ako si pacient spomenie. Pacienti majú byť poučení o tom, aby si nepodali dvojnásobnú dávku ako náhradu za vynechanú dávku.

Ďalšia dávka sa má podať podľa nasledujúcich pokynov:

- ak sa podanie oneskorí o menej ako 2 týždne, pacient si má podať vynechanú dávku a pokračovať podľa pôvodnej schémy.
- ak sa podanie oneskorí o viac ako 2 týždne, pacient si má podať vynechanú dávku a má sa stanoviť nová schéma, počínajúc dňom podania tejto injekcie.

#### Osobitné skupiny pacientov

*Staršie osoby (≥ 65 rokov)*

U starších osôb sa úprava dávky nevyžaduje.

*Porucha funkcie obličiek a pečene*

Simponi sa neskúmal v týchto skupinách pacientov. Odporúčanú dávku nie je možné stanoviť.

*Pediatrická populácia*

Simponi 100 mg sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov.

#### Spôsob podávania

Simponi je na subkutánne použitie. Po dôkladnom oboznámení sa s technikou subkutánnej aplikácie si ho môžu pacienti podať sami, ak to ich lekár uzná za vhodné, s následným lekársym dohľadom podľa potreby. Pacienti majú byť poučení o podaní celej dávky Simponi podľa podrobných inštrukcií o použití, ktoré sú súčasťou písomnej informácie pre používateľa. Ak sa vyžaduje podanie viacerých injekcií, injekcie sa majú podať do rôznych miest na tele.

Návod na použitie, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívna tuberkulóza (TBC) alebo iné závažné infekcie ako je sepsa a oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

Stredne závažné alebo závažné zlyhávanie srdca (NYHA trieda III/IV) (pozri časť 4.4).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

#### Infekcie

Pacienti musia byť pred liečbou, počas liečby a po liečbe golimumabom dôkladne sledovaní, či sa u nich neobjaví infekcia vrátane tuberkulózy. Pretože eliminácia golimumabu môže trvať až

5 mesiacov, sledovanie má pokračovať počas celého obdobia. Ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia alebo sepsa, ďalšia liečba golimumabom sa nesmie podať (pozri časť 4.3).

Golimumab sa nemá podávať pacientom s klinicky závažnou aktívnou infekciou. Opatrnosť je potrebná, keď sa zvažuje použitie golimumabu u pacientov s chronickou infekciou alebo s anamnézou opakovaných infekcií. Pacientov treba poučiť a podľa možnosti sa vyhýbať potenciálnym rizikovým faktorom infekcií.

Pacienti užívajúci TNF-blokátory sú náchylnejší na závažné infekcie.

U pacientov, ktorým bol podaný golimumab, sa hlásili bakteriálne infekcie (vrátane sepsy a pneumónie), mykobakteriálne infekcie (vrátane TBC), invazívne mykotické a oportúnne infekcie, vrátane smrteľných prípadov. Niektoré z týchto závažných infekcií sa vyskytli u pacientov so súbežnou imunosupresívnou liečbou, ktorá ich, okrem vlastného ochorenia, môže urobiť náchylnejšími na vznik infekcií. Pacienti, u ktorých sa vyvinula nová infekcia počas liečby golimumabom, sa majú starostlivo monitorovať a podstúpiť kompletné diagnostické vyšetrenie. Podávanie golimumabu sa má prerušiť, ak sa u pacienta vyvinie nová ťažká infekcia alebo sepsa a má sa začať vhodná antimikrobiálna alebo antimykotická liečba, pokiaľ nie je infekcia pod kontrolou.

U pacientov, ktorí žili alebo cestovali do oblastí, kde sú endemické invazívne mykotické infekcie, ako je histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza, sa majú pred začatím liečby golimumabom starostlivo zväziť prínosy a riziká liečby golimumabom. U rizikových pacientov liečených golimumabom, u ktorých sa vyvinie závažné systémové ochorenie, sa má zväziť podozrenie na invazívnu mykotickú infekciu. Ak je to možné, diagnostika a podanie empirickej antimykotickej liečby sa má u týchto pacientov vykonať po konzultácii s lekárom so skúsenosťami v starostlivosti o pacientov s invazívnymi mykotickými infekciami.

#### Tuberkulóza

U pacientov používajúcich golimumab sa hlásili prípady tuberkulózy. Je potrebné zdôrazniť, že vo väčšine týchto hlásení bola tuberkulóza extrapulmonálna, prebiehajúca buď ako lokálne alebo ako diseminované ochorenie.

Pred začatím liečby golimumabom sa musia všetci pacienti vyhodnotiť na aktívnu i neaktívnu („latentnú“) tuberkulózu. Toto vyhodnotenie má zahŕňať detailnú anamnézu s osobnou anamnézou tuberkulózy alebo možného predchádzajúceho kontaktu s tuberkulózou a predchádzajúcu a/alebo súčasnú imunosupresívnu liečbu. U všetkých pacientov sa majú urobiť vhodné skríningové vyšetrenia, t.j. tuberkulínový kožný test alebo krvné vyšetrenie a RTG hrudníka (možno aplikovať miestne odporúčania). Odporúča sa, aby sa vykonanie týchto testov zaznamenalo do karty s pripomienkami pre pacienta. Upozorňujeme predpisujúcich lekárov na riziko falošne negatívnych výsledkov tuberkulínových kožných testov, najmä u pacientov, ktorí sú ťažko chorí alebo imunokompromitovaní.

Ak sa diagnostikuje aktívna tuberkulóza, liečba golimumabom sa nesmie začať (pozri časť 4.3).

Ak je podozrenie na latentnú tuberkulózu, treba to konzultovať s lekárom s odbornosťou v liečbe tuberkulózy. Vo všetkých situáciách popísaných nižšie sa má veľmi starostlivo zväziť vyváženie pomeru prínosu/rizika liečby golimumabom.

Ak sa diagnostikuje neaktívna („latentná“) tuberkulóza, musí sa, predtým ako sa iniciuje liečba golimumabom, začať antituberkulóznou liečbou latentnej tuberkulózy, a to v súlade s miestnymi odporúčaniami.

U pacientov, ktorí majú niekoľko rizikových faktorov alebo významné rizikové faktory pre vznik tuberkulózy a majú negatívny test na latentnú tuberkulózu, sa musí pred nasadením golimumabu zväziť antituberkulóznou liečbou. Použitie antituberkulóznej liečby sa má tiež zväziť pred nasadením golimumabu u pacientov s latentnou alebo aktívnou tuberkulózou v anamnéze, u ktorých nie je možné potvrdiť adekvátny priebeh liečby.

U pacientov liečených golimumabom počas a po liečbe latentnej tuberkulózy sa vyskytli prípady aktívnej tuberkulózy. Pacienti liečení golimumabom sa majú starostlivo sledovať na prejavy a príznaky aktívnej tuberkulózy, vrátane pacientov s negatívnym testom na latentnú tuberkulózu, pacientov, ktorí sú na latentnú tuberkulózu liečení, alebo pacientov, ktorí boli predtým liečení na tuberkulózu.

Všetci pacienti majú byť informovaní o tom, že musia vyhľadať lekársku pomoc, ak sa u nich počas liečby alebo po liečbe golimumabom objavia prejavy/príznaky, ktoré poukazujú na tuberkulózu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, zvýšená teplota).

#### Reaktivácia vírusovej hepatitídy B

U pacientov liečených TNF-antagonistom vrátane golimumabu, ktorí sú chronickými nositeľmi tohto vírusu (t.j. pozitívny povrchový antigén), sa objavila reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady mali fatálne následky.

Pred začatím liečby golimumabom majú byť pacienti vyšetrení na infekciu HBV. Pacientom s pozitívnym výsledkom vyšetrenia na infekciu HBV sa odporúča konzultácia s lekárom s odbornosťou na liečbu hepatitídy B.

Nositelia HBV, u ktorých je potrebná liečba golimumabom, sa majú starostlivo sledovať na prejavy a príznaky aktívnej HBV infekcie počas celej liečby a niekoľko mesiacov po ukončení liečby. Nie sú dostupné dostatočné údaje o liečbe pacientov, ktorí sú nositeľmi HBV a dostávajú antivírusovú liečbu v kombinácii s liečbou TNF-antagonistom, aby sa zabránilo reaktivácii HBV. U pacientov, u ktorých došlo k reaktivácii HBV, je potrebné golimumab ukončiť a má sa začať účinná antivírusová liečba s príslušnou podpornou liečbou.

#### Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

Potenciálna úloha liečby blokujúcej TNF v rozvoji malignít nie je známa. Podľa súčasných vedomostí nemožno u pacientov liečených TNF-antagonistom vylúčiť riziko vzniku lymfómov, leukémie alebo iných malignít. Keď sa zvažuje liečba blokujúca TNF u pacientov s malignitou v anamnéze alebo pri zvažovaní pokračovania liečby u pacientov, u ktorých sa vyvinula malignita, je potrebná opatrnosť.

#### *Malignity u detí a dospelých*

Malignity, niektoré fatálne, sa hlásili u detí, dospelých a mladých dospelých (do veku 22 rokov) liečených liečivami blokujúcimi TNF (začatie liečby vo veku  $\leq 18$  rokov) v období po uvedení lieku na trh. Približne polovica týchto prípadov boli lymfómy. Ďalšie prípady predstavovali rôzne druhy iných malignít a zahŕňali zriedkavé malignity zvyčajne súvisiace s imunosupresiou. Riziko rozvoja malignít u detí a dospelých liečených TNF-blokátormi nie je možné vylúčiť.

#### *Lymfóm a leukémia*

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní všetkých liečiv blokujúcich TNF vrátane golimumabu, sa pozorovalo viac prípadov lymfómu u pacientov, ktorí dostávali anti-TNF liečbu, v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine. V priebehu fázy IIb a fázy III klinických skúšaní Simponi pri RA, PsA a AS, bola incidencia lymfómu u pacientov liečených golimumabom vyššia, ako sa očakáva v bežnej populácii. U pacientov liečených golimumabom sa hlásili prípady leukémie. U pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhotrvajúcim, vysoko aktívnym zápalovým ochorením je zvýšené základné riziko vzniku lymfómov a leukémie, čo komplikuje odhad rizika.

U pacientov liečených inými liečivami blokujúcimi TNF sa po ich uvedení na trh hlásili zriedkavé prípady hepatosplenického lymfómu T-buniek (HSTCL) (pozri časť 4.8). Tento zriedkavý typ lymfómu T-buniek má veľmi agresívny priebeh ochorenia a je zvyčajne smrteľný. Väčšina prípadov sa objavila u dospelých a mladých dospelých mužov, z ktorých takmer všetci užívali súbežnú liečbu azatioprinom (AZA) alebo 6-merkaptopurínom (6-MP) na zápalové ochorenie čreva. Možné riziko pri kombinácii AZA alebo 6-MP a golimumabu sa má starostlivo zvážiť. Riziko vzniku hepatosplenického lymfómu T-buniek u pacientov liečených blokátormi TNF nie je možné vylúčiť.

### *Malignity iné ako lymfóm*

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní Simponi fázy IIB a fázy III s RA, PsA, AS a UC, bola incidencia nelymfómových malignít (okrem nemelanómového karcinómu kože) podobná po golimumabe a v kontrolných skupinách.

### *Dysplázia/karcinóm hrubého čreva*

Nie je známe, či má liečba golimumabom vplyv na riziko vzniku dysplázie alebo rakoviny hrubého čreva. Všetci pacienti s ulceróznou kolitídou, u ktorých je zvýšené riziko dysplázie alebo rakoviny hrubého čreva (napríklad pacienti s dlhodobou pretrvávajúcou ulceróznou kolitídou alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou) alebo s dyspláziou alebo karcinómom hrubého čreva v anamnéze, majú byť pred liečbou a počas celého priebehu ich ochorenia v pravidelných intervaloch vyšetrení na prítomnosť dysplázie. Toto vyšetrenie má zahŕňať kolonoskopiu a biopsie podľa miestnych odporúčaní. U pacientov s novo diagnostikovanou dyspláziou, ktorí sa liečia golimumabom, sa musia pozorne prehodnotiť riziká a prínosy pre konkrétneho pacienta a má sa zvážiť, či sa má v liečbe pokračovať.

V prieskumnom klinickom skúšaní, ktoré hodnotilo používanie golimumabu u pacientov so závažnou perzistujúcou astmou, bolo hlásených viac malignít u pacientov liečených golimumabom v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine (pozri časť 4.8). Význam tohto nálezu nie je známy.

V prieskumnom klinickom skúšaní, ktoré hodnotilo používanie iného anti-TNF liečiva, infliximabu, u pacientov s mierne závažnou až závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP), sa hlásilo viac malignít u pacientov liečených infliximabom, prevažne v pľúcach alebo na hlave a krku, v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine. Všetci pacienti mali v anamnéze intenzívne fajčenie. Z tohto dôvodu je potrebná opatrnosť pri používaní akéhokoľvek TNF-antagonistu u pacientov s CHOCHP, tak ako aj u pacientov so zvýšeným rizikom vývoja malignity z dôvodu intenzívneho fajčenia.

### *Rakovina kože*

U pacientov liečených blokátormi TNF vrátane golimumabu sa hlásil výskyt melanómu a karcinómu z Merkelových buniek (pozri časť 4.8). Odporúča sa vykonávať pravidelné vyšetrenie kože, najmä u pacientov s rizikovými faktormi pre vznik rakoviny kože.

### Kongestívne zlyhávanie srdca (congestive heart failure, CHF)

Pri TNF-blokátoroch vrátane golimumabu boli hlásené prípady zhoršenia kongestívneho zlyhávania srdca (CHF) a nový vznik CHF. Niektoré prípady mali fatálne následky. V klinickom skúšaní s iným TNF-antagonistom sa pozorovalo zhoršenie kongestívneho zlyhávania srdca a zvýšenie mortality z dôvodu CHF. Golimumab sa u pacientov s CHF neskúmal. Golimumab sa má použiť s opatrnosťou u pacientov s miernym zlyhávaním srdca (NYHA trieda I/II). Pacienti, u ktorých sa rozvinú nové alebo sa zhoršia príznaky zlyhávania srdca, sa majú dôkladne sledovať a podávanie golimumabu sa musí ukončiť (pozri časť 4.3).

### Neurologické udalosti

Použitie liečiv blokujúcich TNF vrátane golimumabu bolo spojené s prípadmi nového vzniku alebo exacerbácie klinických príznakov a/alebo rádiografickým dôkazom demyelinizačných porúch centrálného nervového systému vrátane roztrúsenej sklerózy a periférnych demyelinizačných porúch. U pacientov s existujúcimi alebo nedávno diagnostikovanými demyelinizačnými poruchami sa majú pred začatím liečby golimumabom starostlivo zvážiť prínosy a riziká anti-TNF liečby. Ak sa tieto poruchy vyvinú, má sa zvážiť ukončenie liečby golimumabom (pozri časť 4.8).

### Chirurgický výkon

Skúsenosti o bezpečnosti liečby golimumabom u pacientov, ktorí sa podrobili chirurgickému výkonu vrátane artroplastiky, sú obmedzené. Ak sa plánuje chirurgický výkon, má sa zohľadniť dlhý biologický polčas. Pacient, ktorý počas liečby golimumabom potrebuje chirurgický výkon, sa má pozorne sledovať z dôvodu infekcií a majú sa vykonať náležité opatrenia.

### Imunosupresia

Existuje možnosť, že liečivá blokujúce TNF vrátane golimumabu ovplyvňujú obranyschopnosť organizmu voči infekciám a malignitám, keďže TNF sprostredkúva zápalový proces a moduluje bunkové imunitné odpovede.

### Autoimunitné procesy

Relatívny deficit TNF $\alpha$  spôsobený anti-TNF liečbou môže viesť k rozvoju autoimunitného procesu. Ak sa u pacienta po liečbe golimumabom vyvinú príznaky pripomínajúce lupusu podobný syndróm a ak má pacient pozitívne protilátky proti dvojvláknovej DNA, liečba golimumabom sa má ukončiť (pozri časť 4.8).

### Hematologické reakcie

U pacientov dostávajúcich TNF-blokátory vrátane golimumabu boli hlásené pancytopenia, leukopénia, neutropénia, agranulocytóza, aplastická anémia a trombocytopenia. Všetkým pacientom sa má odporučiť okamžite vyhľadať lekársku starostlivosť, ak sa rozvinú prejavy a príznaky naznačujúce dyskrázie krvi (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými signifikantnými hematologickými abnormalitami sa má zvážiť ukončenie liečby golimumabom.

### Súbežné podávanie TNF-antagonistov a anakinry

V klinických štúdiách so súbežným používaním anakinry a iného liečiva blokujúceho TNF, etanerceptu, sa pozorovali závažné infekcie a neutropénia, bez prídavného klinického prínosu. Kvôli charakteru nežiaducich udalostí, pozorovaných pri tejto kombinovanej liečbe, podobné toxicity môžu tiež vyústiť z kombinácie s anakinrou a inými liečivami blokujúcimi TNF. Kombinácia golimumabu a anakinry sa neodporúča.

### Súbežné podávanie TNF-antagonistov a abataceptu

V klinických štúdiách sa súbežné podávanie TNF-antagonistov a abataceptu spájalo so zvýšeným rizikom infekcií, vrátane závažných infekcií, v porovnaní s TNF-antagonistami samotnými, bez zvýšeného klinického prínosu. Kombinácia golimumabu a abataceptu sa neodporúča.

### Súbežné podávanie s inými biologickými liečivami

Existujú nedostatočné informácie týkajúce sa súbežného používania golimumabu s inými biologickými liečivami používanými na liečbu rovnakých ochorení ako golimumab. Súbežné používanie golimumabu s týmito biologickými liečivami sa neodporúča vzhľadom na možnosť zvýšeného rizika vzniku infekcie a iných potenciálnych farmakologických interakcií.

### Zámena jednotlivých biologických DMARDs

Pri prechode z jedného biologického liečiva na iné sa má postupovať s opatrnosťou a pacienti majú byť naďalej monitorovaní, pretože prekryvanie biologického účinku môže ďalej zvyšovať riziko vzniku nežiaducich udalostí vrátane infekcie.

### Očkovania/infekčné látky na terapeutické účely

Pacienti liečení golimumabom môžu byť súčasne očkovaní, s výnimkou živých vakcín (pozri časti 4.5 a 4.6). U pacientov, ktorí dostávajú anti-TNF liečbu, sú dostupné obmedzené údaje týkajúce sa odpovede na očkovanie živými vakcínami alebo sekundárneho prenosu infekcie živými vakcínami. Použitie živých vakcín môže viesť k vzniku klinických infekcií vrátane diseminovaných infekcií.

Iné použitia infekčných látok na terapeutické účely, ako sú napr. živé atenuované baktérie (napr. BCG na instiláciu do močového mechúra na liečbu rakoviny) môžu viesť ku vzniku klinických infekcií vrátane diseminovaných infekcií. Odporúča sa, aby sa infekčné látky na terapeutické účely nepodávali súbežne s golimumabom.

### Alergické reakcie

Po uvedení lieku na trh boli po podaní golimumabu hlásené závažné systémové hypersenzitívne reakcie (vrátane anafylaktickej reakcie). Niektoré z týchto reakcií sa vyskytli po prvom podaní

golimumabu. Ak sa objaví anafylaktická reakcia alebo iné závažné alergické reakcie, podávanie golimumabu sa má okamžite ukončiť a má sa iniciovať príslušná liečba.

#### *Precitlivenosť na latex*

Ochranný kryt ihly na naplnenom pere alebo naplnenej injekčnej striekačke je vyrobený zo suchého prírodného kaučuku, ktorý obsahuje latex a môže vyvolať alergické reakcie u osôb precitlivených na latex.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Staršie osoby (≥ 65 rokov)*

Vo fáze III štúdií s RA, PsA, AS a UC nebol pozorovaný výrazný rozdiel v nežiaducich udalostiach (adverse event, AE), v závažných nežiaducich udalostiach (serious adverse event, SAE) a v závažných infekciách u pacientov vo veku 65 rokov alebo starších, ktorí dostávali golimumab v porovnaní s mladšími pacientmi. Je však potrebná opatrnosť v liečbe starších osôb a zvláštna pozornosť sa musí venovať vzhľadom k výskytu infekcií. V štúdií nr-axiálnej SpA neboli žiadni pacienti vo veku 45 rokov a starší.

##### *Porucha funkcie obličiek a pečene*

Špecifické štúdie golimumabu u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa nevykonali. Golimumab sa má používať s opatrnosťou u osôb s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

#### Pomocné látky

Simponi obsahuje sorbitol (E420). U pacientov s dedičnou neznášanlivosťou fruktózy sa musí vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave (pozri časť 2).

#### Možnosť chýb pri podávaní lieku

Simponi je registrovaný v silách 50 mg a 100 mg na subkutánne podanie. Je dôležité, aby sa použila správna sila na podanie správnej dávky, ako je to indikované v dávkovaní (pozri časť 4.2). Má sa dbať na to, aby sa poskytla správna sila, aby sa zaistilo, že u pacientov nedôjde k poddávkovaniu alebo preddávkovaniu.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

#### Súbežné používanie s inými biologickými liečivami

Kombinácia golimumabu s inými biologickými liečivami používanými na liečbu rovnakých ochorení ako golimumab vrátane anakinry a abataceptu sa neodporúča (pozri časť 4.4).

#### Živé vakcíny/infekčné látky na terapeutické účely

Živé vakcíny sa nemajú podávať súbežne s golimumabom (pozri časti 4.4 a 4.6).

Infekčné látky na terapeutické účely sa nemajú podávať súbežne s golimumabom (pozri časť 4.4).

#### Metotrexát

I napriek tomu, že súbežné použitie MTX vyvoláva u pacientov s RA, PsA a AS vyššie minimálne koncentrácie golimumabu v rovnovážnom stave, údaje nenaznačujú, že je potrebná úprava dávky či už golimumabu alebo MTX (pozri časť 5.2).

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať vhodnú antikoncepciu na zabránenie gravidity a pokračovať v jej používaní najmenej 6 mesiacov po poslednej liečbe golimumabom.

## Gravidita

K dispozícii je malé množstvo (približne 400) prospektívne zozbieraných údajov z gravidít vystavených golimumabu, ktoré viedli k živému pôrodu so známymi výsledkami vrátane 220 gravidít vystavených počas prvého trimestra. V populačnej štúdií zo severnej Európy zahŕňajúcej 131 gravidít (a 134 dojčiat) sa po expozícii Simponi *in utero* vyskytlo 6/134 (4,5 %) udalostí závažných vrodených anomálií oproti 599/10 823 (5,5 %) udalostiam pre nebiologickú systémovú liečbu v porovnaní so 4,6 % v celkovej populácii štúdie. Pomery šancí (odds ratio, OR) upravené na intervenujúce premenné boli OR 0,79 (95 % IS 0,35 – 1,81) pre Simponi oproti nebiologickej systémovej liečbe a OR 0,95 (95 % IS 0,42 – 2,16) pre Simponi oproti celkovej populácii, v uvedenom poradí.

Z dôvodu jeho inhibície TNF môže golimumab podávaný počas gravidity ovplyvniť normálne imunitné odpovede novorodenca. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky s ohľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Dostupné klinické skúsenosti sú obmedzené. Golimumab sa má používať počas gravidity, len ak je to jednoznačne nevyhnutné.

Golimumab prechádza placentou. Po liečbe monoklonálnou protilátkou blokujúcou TNF počas gravidity sa počas 6 mesiacov zistili protilátky v sére dojčiat a narodeného liečenej matke. V dôsledku toho môžu mať tieto dojčatá zvýšené riziko infekcie. Podanie živých vakcín dojčatám vystaveným golimumabu *in utero* sa neodporúča po dobu 6 mesiacov po matkinej poslednej injekcii golimumabu počas gravidity (pozri časti 4.4 a 4.5).

## Dojčenie

Nie je známe, či sa golimumab vylučuje do ľudského mlieka alebo či sa po užití systémovo absorbuje. Ukázalo sa, že golimumab prestupuje do materského mlieka opíc, a pretože ľudské imunoglobulíny prestupujú do materského mlieka, ženy nesmú dojčiť v priebehu liečby a najmenej 6 mesiacov po liečbe golimumabom.

## Fertilita

S golimumabom sa nevykonali žiadne štúdie fertility na zvieratách. Štúdia fertility na myšiach pri použití analogickej protilátky selektívne inhibujúcej funkčnú aktivitu myšieho TNF $\alpha$  nepreukázala žiadne významné účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Simponi má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní Simponi sa však môže objaviť závrat (pozri časť 4.8).

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

V kontrolovanom období pivotných skúšaní RA, PsA, AS, nr-axiálnej SpA a UC bola najčastejšou nežiaducou reakciou (adverse reaction, AR) infekcia horných dýchacích ciest, ktorá sa hlásila u 12,6 % pacientov liečených golimumabom v porovnaní s 11,0 % pacientov v kontrolnej skupine. Najzávažnejšie AR, ktoré boli hlásené pri golimumabe, zahŕňajú závažné infekcie (vrátane sepsy, pneumónie, tuberkulózy, invazívnych mykotických a oportúnnych infekcií), demyelinizačné poruchy, reaktiváciu HBV, CHF, autoimunitné procesy (lupusu podobný syndróm), hematologické reakcie, závažnú systémovú hypersenzitivitu (vrátane anafylaktickej reakcie), vaskulitídu, lymfóm a leukémiu (pozri časť 4.4).

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

AR pozorované v klinických štúdiách a celosvetovo hlásené po uvedení golimumabu na trh sú uvedené v tabuľke 1. V rámci stanovených tried orgánových systémov sú AR vymenované pod hlavičkami frekvencií výskytu s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 1**  
**Tabuľkový zoznam AR**

Infekcie a nákazy	<p>Veľmi časté: Infekcie horných dýchacích ciest (nazofaryngitída, faryngitída, laryngitída a rinitída)</p> <p>Časté: Bakteriálne infekcie (ako je flegmóna), infekcie dolných dýchacích ciest (ako je pneumónia), vírusové infekcie (ako je chrípka a herpes), bronchitída, sinusitída, povrchové mykotické infekcie, absces</p> <p>Menej časté: Sepsa vrátane septického šoku, pyelonefritída</p> <p>Zriedkavé: Tuberkulóza, oportúnne infekcie (ako sú invazívne mykotické infekcie [histoplazmóza, kokcidioidomykóza, pneumocystóza], bakteriálna, atypická mykobakteriálna a protozoálna infekcia), reaktivácia hepatitídy B, bakteriálna artritída, infekčná burzitída</p>
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov	<p>Menej časté: Neoplazmy (ako sú karcinóm kože, skvamocelulárny karcinóm a melanocytový névus)</p> <p>Zriedkavé: Lymfóm, leukémia, melanóm, karcinóm z Merkelových buniek</p> <p>Neznáme: Hepatosplenický lymfóm T-buniek*, Kaposiho sarkóm</p>
Poruchy krvi a lymfatického systému	<p>Časté: Leukopénia (vrátane neutropénie), anémia</p> <p>Menej časté: Trombocytopénia, pancytopénia</p> <p>Zriedkavé: Aplastická anémia, agranulocytóza</p>
Poruchy imunitného systému	<p>Časté: Alergické reakcie (bronchospazmus, hypersenzitivita, urtikária), pozitívne autoprotilátky</p> <p>Zriedkavé: Závažné systémové hypersenzitívne reakcie (vrátane anafylaktickej reakcie), vaskulitída (systémová), sarkoidóza</p>
Poruchy endokrinného systému	<p>Menej časté: Poruchy štítnej žľazy (ako sú hypotyroidizmus, hypertyroidizmus a struma)</p>
Poruchy metabolizmu a výživy	<p>Menej časté: Zvýšenie glukózy v krvi, zvýšenie lipidov</p>
Psychické poruchy	<p>Časté: Depresia, insomnia</p>
Poruchy nervového systému	<p>Časté: Závrat, bolesť hlavy, parestézia</p> <p>Menej časté: Poruchy rovnováhy</p> <p>Zriedkavé: Demyelinizačné poruchy (centrálne a periférne), poruchy chuti</p>
Poruchy oka	<p>Menej časté: Poruchy zraku (ako je zahmlené videnie a zníženie zrakovej ostrosti), konjunktivitída, alergia oka (ako je svrbenie a podráždenie)</p>
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<p>Menej časté: Arytmia, ischemické poruchy koronárnych artérií</p> <p>Zriedkavé: Kongestívne zlyhávanie srdca (nové alebo zhoršujúce sa)</p>
Poruchy ciev	<p>Časté: Hypertenzia</p> <p>Menej časté: Trombóza (ako je hĺbková venózna alebo aorty), sčervenenie</p> <p>Zriedkavé: Raynaudov fenomén</p>
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<p>Časté: Astma a pridružené príznaky (ako sú sipot a bronchiálna hyperaktivita)</p> <p>Menej časté: Intersticiálna choroba pľúc</p>



Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté: Dyspepsia, gastrointestinálna a abdominálna bolesť, nauzea, gastrointestinálne zápalové poruchy (ako sú gastritída a kolitída), stomatitída
	Menej časté: Zápcha, gastroezofágová refluxová choroba
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté: Zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza
	Menej časté: Cholelitiáza, poruchy pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté: Svrbenie, vyrážka, alopecia, dermatitída
	Menej časté: Bulózne kožné reakcie, psoriáza (nová alebo zhoršená psoriáza, palmárna/plantárna a pustulárna), urtikária
	Zriedkavé: Lichenoidné reakcie, odlupovanie kože, vaskulitída (kutánna)
	Neznáme: Zhoršenie príznakov dermatomyozitídy
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Zriedkavé: Lupusu podobný syndróm
Poruchy obličiek a močových ciest	Zriedkavé: Poruchy močového mechúra, poruchy obličiek
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté: Poruchy prsníkov, menštruačné poruchy
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté: Pyrexia, asténia, reakcie v mieste podania injekcie (ako sú erytém, urtikária, zdureníe, bolesť, modrina, svrbenie, podráždenie a parestézia v mieste vpichu), diskomfort na hrudníku
	Zriedkavé: Zhoršené hojenie
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté: Zlomeniny kostí

\* pozorované u iných liečiv blokujúcich TNF

V celej tejto časti je pre všetky spôsoby použitia golimumabu všeobecne uvedený medián trvania následného sledovania (približne 4 roky). Keďže pacienti mohli byť prestavení z jednej dávky na druhú, medián trvania následného sledovania je rôzny v prípadoch, keď sa spôsob použitia golimumabu charakterizoval prostredníctvom dávky (približne 2 roky pre 50mg dávku a približne 3 roky pre 100mg dávku).

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Infekcie*

V kontrolovanom období pivotných skúšaní bola najčastejšou nežiaducou reakciou infekcia horných dýchacích ciest, ktorá sa hlásila u 12,6 % pacientov liečených golimumabom (incidencia na 100 patientskych rokov: 60,8; 95% IS: 55,0; 67,1) v porovnaní s 11,0 % pacientov v kontrolnej skupine (incidencia na 100 patientskych rokov: 54,5; 95% IS: 46,1; 64,0). Počas kontrolovaných a nekontrolovaných častí štúdií s mediánom sledovania približne 4 roky bola incidencia infekcií horných dýchacích ciest u pacientov liečených golimumabom 34,9 udalostí na 100 patientskych rokov; 95% IS: 33,8; 36,0.

V kontrolovanom období pivotných skúšaní sa pozorovali infekcie u 23,0 % pacientov liečených golimumabom (incidencia na 100 patientskych rokov: 132,0; 95% IS: 123,3; 141,1), v porovnaní s 20,2 % u pacientov v kontrolnej skupine (incidencia na 100 patientskych rokov: 122,3; 95% IS: 109,5; 136,2). Počas kontrolovaných a nekontrolovaných častí klinických štúdií s mediánom sledovania približne 4 roky bola incidencia infekcií u pacientov liečených golimumabom 81,1 udalostí na 100 patientskych rokov; 95% IS: 79,5; 82,8.

V kontrolovanom období skúšaní RA, PsA, AS a nr-axiálnej SpA sa pozorovali závažné infekcie u 1,2 % pacientov liečených golimumabom a u 1,2 % pacientov v kontrolnej liečenej skupine. Incidencia závažných infekcií na 100 patientskych rokov následného sledovania v kontrolovanom

období skúšaní RA, PsA, AS a nr-axiálnej SpA bola 7,3; 95% IS: 4,6; 11,1 v skupine so 100 mg golimumabu, 2,9; 95% IS: 1,2; 6,0 v skupine s 50 mg golimumabu a 3,6; 95% IS: 1,5; 7,0 v skupine s placebom. V kontrolovanom období skúšaní zameraných na nasadenie golimumabu pri UC sa závažné infekcie pozorovali u 0,8 % pacientov liečených golimumabom v porovnaní s 1,5 % pacientov s kontrolnou liečbou. Závažné infekcie pozorované u pacientov liečených golimumabom zahŕňali tuberkulózu, bakteriálne infekcie vrátane sepsy a pneumónie, invazívne mykotické infekcie a iné oportúnne infekcie. Niektoré z týchto infekcií boli fatálne. Počas kontrolovaných a nekontrolovaných častí pivotných skúšaní s mediánom sledovania až do 3 rokov bola u pacientov, ktorí dostávali 100 mg golimumabu, pozorovaná vyššia incidencia závažných infekcií vrátane oportúnnych infekcií a tuberkulózy v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali 50 mg golimumabu. Incidencia všetkých závažných infekcií na 100 patientskych rokov bola 4,1; 95% IS: 3,6; 4,5 u pacientov, ktorí dostávali 100 mg golimumabu a 2,5; 95% IS: 2,0; 3,1 u pacientov, ktorí dostávali 50 mg golimumabu.

### *Malignity*

#### Lymfóm

Počas pivotných skúšaní bola incidencia lymfómu u pacientov liečených golimumabom vyššia, než sa očakáva v bežnej populácii. Počas kontrolovaných a nekontrolovaných častí týchto skúšaní s mediánom sledovania až do 3 rokov bola vyššia incidencia lymfómu pozorovaná u pacientov, ktorí dostávali 100 mg golimumabu v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali 50 mg golimumabu. Lymfóm sa diagnostikoval u 11 osôb (1 v skupinách liečených s 50 mg golimumabu a 10 v skupinách liečených so 100 mg golimumabu) s incidenciou (95% IS) na 100 patientskych rokov následného sledovania 0,03 (0,00; 0,15) udalostí pre golimumab 50 mg a 0,13 (0,06; 0,24) udalostí pre golimumab 100 mg a 0,00 (0,00; 0,57) udalostí pre placebo. Väčšina lymfómov sa vyskytla v štúdií GO-AFTER, v ktorej boli zaradení pacienti s predošlou expozíciou anti-TNF liečivám, ktorí mali dlhšie trvajúce a refraktérnejšie ochorenie (pozri časť 4.4).

#### Malignity iné než lymfóm

V kontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní a počas približne 4 rokov následného sledovania bola podobná incidencia nelymfómových malignít (vylúčený nemelanómový karcinóm kože) medzi golimumabom a kontrolnými skupinami. Počas približne 4 rokov následného sledovania bola incidencia nelymfómových malignít (vylúčený nemelanómový karcinóm kože) podobná všeobecnej populácii.

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní s mediánom sledovania až do 3 rokov bol nemelanómový karcinóm kože diagnostikovaný u 5 osôb v skupine dostávajúcej placebo, 10 s golimumabom 50 mg a 31 s golimumabom 100 mg s incidenciou (95% IS) na 100 patientskych rokov v následnom sledovaní 0,36 (0,26; 0,49) pre kombinovaný golimumab a 0,87 (0,28; 2,04) pre placebo.

V kontrolovanom a nekontrolovanom období pivotných skúšaní s mediánom sledovania až do 3 rokov boli malignity okrem melanómového, nemelanómového karcinómu kože a lymfómu diagnostikované u 5 osôb v skupine dostávajúcej placebo, 21 s golimumabom 50 mg a 34 s golimumabom 100 mg s incidenciou (95% IS) na 100 patientskych rokov v následnom sledovaní 0,48 (0,36; 0,62) pre kombinovaný golimumab a 0,87 (0,28; 2,04) pre placebo (pozri časť 4.4).

#### Prípady hlásené v klinických štúdiách s astmou

V prieskumnej klinickej štúdií bol pacientom so závažnou perzistujúcou astmou podávaný golimumab v záťažovej dávke (150 % určenej terapeutickú dávku) subkutánne v týždni 0 a následne v dávkach 200 mg golimumabu, 100 mg golimumabu alebo 50 mg golimumabu každé 4 týždne subkutánne až do 52. týždňa. Hlásených bolo osem malignít v kombinovanej skupine liečenej golimumabom (n = 230) a žiadna v skupine dostávajúcej placebo (n = 79). Lymfóm sa hlásil u 1 pacienta, nemelanómový karcinóm kože u 2 pacientov a iné malignity u 5 pacientov. U žiadneho typu malignity nevzniklo špecifické zoskupovanie.

Počas placebom kontrolovanej časti štúdie bola incidencia (95% IS) všetkých malignít na 100 patientskych rokov v následnom sledovaní 3,19 (1,38; 6,28) v skupine s golimumabom. V tejto štúdií bola incidencia (95% IS) na 100 patientskych rokov v následnom sledovaní u osôb liečených golimumabom 0,40 (0,01; 2,20) pre lymfóm, 0,79 (0,10; 2,86) pre nemelanómové karcinómy kože a 1,99 (0,64; 4,63) pre iné malignity. U osôb s placebom bola incidencia (95% IS) na 100 patientskych rokov v následnom sledovaní týchto malignít 0,00 (0,00; 2,94). Význam tohto nálezu nie je známy.

#### *Neurologické udalosti*

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní s mediánom sledovania až do 3 rokov sa pozorovala väčšia incidencia demyelinizácie u pacientov, ktorí dostávali 100 mg golimumabu v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali 50 mg golimumabu (pozri časť 4.4).

#### *Zvýšenia hepatálnych enzýmov*

V kontrolovanom období pivotných skúšaní RA a PsA sa vyskytlo mierne zvýšenie ALT (> 1 a < 3 x horná hranica normálu (ULN)) v štúdiách s RA a PsA v podobnej miere u pacientov s golimumabom a u kontrolných pacientov (22,1 % k 27,4 % pacientov). V štúdiách s AS a nr-axiálnou SpA malo mierne zvýšenie ALT viac pacientov liečených golimumabom (26,9 %) než pacienti v kontrolnej skupine (10,6 %). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní RA a PsA s mediánom sledovania približne 5 rokov bola v štúdiách s RA a PsA incidencia mierneho zvýšenia ALT podobná u pacientov liečených golimumabom a u kontrolných pacientov. V kontrolovanom období pivotných skúšaní zameraných na nasadenie golimumabu pri UC sa vyskytli mierne zvýšenia ALT (> 1 a < 3 x ULN) v podobnej miere u pacientov liečených golimumabom (8,0 %) a u pacientov v kontrolnej skupine (6,9 %). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní UC s mediánom sledovania približne 2 roky bol podiel pacientov s miernymi zvýšeniami ALT 24,7 % u pacientov dostávajúcich golimumab počas udržiavacej časti štúdie UC.

Zvýšenie ALT  $\geq 5$  x ULN bolo v kontrolovanom období pivotných skúšaní RA a AS menej časté a pozorovalo sa častejšie u pacientov liečených golimumabom (0,4 % a 0,9 %) než u kontrolných pacientov (0,0 %). Táto tendencia sa nepozorovala v skupine s PsA. V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní RA, PsA a AS s mediánom sledovania 5 rokov bola incidencia zvýšenia ALT  $\geq 5$  x ULN podobná u pacientov liečených golimumabom aj u kontrolných pacientov. Vo všeobecnosti boli tieto zvýšenia asymptomatické a abnormality poklesli alebo vymizli, či už pri pokračovaní liečby alebo po ukončení podávania golimumabu alebo po modifikácii súbežne podávaných liekov. V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach štúdie nr-axiálnej SpA (až do 1 roka) sa nehlásili žiadne prípady. V kontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní zameraných na nasadenie golimumabu pri UC sa vyskytli zvýšenia ALT  $\geq 5$  x ULN v podobnej miere u pacientov liečených golimumabom (0,3 %) a u kontrolných pacientov (1,0 %). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní UC s mediánom sledovania približne 2 roky bol podiel pacientov so zvýšeniami ALT  $\geq 5$  x ULN 0,8 % u pacientov dostávajúcich golimumab počas udržiavacej časti štúdie UC.

Počas pivotných skúšaní RA, PsA, AS a nr-axiálnej SpA sa u jedného pacienta v skúšaní RA liečeného golimumabom s existujúcimi hepatálnymi abnormalitami a zamenenými liekmi vyvinula fatálna neinfekčná hepatitída so žltackou. Úloha golimumabu ako prispievajúceho alebo zhoršujúceho činiteľa nemôže byť vylúčená.

#### *Reakcie v mieste podania*

V kontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní malo 5,4 % pacientov liečených golimumabom reakciu v mieste podania v porovnaní s 2,0 % kontrolných pacientov. Prítomnosť protilátok proti golimumabu môže zvýšiť riziko reakcií v mieste podania. Väčšina reakcií v mieste podania bola mierna alebo stredne závažná a najčastejšie sa manifestovala ako erytém v mieste podania. Reakcie v mieste podania všeobecne nemusia nutne viesť k ukončeniu liečby.

V kontrolovaných klinických skúšaní fázy IIb a/alebo III s RA, PsA, AS, nr-axiálnou SpA, závažnou perzistujúcou astmou a v skúšaní fázy II/III s UC sa u žiadneho pacienta liečeného golimumabom neobjavili anafylaktické reakcie.

### Autoimunitné protilátky

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobiach pivotných skúšaní boli počas 1 roka následného sledovania nanovo ANA-pozitívne 3,5 % pacientov liečených golimumabom a 2,3 % kontrolných pacientov (s titrom 1:160 alebo vyšším). Frekvencia protilátok anti-dsDNA za 1 rok následného sledovania bola 1,1 % u pacientov, ktorí boli na začiatku anti-dsDNA negatívni.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

## **4.9 Predávkovanie**

V klinickej štúdií boli jednorazovo intravenózne podané dávky až do 10 mg/kg bez toxicity limitujúcej dávku. V prípade predávkovania sa odporúča sledovanie pacienta na akékoľvek prejavy a príznaky nežiaducich účinkov a okamžite sa má začať vhodná symptomatická liečba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory tumor nekrotizujúceho alfa faktora (TNF- $\alpha$ ), ATC kód: L04AB06

#### Mechanizmus účinku

Golimumab je ľudská monoklonálna protilátka, ktorá vytvára stabilné komplexy s vysokou afinitou so solubilnými aj transmembránovými bioaktívnymi formami ľudského TNF- $\alpha$ , čím zabraňuje naviazanie TNF- $\alpha$  na jeho receptory.

#### Farmakodynamické účinky

Naviazaním golimumabu na ľudský TNF sa preukázala neutralizácia expresie adhezívnych molekúl na povrchu bunky indukovaná TNF- $\alpha$  – E-selektínu, adhezívnej molekuly cievnych buniek (VCAM)-1 a intercelulárnej adhezívnej molekuly (ICAM)-1 ľudských endotelových buniek. *In vitro* golimumab tiež inhiboval TNF indukovanú sekréciu interleukínu (IL)-6 a IL-8 a faktoru stimulujúceho kolónie granulocytov a makrofágov (GM-CSF) ľudských endotelových buniek.

V porovnaní so skupinami s placebom sa pozorovalo relatívne zlepšenie hladín C-reaktívneho proteínu (CRP) a liečba Simponi viedla v porovnaní s kontrolnou liečbou k významnému zníženiu sérových hladín IL-6, ICAM-1, matrixovej metaloproteinázy (MMP)-3 a vaskulárneho endotelového rastového faktoru (VEGF) oproti východiskovým hodnotám. Došlo aj ku zníženiu hladín TNF- $\alpha$  u pacientov s RA a AS a hladiny IL-8 sa znížili u pacientov s PsA. Tieto zmeny sa pozorovali pri prvom hodnotení (4. týždeň) po úvodnom podaní Simponi a všeobecne pretrvávali až do 24. týždňa.

### Klinická účinnosť

#### *Reumatoidná artritída*

Účinnosť Simponi sa preukázala v troch multicentrických randomizovaných dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách s vyše 1 500 pacientmi vo veku  $\geq$  18 rokov so stredne závažnou a závažnou aktívnou RA, diagnostikovanou podľa kritérií American College of Rheumatology (ACR) najmenej 3 mesiace pred skríningom. Pacienti mali najmenej 4 opuchnuté a 4 bolestivé kĺby. Simponi alebo placebo sa podávali subkutánne každé 4 týždne.

V GO-FORWARD sa hodnotilo 444 pacientov, ktorí mali aktívnu RA napriek stabilnej dávke MTX aspoň 15 mg/týždeň a ktorí sa predtým neliečili žiadnym anti-TNF liečivom. Pacienti boli randomizovaní a dostávali placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX alebo Simponi 100 mg + placebo. Po 24. týždni boli pacienti, ktorí dostávali placebo + MTX, prevedení na Simponi 50 mg + MTX. V 52. týždni pacienti vstúpili do nezaslepeného dlhodobého predĺženia.

V GO-AFTER sa hodnotilo 445 pacientov, ktorí sa už predtým liečili jednou alebo viacerými anti-TNF liečivami adalimumabom, etanerceptom alebo infliximabom. Pacienti boli randomizovaní a dostávali placebo, Simponi 50 mg alebo Simponi 100 mg. Počas tejto štúdie mohli pacienti pokračovať v už prebiehajúcej liečbe DMARD s MTX, sulfasalazínom (SSZ) a/alebo hydroxychlorochinom (HCQ). Stanovené dôvody na ukončenie predchádzajúcej anti-TNF liečby boli nedostatočná účinnosť (58 %), intolerancia (13 %) a/alebo iné dôvody než bezpečnosť alebo účinnosť (29 %, zväčša finančné dôvody).

V GO-BEFORE sa hodnotilo 637 pacientov s aktívnou RA, ktorí sa predtým neliečili MTX ani anti-TNF liečivom. Pacienti boli randomizovaní tak, aby dostávali placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX alebo Simponi 100 mg + placebo. V 52. týždni pacienti vstúpili do nezaslepeného dlhodobého predĺženia, v ktorom pacienti dostávajúci placebo + MTX s aspoň 1 citlivým alebo opuchnutým kĺbom, boli prestavení na Simponi 50 mg + MTX.

Primárnymi spoločnými koncovými ukazovateľmi v GO-FORWARD boli stanovenie percenta pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20 v 14. týždni a zlepšenie v 24. týždni v dotazníku hodnotiacom zdravie (Health Assessment Questionnaire, HAQ) oproti východiskovej hodnote. V GO-AFTER bolo primárnym koncovým ukazovateľom stanovenie percenta pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20 v 14. týždni. V GO-BEFORE boli primárnymi spoločnými koncovými ukazovateľmi stanovenie percenta pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 50 v 24. týždni a zmena skóre podľa Sharpa modifikovanom van der Heijdeovou (vdH-S) v 52. týždni oproti východiskovej hodnote. Okrem primárnych koncových ukazovateľov sa vykonali ďalšie hodnotenia vplyvu liečby Simponi na prejavy a príznaky artritídy, rádiografickú odpoveď, telesnú funkciu a kvalitu života spojenú so zdravím.

Celkovo sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v mierach účinnosti medzi dávkovacími režimami Simponi 50 mg a 100 mg so súbežným MTX až do 104. týždňa v GO-FORWARD a GO-BEFORE a až do 24. týždňa v GO-AFTER. Podľa dizajnu každej z RA štúdií mohli byť pacienti v dlhodobom predĺžení po zvážení lekára štúdie prestavení na 50 mg alebo 100 mg dávky Simponi.

#### Prejavy a príznaky

Kľúčové výsledky ACR pre dávku Simponi 50 mg v 14., 24. a 52. týždni GO-FORWARD, GO-AFTER a GO-BEFORE sú zobrazené v tabuľke 2 a sú popísané nižšie. Odpovede sa pozorovali v prvom hodnotení (4. týždeň) po úvodnej aplikácii Simponi.

V skupine 89 osôb randomizovaných na Simponi 50 mg + MTX v GO-FORWARD bolo stále na tejto liečbe 48 osôb v 104. týždni. Z tých bola odpoveď ACR 20 u 40 pacientov, odpoveď ACR 50 u 33 pacientov a odpoveď ACR 70 u 24 pacientov v 104. týždni. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi sa od 104. týždňa až do 256. týždňa pozoroval podobný pomer odpovede ACR 20/50/70.

V GO-AFTER bolo percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20, vyššie u pacientov dostávajúcich Simponi než u pacientov dostávajúcich placebo, bez ohľadu na hlásený dôvod ukončenia jednej alebo viacerých predchádzajúcich terapií anti-TNF.

**Tabuľka 2**  
**Kľúčové výsledky účinnosti z kontrolovaných častí GO-FORWARD, GO-AFTER**  
**a GO-BEFORE**

	GO-FORWARD Aktívna RA napriek MTX		GO-AFTER Aktívna RA, predtým liečená jedným alebo viacerými anti-TNF liečivami		GO-BEFORE Aktívna RA, neliečená MTX	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n <sup>a</sup>	133	89	150	147	160	159
<b>Respondenti, % pacientov</b>						
<b>ACR 20</b>						
14. týždeň	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
24. týždeň	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
52. týždeň	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
<b>ACR 50</b>						
14. týždeň	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
24. týždeň	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
52. týždeň	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
<b>ACR 70</b>						
14. týždeň	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
24. týždeň	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
52. týždeň	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

<sup>a</sup> n vyjadruje randomizovaných pacientov; aktuálny počet pacientov hodnotiteľných pre každý koncový ukazovateľ sa môže líšiť podľa časového bodu.

\* p ≤ 0,001

NA: Neaplikovateľné

V GO-BEFORE nebola primárna analýza v 24. týždni u pacientov so stredne závažnou až závažnou reumatoidnou artritídou (kombinované skupiny Simponi 50 a 100 mg + MTX vs. samotný MTX pre ACR50) štatisticky významná (p = 0,053). V 52. týždni bolo v celkovej populácii celkovo vyššie percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR, v skupine so Simponi 50 mg + MTX, ale v porovnaní so samotným MTX nebolo významne odlišné (pozri tabuľku 2). Ďalšie analýzy sa vykonali v podskupinách reprezentujúcich indikovanú populáciu pacientov so závažnou aktívnou a progresívnou RA. V indikovanej populácii bol preukázaný celkovo väčší účinok Simponi 50 mg + MTX oproti samotnému MTX v porovnaní s celkovou populáciou.

V GO-FORWARD a GO-AFTER sa v každom dopredu určenom časovom bode pozorovali klinicky významné a štatisticky významné odpovede na stupnici aktivity ochorenia (Disease Activity Scale, DAS) 28, v 14. týždni a v 24. týždni (p ≤ 0,001). V skupine pacientov zostávajúcich na liečbe Simponi, na ktorú boli randomizovaní na začiatku štúdie, boli odpovede v DAS 28 udržané až do 104. týždňa. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi boli odpovede v DAS 28 od 104. týždňa až do 256. týždňa podobné.

V GO-BEFORE bola meraná výrazná klinická odpoveď, definovaná ako udržanie odpovede ACR 70 nepretržite počas 6-mesačného obdobia. V 52. týždni dosiahlo výraznú klinickú odpoveď 15 % pacientov v skupine so Simponi 50 mg + MTX v porovnaní so 7 % pacientov v skupine s placebom + MTX (p = 0,018). V skupine 159 osôb randomizovaných na Simponi 50 mg + MTX bolo stále na tejto liečbe 96 osôb v 104. týždni. Z tých bola odpoveď ACR 20 u 85 pacientov, odpoveď ACR 50 u 66 pacientov a odpoveď ACR 70 u 53 pacientov v 104. týždni. V skupine pacientov zostávajúcich

v štúdií a liečených Simponi sa od 104. týždňa až do 256. týždňa pozoroval podobný pomer odpovede ACR 20/50/70.

#### Rádiografická odpoveď

V GO-BEFORE bola na stanovenie stupňa štrukturálneho poškodenia použitá zmena vo vdH-S skóre oproti východiskovej hodnote, čo je kombinované skóre štrukturálneho poškodenia, ktoré rádiograficky stanovuje počet a veľkosť erózií kĺbov a stupeň zúženia kĺbovej štrbiny (joint space narrowing, JSN) na rukách/zápästiach a nohách. Kľúčové výsledky pre dávku Simponi 50 mg v 52. týždni sú uvedené v tabuľke 3.

Počet pacientov bez nových erózií alebo so zmenou oproti východiskovej hodnote v celkovom vdH-S skóre  $\leq 0$  bol signifikantne vyšší v skupine liečenej Simponi ako v kontrolnej skupine ( $p = 0,003$ ). Rádiografické účinky pozorované v 52. týždni boli udržané až do 104. týždňa. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdií a liečených Simponi boli rádiografické účinky od 104. týždňa až do 256. týždňa podobné.

**Tabuľka 3**  
**Priemerné (štandardná odchýlka) rádiografické zmeny oproti východiskovej hodnote v celkovom vdH-S skóre v 52. týždni v celkovej populácii v GO-BEFORE**

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n <sup>a</sup>	<b>160</b>	<b>159</b>
<b>Celkové skóre</b>		
Východisková hodnota	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Zmena oproti východiskovej hodnote	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
<b>Skóre erózie</b>		
Východisková hodnota	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Zmena oproti východiskovej hodnote	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
<b>Skóre JSN</b>		
Východisková hodnota	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Zmena oproti východiskovej hodnote	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

<sup>a</sup> n vyjadruje randomizovaných pacientov

\*  $p = 0,015$

\*\*  $p = 0,044$

#### Telesná funkcia a kvalita života spojená so zdravím

Telesná funkcia a neschopnosť sa posudzovali ako samostatný koncový ukazovateľ v GO-FORWARD a GO-AFTER používajúc index neschopnosti HAQ DI. V týchto štúdiách preukázal Simponi klinicky významné a štatisticky signifikantné zlepšenie v HAQ DI od základného stavu oproti kontrole v 24. týždni. V skupine pacientov zostávajúcich na liečbe Simponi, na ktorú boli randomizovaní na začiatku štúdie, sa udržalo zlepšenie v HAQ DI až do 104. týždňa. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdií a liečených Simponi bolo zlepšenie v HAQ DI od 104. týždňa až do 256. týždňa podobné.

V GO-FORWARD sa preukázali klinicky významné a štatisticky signifikantné zlepšenia kvality života spojenej so zdravím, merané pomocou skóre telesných komponentov SF-36 u pacientov liečených Simponi oproti placebo v 24. týždni. V skupine pacientov zostávajúcich na liečbe Simponi, na ktorú boli randomizovaní na začiatku štúdie, bolo udržané zlepšenie telesných komponentov SF-36 až do 104. týždňa. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdií a liečených Simponi bolo zlepšenie telesných komponentov SF-36 od 104. týždňa až do 256. týždňa podobné. V GO-FORWARD a GO-AFTER sa pozorovali štatisticky signifikantné zlepšenia únavy, merané škálou únavy-funkčné posúdenie liečby chronickej choroby (FACIT-F).

#### Psoriatická artritída

Bezpečnosť a účinnosť Simponi bola hodnotená v multicentrickej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdií (GO-REVEAL) so 405 dospelými pacientmi s aktívnou PsA ( $\geq 3$  opuchnuté kĺby a  $\geq 3$  bolestivé kĺby) napriek liečbe nesteroidovými antiflogistikami (NSAID) alebo DMARD. Pacienti v tejto štúdií mali diagnózu PsA najmenej 6 mesiacov a mali aspoň miernu

psoriatickú chorobu. Boli zaradení pacienti s každým podtypom psoriatickej artritídy, vrátane polyartikulárnej artritídy bez reumatoidných uzlíkov (43 %), asymetrickej periférnej artritídy (30 %), distálnej artritídy interfalangeálnych kĺbov (DIP) (15 %), spondylitídy s periférnou artritídou (11 %) a arthritis mutilans (1 %). Predchádzajúca liečba anti-TNF liečivom nebola prípustná. Simponi alebo placebo sa podávali subkutánne každé 4 týždne. Pacientom bolo náhodne pridelené placebo, Simponi 50 mg alebo Simponi 100 mg. Po 24. týždni boli pacienti, ktorí dostávali placebo, prevedení na Simponi 50 mg. V 52. týždni pacienti vstúpili do nezaslepeného dlhodobého predĺženia. Približne štyridsaťosem percent pacientov pokračovalo na stabilnej dávke metotrexátu ( $\leq 25$  mg/týždeň). Spoločnými primárnymi koncovými ukazovateľmi boli percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20 v 14. týždni a zmena v celkovom vdH-S skóre modifikovanom pre PsA v 24. týždni oproti východiskovej hodnote.

Celkovo sa až do 104. týždňa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v mierach účinnosti medzi dávkovacími režimami Simponi 50 mg a 100 mg. Podľa dizajnu štúdie mohli byť pacienti v dlhodobom predĺžení po zvážení lekára štúdie prestavení na 50 mg alebo 100 mg dávky Simponi.

#### Prejavy a príznaky

Kľúčové výsledky pre dávku 50 mg v 14. a 24. týždni sú zobrazené v tabuľke 4 a opísané nižšie.

**Tabuľka 4**  
**Kľúčové výsledky účinnosti z GO-REVEAL**

	Placebo	Simponi 50 mg*
n <sup>a</sup>	113	146
<b>Respondenti, % pacientov</b>		
<b>ACR 20</b>		
14. týždeň	9 %	51 %
24. týždeň	12 %	52 %
<b>ACR 50</b>		
14. týždeň	2 %	30 %
24. týždeň	4 %	32 %
<b>ACR 70</b>		
14. týždeň	1 %	12 %
24. týždeň	1 %	19 %
<b>PASI<sup>b</sup> 75<sup>c</sup></b>		
14. týždeň	3 %	40 %
24. týždeň	1 %	56 %

\*  $p < 0,05$  pre všetky porovnávania;

<sup>a</sup> n vyjadruje randomizovaných pacientov; aktuálny počet hodnotiteľných pacientov sa môže pre každý výsledný ukazovateľ líšiť podľa časového bodu.

<sup>b</sup> Oblasť postihnutá psoriázou a stupeň závažnosti

<sup>c</sup> Založené na podskupine pacientov so vstupným postihnutím BSA  $\geq 3$  %, 79 pacientov (69,9 %) zo skupiny s placebom a 109 pacientov (74,3 %) zo skupiny so Simponi 50 mg.

Odpovede sa pozorovali v prvom hodnotení (4. týždeň) po prvom podaní Simponi. Podobné odpovede ACR 20 sa pozorovali v 14. týždni u pacientov s polyartikulárnou artritídou bez reumatoidných uzlíkov a pri asymetrickej periférnej artritíde, podtyp PsA. Počet pacientov s inými podtypmi PsA bol príliš malý na zmysluplné vyhodnotenie. Odpovede pozorované v skupinách liečených Simponi boli podobné u pacientov užívajúcich a neužívajúcich súčasne metotrexát. V skupine 146 pacientov randomizovaných na Simponi 50 mg bolo stále na tejto liečbe 70 pacientov v 104. týždni. Z týchto 70 pacientov bola odpoveď ACR 20 u 64 pacientov, odpoveď ACR 50 u 46 pacientov a odpoveď ACR 70 u 31 pacientov. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi sa od 104. týždňa až do 256. týždňa pozoroval podobný pomer odpovede ACR 20/50/70.

Štatisticky významné odpovede v DAS 28 sa pozorovali aj v 14. a 24. týždni ( $p < 0,05$ ).



V skupine pacientov liečených Simponi sa v 24. týždni pozorovali zlepšenia parametrov periférnej aktivity, charakteristických pre psoriatickú artritídu (napr. počet opuchnutých kĺbov, počet bolestivých/citlivých kĺbov, daktylitída a entezitída). Liečba Simponi viedla k výraznému zlepšeniu telesných funkcií hodnotenej podľa HAQ DI, ako aj k významnému zlepšeniu kvality života spojenej so zdravím ako bolo namerané pomocou sumárneho skóre telesných a mentálnych údajov podľa SF-36. V skupine pacientov zostávajúcich na liečbe Simponi, na ktorú boli randomizovaní na začiatku štúdie, boli odpovede v DAS 28 a HAQ DI udržané až do 104. týždňa. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi boli odpovede v DAS 28 a HAQ DI od 104. týždňa až do 256. týždňa podobné.

#### Rádiografická odpoveď

Štrukturálne poškodenie oboch rúk a nôh sa rádiograficky hodnotilo zmenou vo východiskovej hodnote oproti vdH-S skóre modifikovanom pre PsA pridaním distálnych interfalangeálnych (DIP) kĺbov rúk.

Liečba Simponi 50 mg znížila v 24. týždni rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov v porovnaní s podávaním placebo podľa zmeny v celkovom modifikovanom vdH-S skóre oproti východiskovej hodnote (priemer  $\pm$  SD skóre bolo  $0,27 \pm 1,3$  v skupine s placebom v porovnaní s  $-0,16 \pm 1,3$  v skupine so Simponi;  $p = 0,011$ ). Zo 146 pacientov, ktorí boli randomizovaní na Simponi 50 mg, boli RTG údaje dostupné u 126 pacientov v 52. týždni, z ktorých u 77 % sa nepreukázala žiadna progresia v porovnaní s východiskovou hodnotou. V 104. týždni boli RTG údaje dostupné u 114 pacientov a u 77 % sa nepreukázala žiadna progresia oproti východiskovej hodnote. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi v období od 104. týždňa až do 256. týždňa podobný pomer pacientov nepreukázal žiadnu progresiu oproti východiskovej hodnote.

#### Axiálna spondyloartritída

##### *Ankylozujúca spondylitída*

Bezpečnosť a účinnosť Simponi sa hodnotila v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdiu (GO-RAISE) s 356 dospelými pacientmi s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou (definovanou ako Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)  $\geq 4$  a VAS  $\geq 4$  pri celkovej bolesti chrbtice na škále 0 až 10 cm). Pacienti zaradení do tejto štúdie mali aktívne ochorenie napriek prebiehajúcej alebo predchádzajúcej liečbe NSAID alebo DMARD a predtým sa neliečili anti-TNF liečbou. Simponi alebo placebo sa podávali subkutánne každé 4 týždne. Pacientom bolo náhodne pridelené placebo, Simponi 50 mg a Simponi 100 mg a mali povolené pokračovať v súbežnej liečbe DMARD (MTX, SSZ a/alebo HCQ). Primárnym koncovým ukazovateľom bolo percento pacientov, ktorí dosiahli v Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group (ASAS) 20 odpoveď v 14. týždni. Údaje o placebom kontrolovanej účinnosti boli zozbierané a analyzované v 24. týždni.

Kľúčové výsledky pre dávku 50 mg sú zobrazené v tabuľke 5 a popísané nižšie. Celkovo sa až do 24. týždňa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v hodnotách účinnosti medzi dávkovými režimami Simponi 50 mg a 100 mg. Podľa dizajnu štúdie mohli byť pacienti v dlhodobom predĺžení po zvážení lekára štúdie prestavení na 50 mg alebo 100 mg dávky Simponi.

**Tabuľka 5**  
**Kľúčové výsledky účinnosti v GO-RAISE**

	Placebo	Simponi 50 mg*
n <sup>a</sup>	78	138
<b>Respondenti, % pacientov</b>		
<b>ASAS 20</b>		
14. týždeň	22 %	59 %
24. týždeň	23 %	56 %
<b>ASAS 40</b>		
14. týždeň	15 %	45 %
24. týždeň	15 %	44 %

ASAS 5/6		
14. týždeň	8 %	50 %
24. týždeň	13 %	49 %

\*  $p \leq 0,001$  pre všetky porovnania

<sup>a</sup> n vyjadruje randomizovaných pacientov; aktuálny počet hodnotiteľných pacientov sa môže pre každý výsledný ukazovateľ líšiť podľa časového bodu.

V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi bola časť pacientov s ASAS 20 a ASAS 40 odpoveďou od 24. týždňa až do 256. týždňa podobná.

Štatisticky významné odpovede v BASDAI 50, 70 a 90 ( $p \leq 0,017$ ) sa tiež pozorovali v 14. a 24. týždni. Zlepšenie v kľúčových hodnotách aktivity choroby sa pozorovalo v prvom hodnotení (4. týždeň) po prvom podaní Simponi a pretrvávalo až do 24. týždňa. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi sa v BASDAI od 24. týždňa až do 256. týždňa pozoroval podobný pomer zmeny oproti východiskovej hodnote. Konzistentná účinnosť sa pozorovala bez ohľadu na použitie DMARD (MTX, sulfasalazín a/alebo hydroxychlorochin), stav antigénu HLA-B27 alebo východiskové hodnoty CRP, ako bolo zhrnuté v ASAS 20 odpovediach v 14. týždni.

Liečba Simponi vyústila do významného zlepšenia telesnej funkcie ako bolo posúdené v BASFI zmenami v 14. a 24. týždni oproti východiskovej hodnote. Kvalita života spojená so zdravím hodnotená podľa skóre fyzických komponentov SF-36 sa tiež významne zlepšila v 14. a 24. týždni. V skupine pacientov zostávajúcich v štúdiu a liečených Simponi boli zlepšenia telesnej funkcie a kvality života spojenej so zdravím od 24. týždňa až do 256. týždňa podobné.

#### *Axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu*

#### GO-AHEAD

Bezpečnosť a účinnosť Simponi sa hodnotili v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdiu (GO-AHEAD) u 197 dospelých pacientov so závažnou aktívnou nr-axiálnou SpA (definovaní ako tí pacienti, ktorí spĺňajú kritériá klasifikácie axiálnej spondyloartritídy podľa ASAS, ale nespĺňajú upravené kritériá New York pre AS). Pacienti zaradení do tejto štúdie mali aktívne ochorenie (definované ako BASDAI  $\geq 4$  a celková bolesť chrbta  $\geq 4$  na vizuálnej analógovej stupnici (VAS), každé na stupnici 0-10 cm) napriek prebiehajúcej alebo predchádzajúcej liečbe NSAID a ktorí sa v minulosti neliečili žiadnymi biologickými liečivami vrátane anti-TNF liečby. Pacienti boli náhodne priradení na placebo alebo Simponi podávané v dávke 50 mg subkutánne každé 4 týždne. V 16. týždni pacienti vstúpili do otvoreného obdobia, v ktorom všetci pacienti dostávali Simponi v dávke 50 mg podávaných subkutánne každé 4 týždne počas 48 týždňov s hodnoteniami účinnosti vykonanými v 52. týždni a následnými hodnoteniami bezpečnosti v 60. týždni. Približne 93 % pacientov, ktorí dostávali Simponi na začiatku otvoreného predĺženia (16. týždeň), pokračovalo v liečbe do konca štúdie (52. týždeň). Analýzy sa vykonali v populácii všetkých liečených pacientov (All treated, AT, N = 197) a aj v populácii s objektívnymi prejavmi zápalu (Objective Signs of Inflammation, OSI, N = 158, definovanej na základe zvýšenej hladiny CRP a/alebo dôkazu sakroileitídy na MR na začiatku). V 16. týždni sa získali a analyzovali placebo kontrolované údaje o účinnosti. Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov, ktorí dosiahli ASAS 20 odpoveď v 16. týždni. Kľúčové výsledky sú uvedené v tabuľke 6 a uvedené nižšie.

**Tabuľka 6**  
**Kľúčové výsledky účinnosti z GO-AHEAD v 16. týždni**

Zlepšenia v prejavoch a príznakoch				
	Populácia všetkých liečených pacientov (AT)		Populácia s objektívnymi prejavmi zápalu (OSI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n <sup>a</sup>	100	97	80	78
<b>Respondenti, % pacientov</b>				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**

ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
Parciálna remisia ASAS	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C <sup>b</sup> < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
<b>Inhibícia zápalu v sakroiliakálnych (SI) kĺboch na základe merania pomocou MR</b>				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n <sup>c</sup>	87	74	69	61
Priemerná zmena v MR skóre pre sakroiliakálne kĺby SPARCC <sup>d</sup>	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

<sup>a</sup> n odráža randomizovaných a liečených pacientov

<sup>b</sup> Skóre C-reaktívneho proteínu pre aktivitu ochorenia ankylozujúcej spondylitídy (AT-placebo, N = 90; AT-Simponi 50 mg, N = 88; OSI-placebo, N = 71; OSI-Simponi 50 mg, N = 71)

<sup>c</sup> n odráža počet pacientov s údajmi z MR na začiatku a v 16. týždni

<sup>d</sup> SPARCC (Kanadské združenie pre výskum spondyloartritídy)

\*\* p < 0,0001 pri porovnaní Simponi vs. placebo

\* p < 0,05 pri porovnaní Simponi vs. placebo

U pacientov liečených Simponi v dávke 50 mg sa v 16. týždni v porovnaní s placebom preukázali štatisticky významné zlepšenia prejavov a príznakov závažnej aktívnej nr-axiálnej SpA (tabuľka 6). Zlepšenia sa pozorovali pri prvom hodnotení (4. týždeň) po podaní úvodnej dávky Simponi. Pri skóre SPARCC sa na základe merania pomocou MR v 16. týždni preukázali štatisticky významné zmiernenia zápalu SI kĺbov u pacientov liečených Simponi v dávke 50 mg v porovnaní s placebom (tabuľka 6). Pri bolesti hodnotenej pomocou VAS pre celkovú bolesť chrbta a bolesť chrbta v noci a pri aktivite ochorenia hodnotenej pomocou ASDAS-C sa tiež preukázalo štatisticky významné zlepšenie od začiatku do 16. týždňa u pacientov liečených Simponi v dávke 50 mg v porovnaní s placebom (p < 0,0001).

U pacientov liečených Simponi v dávke 50 mg sa v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo preukázali štatisticky významné zlepšenia v spinálnej mobilite na základe hodnotenia podľa BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) a v telesnej funkcii na základe hodnotenia podľa BASFI (p < 0,0001). U pacientov liečených Simponi sa objavilo významne viac zlepšení v kvalite života súvisiacej so zdravotným stavom na základe ASQoL, EQ-5D a v telesných a mentálnych zložkách SF-36 a objavilo sa u nich významne viac zlepšení v produktivite na základe zhodnotenia väčších znížení v celkovom narušení práce a narušení aktivity na základe hodnotenia dotazníkom WPAI ako u pacientov dostávajúcich placebo.

Pri všetkých koncových ukazovateľoch uvedených vyššie sa štatisticky významné výsledky preukázali aj v populácii OSI v 16. týždni.

V oboch populáciách, AT a OSI, zlepšenia prejavov a príznakov, spinálnej mobility, telesnej funkcie, kvality života a produktivity pozorované v 16. týždni u pacientov liečených Simponi v dávke 50 mg pokračovali aj u tých pacientov, ktorí zostali v štúdiu až do 52. týždňa.

## GO-BACK

Účinnosť a bezpečnosť pokračujúcej liečby golimumabom (úplná alebo znížená frekvencia dávkovania) v porovnaní s ukončením liečby sa hodnotila u dospelých pacientov (vo veku 18 – 45 rokov) s aktívnou nr-axiálnou SpA (GO-BACK), u ktorých sa v otvorenom období štúdie preukázala trvalá remisia počas 10 mesiacov liečby Simponi s dávkovaním raz za mesiac. Vhodní pacienti (ktorí dosiahli klinickú odpoveď do 4. mesiaca a neaktívny stav ochorenia (ASDAS < 1,3) v 7. a 10. mesiaci.) vstupujúci do dvojito zaslepanej fázy ukončenia boli randomizovaní na pokračujúcu liečbu Simponi s dávkovaním raz za mesiac (úplný liečebný režim, N = 63), liečbu Simponi s dávkovaním každé 2 mesiace (liečebný režim so zníženou frekvenciou dávkovania, N = 63) alebo na podávanie placeba s dávkovaním raz za mesiac (ukončenie liečby, N = 62) približne až do 12 mesiacov.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov bez vzplanutia aktivity ochorenia. U pacientov, u ktorých došlo k vzplanutiu, t.j. mali ASDAS získaný z 2 po sebe nasledujúcich hodnotení, ktoré obe preukázali buď absolútne skóre  $\geq 2,1$  alebo zvýšenie o  $\geq 1,1$  po ukončení liečby v porovnaní s 10. mesiacom (koniec otvoreného obdobia), bola liečba Simponi s dávkovaním raz za mesiac opäť nasadená v otvorenej fáze opätovnej liečby s cieľom charakterizovať klinickú odpoveď.

*Klinická odpoveď po dvojito zaslepenom ukončení liečby*

Spomedzi 188 pacientov s neaktívnym ochorením, ktorí dostali najmenej jednu dávku dvojito zaslepenej liečby, u významne ( $p < 0,001$ ) väčšieho podielu pacientov nedošlo k vzplanutiu ochorenia, keď pokračovali v liečbe Simponi buď s úplným režimom liečby (84,1 %) alebo s režimom so zníženou frekvenciou liečby (68,3 %) v porovnaní s ukončením liečby (33,9 %) (tabuľka 7).

**Tabuľka 7**  
**Analýza podielu účastníkov bez vzplanutia<sup>a</sup>**  
**Populácia celého analyzovaného súboru (2. obdobie – dvojito zaslepené)**

Liečba	n/N	%	Rozdiel v % oproti placebo	
			Odhad (95% IS) <sup>b</sup>	Hodnota p <sup>b</sup>
GLM SC QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM SC Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Placebo	21/62	33,9		

Celý analyzovaný súbor zahŕňa všetkých randomizovaných účastníkov, ktorí dosiahli neaktívne ochorenie v 1. období a ktorí dostali najmenej jednu dávku zaslepenej skúmanej liečby.

<sup>a</sup> Definované ako ASDAS pri 2 po sebe nasledujúcich návštevách, ktoré obe preukázali buď absolútne skóre  $\geq 2,1$  alebo zvýšenie o  $\geq 1,1$  po ukončení liečby v porovnaní s 10. mesiacom (23. návšteva).

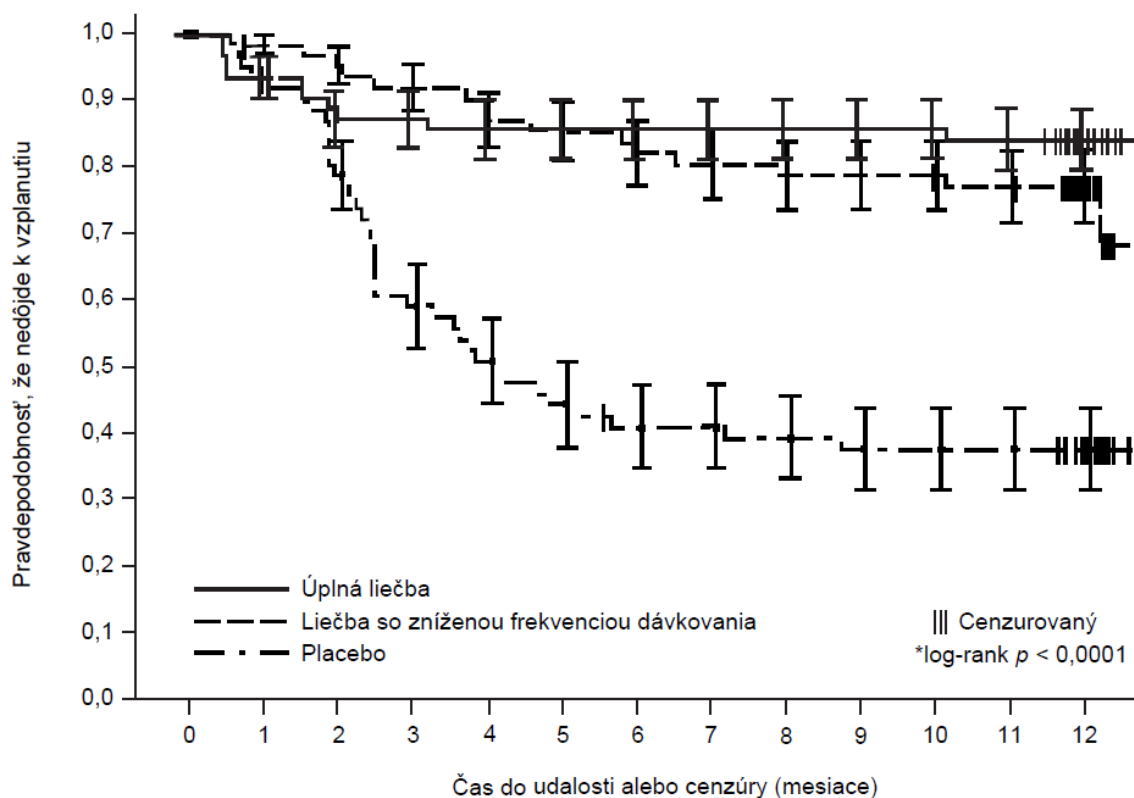
<sup>b</sup> Miera chýb typu I vo viacnásobných porovnaníach liečob (GLM SC QMT oproti placebo a GLM SC Q2MT oproti placebo) bola kontrovaná pomocou procesu sekvenčného (zostupného) testovania. Odvodené na základe stratifikovanej metódy podľa Miettinen a Nurminen s hladinou CRP ( $> 6$  mg/l alebo  $\leq 6$  mg/l) ako stratifikačným faktorom.

Účastníci, ktorí predčasne ukončili 2. obdobie a pred vzplanutím sa budú počítať ako účastníci, u ktorých došlo k vzplanutiu.

N = celkový počet účastníkov; n = počet účastníkov bez vzplanutia; GLM = golimumab; SC = subkutánný, QMT = dávkovanie raz za mesiac; Q2MT = dávkovanie každé dva mesiace.

Rozdiel v čase do prvého vzplanutia medzi skupinou s ukončením liečby a oboma liečebnými skupinami so Simponi je uvedený na obrázku 1 (log-rank  $p < 0,0001$  pre každé porovnanie). V skupine s placebom sa vzplanutia objavili približne 2 mesiace po ukončení Simponi, pričom väčšina prípadov vzplanutia sa objavila do 4 mesiacov po ukončení liečby (obrázok 1).

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova analýza času do prvého vzplanutia



Účastníci v riziku	Čas do udalosti alebo cenzúry (mesiace)												
GLM QMT	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM Q2MT	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	45	19
Placebo	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	22	10

\*Koncový ukazovateľ nie je upravený pre multiplicitu. Stratifikované podľa hladiny CRP (> 6 mg/l alebo ≤ 6 mg/l). Vzplanutie bolo definované ako ASDAS pri 2 po sebe nasledujúcich návštevách, ktoré obe preukázali buď absolútne skóre ≥ 2,1 alebo zvýšenie o ≥ 1,1 po vysadení liečby v porovnaní s 10. mesiacom (23. návšteva). Účastníci, u ktorých nedošlo k vzplanutiu, boli v čase vysadenia alebo v 13. mesiaci 2. obdobia dvojito zaslepenej liečby cenzurovaní. Začiatok 2. obdobia predstavuje 1. deň Kaplanovej-Meierovej analýzy pre celý analyzovaný súbor.

#### Klinická odpoveď na opätovnú liečbu pri vzplanutí ochorenia

Klinická odpoveď bola definovaná ako zlepšenie v BASDAI o  $\geq 2$  alebo  $\geq 50\%$  v porovnaní s priemerom z 2 po sebe nasledujúcich skóre BASDAI prislúchajúcich vzplanutiu ochorenia. Spomedzi 53 účastníkov v režimoch so zníženou frekvenciou dávkovania alebo s ukončením liečby, u ktorých sa potvrdilo vzplanutie ochorenia, 51 (96,2 %) dosiahlo klinickú odpoveď na Simponi počas prvých 3 mesiacov opätovnej liečby, hoci menej pacientov (71,7 %) bolo schopných dosiahnuť trvalú odpoveď počas celých 3 mesiacov.

#### Ulcerózna kolitída

Účinnosť Simponi sa hodnotila v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách u dospelých pacientov.

Štúdia zameraná na nasadenie lieku (PURSUIT-indukcia) hodnotila pacientov so stredne závažnou až závažnou aktívnou ulceróznou kolitídou (skóre 6 až 12 podľa Maya; subskóre  $\geq 2$  podľa endoskopie), ktorí nemali dostatočnú odpoveď na konvenčné liečby alebo ktorí netolerovali konvenčné liečby alebo boli závislí od kortikosteroidov. V časti štúdie na potvrdenie dávky bolo 761 pacientov randomizovaných na užívanie buď 400 mg Simponi s.c. v 0. týždni a 200 mg v 2. týždni, 200 mg Simponi s.c. v 0. týždni a 100 mg v 2. týždni alebo placebo s.c. v 0. a 2. týždni. Súbežné stabilné dávky perorálnych aminosalicylátov, kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov boli povolené. V tejto štúdii sa hodnotila účinnosť Simponi v 6. týždni.

Výsledky štúdie zameranej na udržiavaciu liečbu (PURSUIT-udržiavanie) boli založené na hodnotení 456 pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď z predchádzajúceho nasadenia liečby Simponi. Pacienti boli randomizovaní na užívanie Simponi 50 mg, Simponi 100 mg alebo placebo, podávané subkutánne každé 4 týždne. Súbežné stabilné dávky perorálnych aminosalicylátov a/alebo imunomodulátorov boli povolené. Na začiatku štúdie zameranej na udržiavaciu liečbu sa dávky kortikosteroidov museli znížiť. V tejto štúdii sa hodnotila účinnosť Simponi v 54. týždni. Pacienti, ktorí dokončili štúdiu zameranú na udržiavaciu liečbu v 54. týždni, pokračovali v liečbe v predĺžení štúdie s hodnotením účinnosti v 216. týždni. Hodnotenie účinnosti pri predĺžení štúdie sa zakladalo na zmenách v používaní kortikosteroidov, na celkovom hodnotení lekárov (Physician's Global Assessment, PGA) týkajúceho sa aktivity ochorenia a na zlepšení kvality života meranej prostredníctvom dotazníka zápalového ochorenia čriev (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBQD).

**Tabuľka 8**  
**Kľúčové výsledky účinnosti zo štúdií PURSUIT-indukcia a PURSUIT-udržiavanie**

<b>PURSUIT-indukcia</b>			
	<b>Placebo</b> N = 251	<b>Simponi 200/100 mg</b> N = 253	
<b>Percentuálne vyjadrenie pacientov</b>			
Pacienti s klinickou odpoveďou v 6. týždni <sup>a</sup>	30 %	51 %**	
Pacienti s klinickou remisiou v 6. týždni <sup>b</sup>	6 %	18 %**	
Pacienti s hojením sliznice v 6. týždni <sup>c</sup>	29 %	42 %*	
<b>PURSUIT-udržiavanie</b>			
	<b>Placebo<sup>d</sup></b> N = 154	<b>Simponi 50 mg</b> N = 151	<b>Simponi 100 mg</b> N = 151
<b>Percentuálne vyjadrenie pacientov</b>			
Udržiavanie odpovede (Pacienti s klinickou odpoveďou v 54. týždni) <sup>e</sup>	31 %	47 %*	50 %**
Trvalá remisia (Pacienti s klinickou remisiou v 30. a aj 54. týždni) <sup>f</sup>	16 %	23 % <sup>g</sup>	28 %*

N = počet pacientov

\*\* p ≤ 0,001

\* p ≤ 0,01

<sup>a</sup> definované ako pokles skóre podľa Maya o ≥ 30 % a ≥ 3 body z východiskovej hodnoty, sprevádzaný poklesom v subskóre rektálneho krvácania o ≥ 1 alebo subskóre rektálneho krvácania 0 alebo 1.

<sup>b</sup> definované ako skóre podľa Maya ≤ 2 body bez žiadneho individuálneho subskóre > 1

<sup>c</sup> definované ako 0 alebo 1 v subskóre podľa endoskopie pri skóre podľa Maya.

<sup>d</sup> len nasadenie liečby Simponi.

<sup>e</sup> U pacientov sa každé 4 týždne hodnotila aktivita ochorenia UC pomocou parciálneho skóre podľa Maya (strata odpovede sa potvrdila pomocou endoskopie). Preto pri každom hodnotení v 54. týždni boli pacienti s udržanou odpoveďou v stave kontinuálnej klinickej odpovede.

<sup>f</sup> Na dosiahnutie trvalej remisie musel byť pacient v remisii v 30. a aj 54. týždni (bez prejavu straty odpovede kedykoľvek v 54. týždni).

<sup>g</sup> U pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 80 kg sa vo väčšej časti pacientov, ktorí dostávali 50 mg udržiavaciu liečbu, preukázala trvalá klinická remisia v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo.

U viacerých pacientov liečených Simponi, sa preukázalo pretrvávajúce hojenie sliznice (pacienti s hojením sliznice v 30. a aj 54. týždni) v skupine s 50 mg (42 %, nominálna hodnota p < 0,05) a v skupine so 100 mg (42 %, nominálna hodnota p < 0,005) v porovnaní s pacientmi v skupine s placebom (27 %).

Spomedzi 54 % pacientov (247/456), ktorí súbežne dostávali kortikosteroidy na začiatku štúdie PURSUIT-udržiavanie, bol podiel pacientov, u ktorých sa udržala klinická odpoveď v 54. týždni a ktorí v 54. týždni súbežne nedostávali kortikosteroidy, väčší v skupine s 50 mg (38 %, 30/78) a v skupine so 100 mg (30 %, 25/82) v porovnaní so skupinou s placebom (21 %, 18/87). Podiel

pacientov, u ktorých sa kortikosteroidy vysadili do 54. týždňa, bol väčší v skupine s 50 mg (41 %, 32/78) a v skupine so 100 mg (33 %, 27/82) v porovnaní so skupinou s placebom (22 %, 19/87). Spomedzi pacientov, ktorí vstúpili do predĺženia štúdie, bol podiel osôb, ktorí nepotrebovali liečbu kortikosteroidmi, všeobecne udržaný až do 216. týždňa.

Pacientom, ktorí v štúdiách PURSUIT-indukcia nedosiahli klinickú odpoveď v 6. týždni, bola v štúdiu PURSUIT-udržiavanie podávaná dávka 100 mg každé 4 týždne. V 14. týždni 28 % z týchto pacientov dosiahlo odpoveď definovanú parciálnymi skóre podľa Maya (zníženú o  $\geq 3$  body v porovnaní so začiatkom indukcie). V 54. týždni boli klinické výsledky pozorované u týchto pacientov podobné klinickým výsledkom hláseným u pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď v 6. týždni.

V 6. týždni Simponi výrazne zlepšil kvalitu života, na základe merania zmeny v špecifickom meraní ochorenia, v dotazníku zápalového ochorenia čriev (inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ). Medzi pacientmi, ktorí dostávali udržiavaciu liečbu Simponi, sa zlepšenie kvality života merané pomocou IBDQ v 54. týždni udržalo.

Približne 63 % pacientov dostávajúcich Simponi na začiatku predĺženia štúdie (56. týždeň) pokračovalo v liečbe do konca štúdie (posledné podanie golimumabu v 212. týždni).

#### Imunogenita

Počas štúdií fázy III s RA, PsA a AS boli až do 52. týždňa zistené protilátky proti golimumabu u 5 % (105/2 062) pacientov liečených golimumabom a kde sa testovali, boli takmer všetky protilátky neutralizujúce *in vitro*. Podobný pomer sa pozoroval vo všetkých reumatologických indikáciách. Súbežná liečba s MTX mala za následok nižšie zastúpenie pacientov s protilátkami proti golimumabu, než u pacientov užívajúcich golimumab bez MTX (približne 3 % [41/1 235] oproti 8 % [64/827] v uvedenom poradí).

Pri nr-axiálnej SpA sa protilátky proti golimumabu zistili do 52. týždňa u 7 % (14/193) pacientov liečených golimumabom.

V štúdiách fázy II a III štúdií s UC boli až do 54. týždňa zistené protilátky proti golimumabu u 3 % (26/946) pacientov liečených golimumabom. Šesťdesiatosem percent (21/31) pacientov s pozitívnymi protilátkami malo *in vitro* neutralizujúce protilátky. Súbežná liečba s imunomodulátormi (azatioprin, 6-merkaptopurín a MTX ) mala za následok nižšie zastúpenie pacientov s protilátkami proti golimumabu, než u pacientov užívajúcich golimumab bez imunomodulátorov (1 % (4/308) oproti 3 % (22/638) v uvedenom poradí). Z pacientov, ktorí pokračovali v predĺžení štúdie a mali hodnotiteľné vzorky v 228. týždni, sa preukázali protilátky proti golimumabu u 4 % (23/604) pacientov liečených golimumabom. Osemdesiatdva percent (18/22) pacientov s pozitívnymi protilátkami malo *in vitro* neutralizujúce protilátky.

Prítomnosť protilátok proti golimumabu môže zvýšiť riziko reakcií v mieste injekcie (pozri časť 4.4). Malý počet pacientov pozitívnych na protilátky proti golimumabu limituje schopnosť vyvodit' definitívne závery, týkajúce sa vzťahu medzi protilátkami proti golimumabu a klinickou účinnosťou alebo bezpečnostné opatrenia.

Pretože analýzy imunogenity sú špecifické pre daný liek a daný test, porovnanie frekvencie výskytu protilátok s prekvenciami pri ostatných liekoch nie je vhodné.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Simponi v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre ulceróznu kolitídu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2. Farmakokinetické vlastnosti

### *Absorpcia*

Po jednorazovej subkutánnej aplikácii golimumabu zdravým osobám alebo pacientom s RA bol priemerný čas na dosiahnutie maximálnych koncentrácií v sére ( $T_{max}$ ) od 2 do 6 dní. Subkutánna injekcia 50 mg golimumabu zdravým osobám priniesla priemernú hodnotu  $\pm$  smerodajná odchýlka maximálnych koncentrácií ( $C_{max}$ ) v sére  $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$ .

Po jednorazovej subkutánnej injekcii 100 mg bola absorpcia golimumabu v hornej časti ramena, na bruchu a na stehne podobná, s priemernou absolútnou biologickou dostupnosťou 51 %. Keďže golimumab preukázal približnú dávkovo úmernú FK po subkutánnom podaní, dá sa očakávať, že absolútna biologická dostupnosť po dávke 50 mg alebo 200 mg golimumabu bude podobná.

### *Distribúcia*

Po jednorazovom i.v. podaní bol priemerný distribučný objem  $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$ .

### *Eliminácia*

Systémový klírens golimumabu bol odhadnutý na  $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/deň/kg}$ . Hodnota terminálneho polčasu u zdravých osôb bola odhadnutá na približne 12  $\pm$  3 dni a podobné hodnoty sa pozorovali u pacientov s RA, PsA, AS alebo UC.

U pacientov s RA, PsA alebo AS, ktorí dostávali 50 mg golimumabu každé 4 týždne, sa dosiahol rovnovážny stav koncentrácií v sére v 12. týždni. Pri súbežnom podávaní MTX priniesla liečba s 50 mg golimumabu subkutánne každé 4 týždne priemerné ( $\pm$  smerodajná odchýlka) minimálne sérové koncentrácie v rovnovážnom stave približne  $0,6 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$  u pacientov s RA s aktívnou RA napriek liečbe MTX a približne  $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$  u pacientov s aktívnou PsA a približne  $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$  u pacientov s AS. Priemerné minimálne sérové koncentrácie golimumabu v rovnovážnom stave u pacientov s nr-axiálnou SpA boli podobné koncentráciám, ktoré sa pozorovali u pacientov s AS po subkutánnom podaní 50 mg golimumabu každé 4 týždne.

Pacienti s RA, PsA alebo AS, ktorí nedostávali súbežne MTX, mali približne o 30 % nižšie hodnoty minimálnych koncentrácií golimumabu v rovnovážnom stave než tí, ktorí dostávali golimumab s MTX. U obmedzeného počtu pacientov s RA liečených subkutánnym golimumabom počas 6-mesačného obdobia súbežné používanie MTX znížilo zdanlivý klírens golimumabu o približne 36 %. Populačná farmakokinetická analýza však naznačila, že súbežné používanie NSAID, perorálnych kortikosteroidov alebo sulfasalazínu nemalo vplyv na zdanlivý klírens golimumabu.

U pacientov s UC sa po indukčných dávkach 200 mg golimumabu v 0. týždni a 100 mg golimumabu v 2. týždni a udržiavacích dávkach 50 mg alebo 100 mg golimumabu subkutánne následne každé 4 týždne dosiahli sérové koncentrácie golimumabu v rovnovážnom stave približne 14 týždňov po začiatku liečby. Liečba 50 mg alebo 100 mg golimumabu subkutánne každé 4 týždne počas udržiavania viedla k priemernej minimálnej sérovej koncentrácii v rovnovážnom stave približne  $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$  a  $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ .

Súbežné užívanie imunomodulátorov u pacientov s UC liečených 50 mg alebo 100 mg golimumabu subkutánne každé 4 týždne nemalo významný vplyv na minimálne hladiny golimumabu v rovnovážnom stave.

Pacienti, u ktorých sa vyvinuli protilátky proti golimumabu, mali v rovnovážnom stave všeobecne nízke minimálne sérové koncentrácie golimumabu (pozri časť 5.1).

### *Linearita*

Golimumab vykazoval približne dávkovo úmernú farmakokinetiku u pacientov s RA v rozsahu dávok 0,1 mg až 10,0 mg/kg po jednorazovej intravenózne dávke. Po jednorazovej subkutánnej dávke u zdravých osôb sa v rozmedzí dávok 50 mg až 400 mg pozorovala farmakokinetika, ktorá bola tiež približne proporcionálna k dávke.



### *Vplyv telesnej hmotnosti na farmakokinetiku*

Zistil sa trend k vyšším hodnotám zdanlivého klírensu golimumabu s narastajúcou telesnou hmotnosťou (pozri časť 4.2).

### **5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

S golimumabom sa nevykonali žiadne štúdie mutagenity, štúdie fertility na zvieratách ani dlhodobé štúdie karcinogenity.

V štúdiách fertility a všeobecných reprodukčných funkcií myší, pri použití analogickej protilátky selektívne inhibujúcej funkčnú aktivitu myšieho TNF $\alpha$ , sa znížilo množstvo gravidných myší. Nie je známe, či bol tento nález spôsobený vplyvom na samce a/alebo samice. V štúdiu vývinovej toxicity vykonanej na myšiach pri aplikácii rovnakej analógnej protilátky u myší a pri použití golimumabu u opíc druhu *Cynomolgus* neboli zaznamenané žiadne dôkazy maternálnej toxicity, embryotoxicity alebo teratogenity.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Sorbitol (E 420)

Histidín

Monohydrát histidíniumpulchloridu

Polysorbát 80

Voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Naplnené pero alebo naplnenú injekčnú striekačku uchovávať v škatuli na ochranu pred svetlom. Simponi sa môže uchovávať pri teplotách do maximálne 25 °C počas jedného obdobia až do 30 dní, nesmie však presiahnuť pôvodný dátum expirácie vytlačený na škatuli. Nový dátum expirácie sa musí napísať na škatuľu (až do 30 dní od dátumu vybratia z chladničky).

Ak sa Simponi začne uchovávať pri izbovej teplote, nesmie sa vrátiť späť do chladničky. Ak sa Simponi nepoužije počas 30 dní uchovávanie pri izbovej teplote, musí sa zlikvidovať.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

#### Simponi 100 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

1 ml roztoku naplneného v injekčnej striekačke (sklo typu 1) s napevno nasadenou ihlou (nerezová oceľ) a krytom ihly (kaučuk obsahujúci latex) v naplnenom pere. Simponi je dostupný v baleniach obsahujúcich 1 naplnené pero a viacpočetných baleniach obsahujúcich 3 (3 balenia po 1) naplnené perá.

### Simponi 100 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

1 ml roztoku naplneného v injekčnej striekačke (sklo typu 1) s napevno nasadenou ihlou (nerezová oceľ) a krytom ihly (kaučuk obsahujúci latex). Simponi je dostupný v baleniach obsahujúcich 1 naplnenú injekčnú striekačku a viacpočetných baleniach obsahujúcich 3 (3 balenia po 1) naplnené injekčné striekačky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Simponi sa dodáva ako jednorazové naplnené pero, nazývané SmartJect alebo ako jednorazová naplnená injekčná striekačka. Každé balenie obsahuje návod na použitie, ktorý úplne popisuje spôsob používania pera alebo injekčnej striekačky. Po vybratí naplneného pera alebo naplnenej injekčnej striekačky z chladničky sa má naplnené pero alebo naplnená injekčná striekačka nechať 30 minút dosiahnuť izbovú teplotu pred podaním Simponi. Perom alebo injekčnou striekačkou sa nesmie triasť.

Roztok je číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až svetložltý a môže obsahovať malé množstvo priehľadných alebo bielych častíc proteínov. Tento vzhľad nie je ničím nezvyčajným pre roztoky s obsahom proteínov. Simponi sa nesmie použiť pri zmene farby roztoku, zakalení alebo ak obsahuje viditeľné cudzie častice.

Podrobné inštrukcie o spôsobe prípravy a aplikácie Simponi v naplnenom pere alebo naplnenej injekčnej striekačke sú súčasťou písomnej informácie pre používateľa.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/09/546/005 1 naplnené injekčné pero  
EU/1/09/546/006 3 naplnené injekčné perá

EU/1/09/546/007 1 naplnená injekčná striekačka  
EU/1/09/546/008 3 naplnené injekčné striekačky

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 1. októbra 2009  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. júna 2014

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.