

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Simponi 45 mg/0,45 ml injekční roztok v předplněném peru.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero 0,45 ml obsahuje 45 mg golimumabu\*. 1 ml roztoku obsahuje 100 mg golimumabu.

Každým předplněným injekčním perem je možné podat dávku 0,1 ml až 0,45 ml (což odpovídá 10 mg až 45 mg golimumabu) v přírůstcích po 0,05 ml.

\* Lidská IgG1 $\kappa$  monoklonální protilátka produkovaná myší hybridomovou buněčnou linií s užitím technologie rekombinantní DNA.

### Pomocná látka se známým účinkem

Jedno předplněné pero obsahuje 18,45 mg sorbitolu (E420) ve 45 mg dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněném peru (injekce), VarioJect

Roztok je čirý až mírně opaleskující, bezbarvý až nažloutlý.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Juvenilní idiopatická artritida

*Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida (pJIA)*

Přípravek Simponi v kombinaci s methotrexátem (MTX) je indikován k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí od 2 let, které nedostatečně odpověděly na předchozí léčbu MTX.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit a kontrolovat kvalifikovaný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě stavů, u kterých je přípravek Simponi indikován. Pacienti léčení přípravkem Simponi musí být vybaveni kartou pacienta, která je součástí balení.

#### Dávkování

Předplněné pero 45 mg/0,45 ml je určeno pro pediatrické pacienty. Jedno předplněné pero je určeno pro jedno použití u jednoho pacienta, a musí být okamžitě po použití zlikvidováno.

## Pediatrická populace

### Juvenilní idiopatická artritida

#### *Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida u dětí s tělesnou hmotností menší než 40 kg*

Doporučená dávka přípravku Simponi u dětí s tělesnou hmotností menší než 40 kg s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou je 30 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu až do maximální jednorázové dávky 40 mg podávané jednou měsíčně, ve stejný den každého měsíce. Předepsaný objem má být zvolen podle výšky a hmotnosti pacienta, jak je uvedeno v tabulce 1.

**Tabulka 1: Dávka přípravku Simponi v mililitrech (ml) podle výšky a hmotnosti pacientů s pJIA**

		Celková tělesná hmotnost (kg)						
		10-12	13-17	18-22	23-27	28-32	33-37	38-39
		Dávka (ml)						
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	

#### *Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida u dětí s tělesnou hmotností nejméně 40 kg*

Pro děti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg je k dispozici 50mg předplněné pero nebo 50mg předplněná stříkačka. Pro dávkování v 50mg dávkovacím režimu viz bod 4.2 v souhrnu údajů o přípravku pro přípravek Simponi 50 mg předplněné pero nebo předplněná injekční stříkačka.

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi se obvykle dosáhne za 12 až 14 týdnů léčby (po 3-4 dávkách). U dětí, které v tomto období nevykazují žádné známky terapeutického přínosu, je nutno pokračování v léčbě zvážit.

Použití přípravku Simponi není u dětí mladších 2 let v indikaci pJIA relevantní.

### Vynechaná dávka

Pokud pacient zapomene na aplikaci přípravku Simponi v plánovaný den, vynechaná dávka by se měla aplikovat hned, jakmile si na ni pacient vzpomene. Pacienty je nutno poučit, aby si neaplikovali dvojitou dávku, aby tak nahradili vynechanou dávku.

Následující dávku je nutno aplikovat na základě následujících pokynů:

- pokud se aplikace opozdí o méně než 2 týdny, pacient by si měl aplikovat svou vynechanou dávku a setrvat ve svém původním rozvrhu.
- pokud se aplikace opozdí o více než 2 týdny, pacient by si měl aplikovat svou vynechanou dávku a měl by si nastavit nový rozvrh dávkování, počínaje datem této injekce.

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin a jater*

Přípravek Simponi nebyl u těchto skupin pacientů studován. Nelze uvést žádná dávkovací doporučení.

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost golimumabu u pacientů mladších 2 let v indikaci polyartikulární juvenilní idiopatická artritida nebyla stanovena. Žádné údaje nejsou k dispozici.

### Způsob podání

Přípravek Simponi je určen k subkutánnímu podání. Po správném vyškolení v technice subkutánní injekce, si pacienti mohou přípravek aplikovat sami, pokud to jejich lékař uzná za vhodné s tím, že pacienti budou dle potřeby pod lékařským dohledem. Pacienty je nutno poučit, že z obsahu přípravku Simponi si musí aplikovat předepsané množství podle podrobných pokynů pro použití uvedených v příbalové informaci.

Pokyny k použití viz bod 6.6.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní tuberkulóza (TBC) nebo jiné těžké infekce, například sepse a oportunní infekce (viz bod 4.4).

Středně těžké nebo těžké srdeční selhání (třída III/IV dle NYHA) (viz bod 4.4).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Sledovatelnost

S cílem zlepšit sledovatelnost biologických léčivých přípravků by měly být přehledně zaznamenány název a číslo šarže podávaného přípravku.

### Infekce

Před započítím, v průběhu a po ukončení léčby golimumabem musí být pacienti pečlivě monitorováni na přítomnost infekce, včetně tuberkulózy. Protože eliminace golimumabu může trvat až 5 měsíců, monitorování musí pokračovat po celé toto období. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce nebo sepse, nesmí se další léčba golimumabem podávat (viz bod 4.3).

Golimumab se nesmí podávat pacientům s klinicky významnou aktivní infekcí. Pokud se zvažuje použití golimumabu u pacientů s chronickou infekcí nebo anamnézou rekurentní infekce, musí se postupovat opatrně. Pacienti musí být náležitě poučeni a musí se vyhybat expozici potenciálním rizikovým faktorům infekce.

Pacienti používající blokátory TNF jsou náchylnější k závažným infekcím.

U pacientů používajících golimumab byly hlášeny bakteriální infekce (včetně sepse a pneumonie), infekce mykobakteriální (včetně TBC), invazivní mykotické a oportunní infekce, včetně smrtelných. Některé z těchto závažných infekcí se objevily u pacientů užívajících současně imunosupresivní terapii, která spolu s jejich základním onemocněním mohla zvyšovat jejich náchylnost k infekcím. Pacienti, u kterých se vyvine nová infekce v době, kdy podstupují léčbu golimumabem, musí být pečlivě monitorováni a musí podstoupit kompletní diagnostické vyšetření. Pokud se u pacienta vyvine nová závažná infekce nebo sepse, podávání golimumabu se musí přerušit a musí se zahájit příslušná antimikrobiální nebo antimykotická léčba, dokud se infekce nedostane pod kontrolu.

Přínos a rizika léčby golimumabem je nutno pečlivě zvážit ještě před zahájením léčby golimumabem u pacientů, kteří žili nebo cestovali v oblastech s endemickým výskytem invazivních mykotických infekcí,

jako je histoplazmóza, kokcidioidomykóza nebo blastomykóza. Pokud se u rizikových pacientů léčených golimumabem vyvine závažné systémové onemocnění, mělo by padnout podezření na invazivní mykotickou infekci. Stanovení diagnózy a podávání empirické antimykotické léčby u těchto pacientů by mělo být, pokud je to uskutečnitelné, provedeno po konzultaci s lékařem s odbornými znalostmi v péči o pacienty s invazivní mykotickou infekcí.

### Tuberkulóza

U pacientů používajících golimumab byly hlášeny případy tuberkulózy. Je třeba poznamenat, že ve většině z těchto hlášení byla tuberkulóza extrapulmonální, projevující se jako lokální nebo diseminované onemocnění.

Před zahájením léčby golimumabem musí být všichni pacienti vyšetřeni na aktivní i inaktivní („latentní“) tuberkulózu. Toto vyšetření musí zahrnovat podrobnou anamnézu s osobní anamnézou tuberkulózy nebo možného dřívějšího kontaktu s tuberkulózou a dřívější a/nebo současné imunosupresivní léčby. U všech pacientů je nutno provést příslušná skrínigová vyšetření, tj. tuberkulinový kožní nebo krevní test a RTG hrudníku (mohou platit místní doporučení). Doporučuje se zaznamenávat provádění těchto vyšetření do karty pacienta. Předepisující lékaři se upozorňují na riziko falešné negativity výsledků tuberkulinového kožního testu, zvláště u pacientů se závažným onemocněním nebo u imunosuprimovaných pacientů.

Pokud se diagnostikuje aktivní tuberkulóza, léčba golimumabem nesmí být zahájena (viz bod 4.3).

Při podezření na latentní tuberkulózu musí být konzultován lékař specializovaný na léčbu tuberkulózy. Ve všech níže popsaných situacích je třeba velmi pečlivě zvážit poměr přínosu a rizika terapie golimumabem.

Jestliže je diagnostikována inaktivní („latentní“) tuberkulóza, musí být před zahájením léčby golimumabem započata léčba latentní tuberkulózy antituberkulózní terapií podle místních doporučení.

U pacientů s vícečetnými nebo významnými rizikovými faktory tuberkulózy, kteří mají negativní test na latentní tuberkulózu, je třeba před zahájením léčby golimumabem zvážit antituberkulózní terapii. Použití antituberkulózní terapie je třeba také zvážit před zahájením léčby golimumabem u pacientů s anamnézou latentní nebo aktivní tuberkulózy, u kterých nelze ověřit, zda byl průběh léčby odpovídající.

U pacientů léčených golimumabem během léčby latentní tuberkulózy a po této léčbě se objevily případy aktivní tuberkulózy. Pacienti léčení golimumabem musí být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky aktivní tuberkulózy, a to včetně pacientů s negativním testem na latentní tuberkulózu, pacientů léčených na latentní tuberkulózu či pacientů v minulosti léčených na tuberkulózu.

Všichni pacienti musí být informováni o tom, že mají vyhledat radu lékaře, pokud se v průběhu léčby golimumabem nebo po jejím skončení objeví známky/příznaky svědčící pro tuberkulózu (např. perzistující kašel, chrádnutí/úbytek tělesné hmotnosti, mírná horečka).

### Reaktivace viru hepatitidy B

Reaktivace hepatitidy B se objevovala u pacientů, kterým byl podáván inhibitor TNF, včetně golimumabu, kteří jsou chronickými nosiči viru (tj. s pozitivitou povrchového antigenu). Některé případy skončily fatálně.

Pacienti před zahájením léčby golimumabem musí být vyšetřeni na HBV infekci. U pacientů s pozitivním výsledkem testu na HBV infekci se doporučuje konzultace s lékařem se zkušenostmi s léčbou hepatitidy B.

Nosiči HBV, u kterých je léčba golimumabem nezbytná, musí být po celou dobu léčby a po několik měsíců po ukončení terapie pečlivě monitorováni, zda se u nich neobjevují známky a příznaky aktivní infekce HBV. Adekvátní údaje o léčbě pacientů, kteří jsou nosiči HBV a užívají spolu s terapií inhibitory TNF antivirovou léčbu jako prevenci reaktivace HBV, nejsou k dispozici. U pacientů, u kterých dojde k reaktivaci HBV, se musí podávání golimumabu ukončit a musí se zahájit účinná antivirová terapie s vhodnou podpůrnou léčbou.

#### Malignity a lymfoproliferativní onemocnění

Možná úloha léčby blokátory TNF v rozvoji malignit není známa. Na základě současných znalostí nelze vyloučit možné riziko vzniku lymfomů, leukemie nebo jiných malignit u pacientů léčených inhibitory TNF. Obezřetně je třeba postupovat při zvažování léčby blokátory TNF u pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním v anamnéze nebo při zvažování pokračování léčby u pacientů, u nichž se zhoubné nádorové onemocnění objevilo.

#### *Malignity v pediatrii*

Malignity, některé končící úmrtím, byly po uvedení přípravku na trh hlášeny u dětí, dospívajících a mladých dospělých (až do 22 let věku), kteří byli léčeni blokátory TNF (začátek léčby ≤ 18 let věku). Přibližně polovina případů byly lymfomy. Ostatní případy představovaly různorodé druhy malignit a zahrnovaly vzácné malignity obvykle spojené s imunosupresí. Riziko rozvoje malignit u dětí a dospívajících léčených blokátory TNF nelze vyloučit.

#### *Lymfom a leukemie*

V kontrolovaných klinických hodnoceních se všemi látkami blokujícími TNF, včetně golimumabu, bylo pozorováno více případů lymfomu mezi pacienty používajícími anti-TNF léčbu oproti kontrolním pacientům. V průběhu klinických hodnocení fáze IIb a fáze III s přípravkem Simponi u pacientů s revmatoidní artritidou (RA), psoriatickou artritidou (PsA) a ankylozující spondylitidou (AS) byla incidence lymfomu u pacientů léčených golimumabem vyšší, než incidence předpokládaná v běžné populaci. U pacientů léčených golimumabem byly hlášeny případy leukemie. U pacientů s revmatoidní artritidou s dlouhotrvajícím vysoce aktivním zánětlivým onemocněním je riziko vzniku leukemie a lymfomu vyšší, což stanovení rizika komplikuje.

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených jinými látkami blokujícími TNF hlášeny vzácné případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu (HSTCL) (viz bod 4.8). Tento vzácný typ T-buněčného lymfomu má velmi agresivní průběh onemocnění a je obvykle fatální. K většině případů došlo u dospívajících a mladých mužů, přičemž téměř všichni užívali souběžně azathioprin (AZA) nebo 6-merkaptopurin (6-MP) pro léčbu zánětlivého onemocnění střev. Možné riziko kombinace AZA nebo 6-MP s golimumabem je třeba pečlivě zvážit. Riziko rozvoje hepatosplenického T-buněčného lymfomu nelze u pacientů léčených blokátory TNF vyloučit.

#### *Malignity jiné než lymfom*

V kontrolovaných částech klinických hodnocení přípravku Simponi fáze IIb a fáze III u pacientů s RA, PsA, AS a ulcerózní kolitidou (UC) byla incidence nelymfomových malignit (s výjimkou nemelanomového kožního karcinomu) obdobná ve skupině s golimumabem i v kontrolní skupině.

#### *Dysplazie/karcinom tračnicku*

Není známo, zda léčba golimumabem ovlivňuje riziko vzniku dysplazie nebo kolorektálního karcinomu. Všichni pacienti s ulcerózní kolitidou, u kterých existuje zvýšené riziko pro vznik dysplazie nebo kolorektálního karcinomu (např. pacienti s dlouhotrvající ulcerózní kolitidou nebo primární sklerotizující cholangitidou), nebo kteří mají dysplazii nebo kolorektální karcinom v anamnéze musí podstupovat pravidelné vyšetření na možný rozvoj dysplazie ještě před zahájením léčby a dále pak v jejím průběhu. Toto vyšetření musí, v souladu s místními požadavky, zahrnovat kolonoskopii a biopsie. U pacientů s

nově diagnostikovanou dysplazií, kteří jsou léčeni golimumabem, musí být rizika a přínosy pro jednotlivé pacienty pečlivě zhodnoceny a je nutno zvážit, zda v léčbě pokračovat.

V explorativní klinické studii, hodnotící používání golimumabu u pacientů se závažným perzistujícím astmatem, bylo u pacientů léčených golimumabem hlášeno více malignit než u kontrolních pacientů (viz bod 4.8). Význam tohoto nálezu není znám.

V explorativní klinické studii, hodnotící používání jiného anti-TNF přípravku, infliximabu, u pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN), bylo hlášeno více malignit, hlavně plic nebo hlavy a krku, u pacientů léčených infliximabem oproti kontrolním pacientům. Všichni pacienti měli v anamnéze těžké kuřáctví. Mělo by se tedy dbát zvýšené opatrnosti při používání jakéhokoli inhibitoru TNF u pacientů s CHOPN, stejně tak jako u pacientů se zvýšeným rizikem malignity v důsledku těžkého kuřáctví.

#### *Nádorová onemocnění kůže*

U pacientů, kteří byli léčeni inhibitory TNF, včetně golimumabu, byl hlášen výskyt melanomu a karcinomu z Merkelových buněk (viz bod 4.8). Doporučuje se pravidelné kožní vyšetření, zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik rakoviny kůže.

#### Městnavé srdeční selhání (CHF)

Při léčbě blokátory TNF, včetně golimumabu, byly popsány případy zhoršení městnavého srdečního selhání (CHF) a nový vznik CHF. Některé případy měly fatální průběh. V jednom klinickém hodnocení s jiným inhibitorem TNF bylo pozorováno zhoršení městnavého srdečního selhání a zvýšení mortality v důsledku CHF. Golimumab nebyl studován u pacientů s CHF. Golimumab se musí u pacientů s mírným srdečním selháním (třída I/II dle NYHA) používat opatrně. Pacienti musí být pečlivě monitorováni a u těch, u kterých se rozvinou nové příznaky srdečního selhání nebo u kterých se zhorší stávající příznaky, se musí léčba golimumabem přerušit (viz bod 4.3).

#### Neurologické příhody

Používání přípravků blokujících TNF, včetně golimumabu, bylo spojeno s případy nového vzniku nebo exacerbace klinických příznaků a/nebo radiografickými nálezy demyelinizačních onemocnění centrálního nervového systému, včetně sklerózy multiplex a periferních demyelinizačních onemocnění. U pacientů s preexistujícími nebo nedávno vzniklými demyelinizačními onemocněními je nutné před zahájením podávání golimumabu pečlivě zvážit přínosy a rizika léčby blokátorem TNF. V případě vzniku těchto onemocnění je třeba zvážit vysazení léčby golimumabem (viz bod 4.8).

#### Operace

U pacientů, kteří podstoupili chirurgické zákroky, včetně arthroplastik, jsou jen omezené zkušenosti s ohledem na bezpečnost golimumabu. Pokud se plánuje chirurgický zákrok, je třeba brát v úvahu dlouhý poločas přípravku. Pacient, u něhož je nutná operace při současném používání golimumabu, musí být pečlivě monitorován na výskyt infekcí a musí být provedena odpovídající opatření.

#### Imunosuprese

Přípravky blokující TNF, včetně golimumabu, mohou mít vliv na protiinfekční a protinádorovou obranu hostitele, protože TNF je mediátorem zánětu a moduluje buněčnou imunitní odpověď.

#### Autoimunitní procesy

Relativní deficit TNF $\alpha$  způsobený léčbou blokátory TNF může vést ke spuštění autoimunitního procesu. Pokud se u pacienta po léčbě golimumabem objeví příznaky svědčící pro syndrom podobný lupusu (lupus-like syndrom) a pokud je pacient pozitivní na protilátky proti dvouvláknové DNA, léčba golimumabem se musí přerušit (viz bod 4.8).

### Hematologické reakce

U pacientů, kterým byly podávány blokátory TNF, včetně golimumabu, byla hlášena pancytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytóza, aplastická anémie a trombocytopenie. Všichni pacienti musí být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou péči, jestliže se u nich objeví známky nebo příznaky připomínající krevní dyskrázii (např. perzistující horečka, podlitiny, krvácení, bledost). Přerušeni léčby golimumabem se musí zvažít u pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami.

### Současné podávání inhibitorů TNF a anakinry

V klinických hodnoceních byly při současném podávání anakinry a jiného blokátoru TNF - etanerceptu zaznamenány závažné infekce a neutropenie, bez aditivního klinického přínosu. Vzhledem k povaze nežádoucích účinků pozorovaných při této kombinované léčbě mohou mít podobné toxické účinky také kombinace anakinry a jiných látek blokujících TNF. Kombinace golimumabu a anakinry se nedoporučuje.

### Současné podávání inhibitorů TNF a abataceptu

V klinických hodnoceních bylo současné podávání inhibitorů TNF a abataceptu spojeno s vyšším rizikem infekcí, včetně závažných infekcí, v porovnání s inhibitory TNF samotnými, bez aditivního klinického přínosu. Kombinace golimumabu a abataceptu se nedoporučuje.

### Současné podávání s jinou biologickou léčbou

Informace týkající se současného podávání golimumabu s jinou biologickou léčbou používanou k léčbě stejných stavů jako golimumab jsou nedostatečné. Současné používání golimumabu s těmito biologiky se nedoporučuje vzhledem k možnosti zvýšeného rizika infekce a dalších potenciálních farmakologických interakcí.

### Převedení mezi biologickými DMARDs (chorobu modifikujícími antirevmatickými léky)

V případě převedení léčby z jednoho biologického přípravku na jiný je nutná zvýšená opatrnost a pacienti musí být i nadále monitorováni, jelikož překrývající se biologická aktivita může dále zvyšovat riziko výskytu nežádoucích účinků, včetně infekce.

### Vakcinace/terapeutická infekční agens

Pacienti léčení golimumabem mohou být současně očkováni, s výjimkou očkování živými vakcínami (viz body 4.5 a 4.6). U pacientů léčených anti-TNF jsou k dispozici jen omezené údaje týkající se odpovědi na očkování živými vakcínami nebo sekundárního přenosu infekce živými vakcínami. Použití živých vakcín by mohlo způsobit klinické infekce, včetně diseminovaných infekcí.

Další použití terapeutických infekčních agens, jako jsou živé atenuované bakterie (např. instilace BCG do močového měchýře při léčbě rakoviny), by mohlo způsobit klinické infekce, včetně diseminovaných infekcí. Nedoporučuje se podávat terapeutické infekční agens současně s golimumabem.

### Alergické reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy závažných systémových reakcí z přecitlivělosti (včetně anafylaktické reakce) po podání golimumabu. Některé z těchto reakcí se vyskytly po prvním podání golimumabu. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiné závažné alergické reakce, podávání golimumabu se musí neprodleně přerušit a musí se zahájit příslušná léčba.

### *Přecitlivělost na latex*

Krytka jehly na předplněném peru se vyrábí ze suchého přírodního kaučuku obsahujícího latex a může u jedinců citlivých na latex vyvolávat alergické reakce.



## Zvláštní populace

### *Starší osoby (≥ 65 let)*

V klinických hodnoceních fáze III u RA, PsA, AS a UC nebyly u pacientů ve věku 65 let nebo starších, kteří používali golimumab, ve srovnání s mladšími pacienty pozorovány žádné celkové rozdíly v nežádoucích příhodách (AEs), závažných nežádoucích příhodách (SAEs) a závažných infekcích. Při léčbě starších osob je však třeba postupovat opatrně a dbát zvýšené pozornosti s ohledem na výskyt infekcí. Ve studii axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu (nr-AxSpA) nebyl žádný pacient ve věku 45 let a více.

### *Porucha funkce ledvin a jater*

Nebyla provedena žádná specifická klinická hodnocení golimumabu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. Golimumab se musí u subjektů s poruchou funkce jater používat opatrně (viz bod 4.2).

### *Pediatric*

#### Vakcinace

Pokud je to možné, doporučuje se, aby před zahájením léčby golimumabem byli pediatričtí pacienti proočkovaní dle platných postupů pro očkování (viz Vakcinace/terapeutická infekční agens výše).

#### Pomocné látky

Přípravek Simponi obsahuje sorbitol (E420). U pacientů se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou (viz bod 2).

#### Potenciální chyby medikace

Je důležité, aby byla podána správná dávka, jak je uvedeno v dávkování (viz bod 4.2). Je třeba dbát na to, aby pacienti nebyli poddávkováni nebo předávkováni.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

#### Současné podávání s jinou biologickou léčbou

Kombinace golimumabu s jinou biologickou léčbou používanou k léčbě stejných stavů jako golimumab, včetně anakinry a abataceptu, se nedoporučuje (viz bod 4.4).

#### Živé vakcíny/terapeutická infekční agens

Živé vakcíny by se neměly podávat souběžně s golimumabem (viz body 4.4 a 4.6).

Terapeutická infekční agens se nesmí podávat souběžně s golimumabem (viz bod 4.4).

#### Methotrexát

Ačkoliv současné užívání MTX vede u pacientů s RA, PsA nebo AS k vyšším minimálním koncentracím golimumabu v ustáleném stavu, údaje nenesvědčí pro potřebu úpravy dávky ani u golimumabu, ani u MTX (viz bod 5.2).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí používat přiměřenou antikoncepční metodu, aby se zabránilo otěhotnění, a v jejím používání mají pokračovat ještě nejméně 6 měsíců po poslední injekci golimumabu.

### Těhotenství

Existuje středně velký soubor (přibližně 400) prospektivně shromážděných těhotenství vystavených golimumabu, vedoucích k porodu živého dítěte se známými výsledky, včetně 220 těhotenství vystavených golimumabu během prvního trimestru. V populační studii ze severní Evropy zahrnující 131 těhotenství (a 134 novorozenců) se vyskytlo 6/134 (4,5 %) příhod závažných vrozených anomálií po *in utero* expozici přípravku Simponi ve srovnání s 599/10 823 (5,5 %) příhodami po nebiologické systémové terapii v porovnání se 4,6 % v běžné populaci studie. Poměry pravděpodobností (OR – *odds ratios*), upravené na rušivé faktory, byly 0,79 (95% interval spolehlivosti - CI 0,35 - 1,81) pro přípravek Simponi vs. nebiologická systémová terapie a 0,95 (95% interval spolehlivosti - CI 0,42 - 2,16) pro přípravek Simponi vs. běžná populace, v uvedeném pořadí.

Vzhledem k jeho inhibici TNF může podávání golimumabu v průběhu těhotenství ovlivnit normální imunitní odpovědi u novorozeného dítěte. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Dostupné klinické zkušenosti jsou omezené. Golimumab má být používán během těhotenství pouze v případě nutné potřeby.

Golimumab prochází placentou. Po léčbě monoklonální protilátkou blokující TNF v době těhotenství jsou po dobu 6 měsíců zachycovány protilátky v séru novorozence narozeného léčené matce. Tito novorozenci následně mohou vykazovat zvýšené riziko infekcí.

Podávání živých vakcín novorozencům vystavených golimumabu v děloze se nedoporučuje po dobu 6 měsíců po podání poslední injekce matce během jejího těhotenství (viz. body 4.4 a 4.5).

### Kojení

Není známo, zda se golimumab vylučuje do mateřského mléka, ani zda se po požití systémově vstřebává. U golimumabu se prokázalo, že u opic přestupuje do mateřského mléka, a protože lidské imunoglobuliny se do mléka vylučují, ženy v průběhu léčby golimumabem a po alespoň 6 měsících po jejím ukončení nesmí kojit.

### Fertilita

S golimumabem nebyly prováděny studie fertility na zvířatech. Studie fertility u myší, ve kterých se používala analogní protilátka, která selektivně inhibuje funkční aktivitu myšího TNF $\alpha$ , neprokázala významné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Simponi má malý vliv na schopnost jízdy na kole a na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání přípravku Simponi se nicméně mohou objevit závratě (viz bod 4.8).

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení u pacientů s RA, PsA, AS, nr-AxSpA a UC byla infekce horních cest dýchacích, která se vyskytla u 12,6% pacientů léčených golimumabem ve srovnání s 11,0% u kontrolních pacientů. Nejzávažnější nežádoucí účinky, které byly hlášeny při léčbě golimumabem, byly závažné infekce (včetně sepse, pneumonie, tuberkulózy, invazivních mykotických a oportunních infekcí), demyelinizační poruchy, reaktivace HBV, městnavé srdeční selhání, autoimunní procesy (lupus-like syndrom), hematologické reakce, závažná systémová hypersensitivita (zahrnující anafylaktickou reakci), vaskulitida, lymfom a leukemie (viz bod 4.4).

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických hodnoceních a hlášené z celosvětových sledování po uvedení golimumabu na trh jsou uvedené v tabulce 2. V rámci stanovených tříd orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny pod příslušnou skupinou četností a pomocí následující konvence: Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 2**  
**Seznam nežádoucích účinků**

Infekce a infestace	Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích (nasofaryngitida, faryngitida, laryngitida a rinitida) Časté: Bakteriální infekce (jako je celulitida), infekce dolních cest dýchacích (jako je pneumonie), virové infekce (jako je chřipka a herpes), bronchitida, sinusitida, superficiální mykotická infekce, absces Méně časté: Sepse včetně septického šoku, pyelonefritida Vzácné: Tuberkulóza, oportunní infekce (jako jsou invazivní mykotické infekce [histoplazmóza, kokcidiodomykóza, pneumocystóza], bakteriální, atypická mykobakteriální a protozoární infekce), reaktivace hepatitidy B, bakteriální artritida, infekční burzitida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené	Méně časté: Neoplazmata (jako je nádorové onemocnění kůže, skvamocelulární karcinom a melanocytární névus) Vzácné: Lymfom, leukemie, melanom, karcinom z Merkelových buněk Není známo: Hepatosplenický T-buněčný lymfom*, Kaposiho sarkom
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté: Leukopenie (včetně neutropenie), anémie Méně časté: Trombocytopenie, pancytopenie Vzácné: Aplastická anémie, agranulocytóza
Poruchy imunitního systému	Časté: Alergické reakce (bronchospasmus, hypersenzitivita, kopřivka), pozitivní autoprotilátky Vzácné: Závažné systémové reakce z přecitlivělosti (včetně anafylaktické reakce), vaskulitida (systémová), sarkoidóza
Endokrinní poruchy	Méně časté: Porucha štítné žlázy (jako je hypotyreóza, hypertyreóza a struma)
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté: Zvýšení glykemie, zvýšení lipidů
Psychiatrické poruchy	Časté: Deprese, insomnie
Poruchy nervového systému	Časté: Závrať, bolest hlavy, parestezie

	<p>Méně časté: Poruchy rovnováhy  Vzácné: Demyelinizační onemocnění (centrální a periferní), poruchy chuti</p>
Poruchy oka	<p>Méně časté: Poruchy zraku (jako je rozostřené vidění a snížení zrakové ostrosti), konjunktivitida, alergie oka (jako je svědění a podráždění)</p>
Srdeční poruchy	<p>Méně časté: Arytmie, ischemická choroba srdeční  Vzácné: Městnavé srdeční selhání (nově vzniklé nebo zhoršující se)</p>
Cévní poruchy	<p>Časté: Hypertenze  Méně časté: Trombóza (jako je hluboká venózní a aortální), návaly/zrudnutí  Vzácné: Raynaudův syndrom</p>
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<p>Časté: Astma a příbuzné symptomy (jako jsou pískoty a bronchiální hyperaktivita)  Méně časté: Intersticiální plicní onemocnění</p>
Gastrointestinální poruchy	<p>Časté: Dyspepsie, gastrointestinální a abdominální bolest, nauzea, gastrointestinální zánětlivé poruchy (jako je gastritida a kolitida), stomatitida  Méně časté: Obstipace, gastroezofageální reflux</p>
Poruchy jater a žlučových cest	<p>Časté: Zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy  Méně časté: Cholelitiáza, porucha jater</p>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<p>Časté: Svědění, vyrážka, alopecie, dermatitida  Méně časté: Kožní bulózní reakce, psoriáza (nově vzniklá nebo zhoršení preexistující psoriázy, palmární/plantární a pustulózní), kopřivka  Vzácné: Lichenoidní reakce, exfoliace kůže, vaskulitida (kožní)  Není známo: Zhoršení příznaků dermatomyozitidy</p>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	<p>Vzácné: Lupus-like syndrom</p>
Poruchy ledvin a močových cest	<p>Vzácné: Poruchy močového měchýře, poruchy ledvin</p>
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<p>Méně časté: Poruchy prsu, menstruační poruchy</p>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<p>Časté: Horečka, asténie, reakce v místě vpichu injekce (jako je erytém, kopřivka, zatvrdnutí, bolest, podlitina, svědění, podráždění a parestezie v místě vpichu injekce), hrudní diskomfort</p>

Vzácné: Porucha hojení
Poranění, otravy a procedurální komplikace
Časté: Fraktury kostí

\* Pozorováno u jiných látek blokujících TNF.

V celém tomto bodě je pro všechna použití golimumabu medián trvání následného pozorování (přibližně 4 roky) uváděn obecně. Tam, kde je použití golimumabu popsáno pomocí dávky, je medián trvání následného pozorování proměnlivý (přibližně 2 roky u 50mg dávky, přibližně 3 roky u 100mg dávky), protože pacienti mohli přecházet z jedné dávky na druhou.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Infekce*

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení byla infekce horních cest dýchacích, která se vyskytla u 12,6% pacientů léčených golimumabem (incidence na 100 subjektoroků: 60,8; 95% interval spolehlivosti: 55,0; 67,1), ve srovnání s 11,0% u kontrolních pacientů (incidence na 100 subjektoroků: 54,5; 95% interval spolehlivosti: 46,1; 64,0). V kontrolovaných i nekontrolovaných částech klinických hodnocení s mediánem následného sledování přibližně 4 roky byla incidence infekcí horních cest dýchacích na 100 subjektoroků 34,9 příhody; 95% interval spolehlivosti – CI: 33,8; 36,0 u golimumabem léčených pacientů.

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení byly pozorovány infekce u 23,0% pacientů léčených golimumabem (incidence na 100 subjektoroků: 132,0; 95% interval spolehlivosti: 123,3; 141,1), oproti 20,2% u kontrolních pacientů (incidence na 100 subjektoroků: 122,3; 95% interval spolehlivosti: 109,5; 136,2). V kontrolovaných i nekontrolovaných částech klinických hodnocení s mediánem následného sledování přibližně 4 roky byla incidence na 100 subjektoroků 81,1 příhody; 95% interval spolehlivosti: 79,5; 82,8 u pacientů léčených golimumabem.

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení RA, PsA, AS a nr-AxSpA byly pozorovány závažné infekce u 1,2% pacientů léčených golimumabem a u 1,2% pacientů užívajících kontrolní léčbu. Incidence závažných infekcí na 100 subjektoroků byla u následného sledování v kontrolovaném období klinických hodnocení RA, PsA, AS a nr-AxSpA 7,3; 95% interval spolehlivosti: 4,6; 11,1 u pacientů ze skupiny léčené golimumabem 100 mg, 2,9; 95% interval spolehlivosti: 1,2; 6,0 u pacientů ze skupiny léčené golimumabem 50 mg a 3,6; 95% interval spolehlivosti: 1,5; 7,0 u skupiny s placebem.

V kontrolovaném období klinických hodnocení indukce golimumabem u pacientů s UC byly pozorovány závažné infekce u 0,8% pacientů léčených golimumabem oproti 1,5% pacientů užívajících kontrolní léčbu. Závažné infekce pozorované u pacientů léčených golimumabem zahrnovaly tuberkulózu, bakteriální infekce zahrnující sepsi a pneumonii, invazivní mykotické infekce a jiné oportunní infekce. Některé z těchto infekcí byly fatální. V kontrolovaných a nekontrolovaných částech pivotních klinických hodnocení s mediánem následného sledování až 3 roky byl pozorován větší výskyt závažných infekcí, včetně oportunních infekcí a tuberkulózy u pacientů léčených golimumabem 100 mg, v porovnání s pacienty léčenými golimumabem 50 mg. Incidence všech závažných infekcí na 100 subjektoroků byla 4,1; 95% interval spolehlivosti: 3,6; 4,5 u pacientů léčených golimumabem 100 mg a 2,5; 95% interval spolehlivosti: 2,0; 3,1 u pacientů léčených golimumabem 50 mg.

#### *Malignity*

##### Lymfom

Incidence lymfomu u pacientů léčených golimumabem byla v průběhu pivotních klinických hodnocení vyšší, než se očekává v běžné populaci. V kontrolovaných a nekontrolovaných částech těchto klinických hodnocení při mediánu sledování až 3 roky byl pozorován větší výskyt lymfomu u pacientů léčených

golimumabem 100 mg v porovnání s pacienty léčenými golimumabem 50 mg. Lymfom byl diagnostikován u 11 subjektů (1 ze skupin léčených golimumabem 50 mg a 10 ze skupin léčených golimumabem 100 mg), s incidencí (95% interval spolehlivosti) na 100 subjektoroků následného sledování 0,03 (0,00; 0,15) pro golimumab 50 mg a 0,13 (0,06; 0,24) příhody pro golimumab 100 mg a 0,00 (0,00; 0,57) pro placebo. Většina lymfomů se vyskytla v klinickém hodnocení GO-AFTER, do kterého byli zařazeni pacienti již v minulosti léčení anti-TNF látkami a delší dobou trvání choroby, jejichž onemocnění bylo více refrakterní (viz bod 4.4).

#### Malignity jiné než lymfom

V kontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení a v období přibližně 4 let následného sledování byla incidence nelymfomových malignit (s výjimkou nemelanomové rakoviny kůže) ve skupinách s golimumabem a skupinách kontrolních obdobná. V průběhu přibližně 4 let následného sledování byla incidence nelymfomových malignit (s výjimkou nemelanomové rakoviny kůže) podobná jako u běžné populace.

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s mediánem následného sledování až 3 roky byla nemelanomová rakovina kůže diagnostikována u 5 subjektů léčených placebem, 10 subjektů léčených golimumabem 50 mg a 31 subjektů léčených golimumabem 100 mg, s incidencí (95% interval spolehlivosti) na 100 subjektoroků následného sledování 0,36 (0,26; 0,49) pro kombinovaný golimumab a 0,87 (0,28; 2,04) pro placebo.

V kontrolovaném a nekontrolovaném období pivotních klinických hodnocení s mediánem následného sledování až 3 roky byly malignity s výjimkou melanomu, nemelanomové rakoviny kůže a lymfomu diagnostikovány u 5 subjektů léčených placebem, 21 subjektů léčených golimumabem 50 mg a 34 subjektů léčených golimumabem 100 mg, s incidencí (95% interval spolehlivosti) na 100 subjektoroků následného sledování 0,48 (0,36; 0,62) pro kombinovaný golimumab a 0,87 (0,28; 2,04) pro placebo (viz bod 4.4).

#### Případy hlášené v klinických hodnoceních u astmatu

V jednom explorativním klinickém hodnocení se pacientům s těžkým perzistujícím astmatem v týdnu 0 podávala subkutánně nasycovací dávka golimumabu (150% přiřazené léčebné dávky), následovaná golimumabem v dávce 200 mg, 100 mg nebo 50 mg každé 4 týdny subkutánně až do 52. týdne. Ve sloučených skupinách léčených golimumabem (n = 230) bylo hlášeno 8 malignit a v placebové skupině (n = 79) žádná. Lymfom byl hlášen u 1 pacienta, nemelanomová rakovina kůže u 2 pacientů a další malignity u 5 pacientů. Nebylo pozorováno žádné specifické sdružení některého typu malignity.

V průběhu placebem kontrolovaných částí klinického hodnocení byla incidence (95% interval spolehlivosti) všech malignit na 100 subjektoroků ve skupině s golimumabem 3,19 (1,38; 6,28). V tomto klinickém hodnocení byla incidence (95% interval spolehlivosti) lymfomu na 100 subjektoroků následného sledování u subjektů léčených golimumabem 0,40 (0,01; 2,20), u nemelanomové rakoviny kůže to bylo 0,79 (0,10; 2,86) a u jiných malignit 1,99 (0,64; 4,63). U subjektů s placebem byla incidence (95% interval spolehlivosti) těchto malignit na 100 subjektoroků následného sledování 0,00 (0,00; 2,94). Význam tohoto nálezu není znám.

#### Neurologické příhody

V kontrolovaných i nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s průměrnou dobou trvání následného sledování až 3 roky byl u pacientů léčených 100 mg golimumabu pozorován vyšší výskyt demyelinizace oproti pacientům léčeným 50 mg golimumabu (viz bod 4.4).

### *Zvýšení jaterních enzymů*

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení u RA a PsA se objevovala mírná zvýšení ALT ( $> 1$  a  $< 3$  x horní hranice normy (HHN)), a to u obdobné části pacientů léčených golimumabem a kontrolní skupiny pacientů v klinických hodnoceních s RA a PsA (22,1% až 27,4% pacientů); v klinických hodnoceních s AS a nr-AxSpA docházelo k mírnému zvýšení ALT více u pacientů léčených golimumabem (26,9%) než u kontrolní skupiny pacientů (10,6%). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s RA a PsA s průměrnou dobou následného sledování přibližně 5 let byla incidence mírných zvýšení ALT v klinických hodnoceních s RA a PsA obdobná u pacientů léčených golimumabem a kontrolní skupiny pacientů. V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení indukce golimumabem u UC došlo k mírnému zvýšení ALT ( $> 1$  a  $< 3$  x ULN) s podobným poměrem u pacientů léčených golimumabem (8,0%) a u kontrolních pacientů (6,9%). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních hodnocení pacientů s UC a mediánem následného sledování přibližně 2 roky byl podíl pacientů s mírným zvýšením ALT 24,7% u pacientů používajících golimumab během udržovací části studie UC.

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení s RA a AS byla zvýšení ALT  $\geq 5$  x HHN méně častá a byla zaznamenávána častěji u pacientů léčených golimumabem (0,4% až 0,9%) než u kontrolní skupiny pacientů (0,0%). Tato tendence nebyla pozorována v populaci s PsA. V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s RA, PsA a AS s průměrnou dobou následného sledování přibližně 5 let byla incidence zvýšení ALT  $\geq 5$  x HHN obdobná u pacientů léčených golimumabem i kontrolní skupiny pacientů. Tato zvýšení byla vesměs asymptomatická a hladiny se snižovaly nebo upravily při pokračování léčby golimumabem nebo jejím přerušeni či úpravě souběžně podávaných léčivých přípravků. V kontrolovaném a nekontrolovaném období studie nr-AxSpA (až 1 rok) nebyly hlášeny žádné případy. V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení indukce golimumabem u UC došlo ke zvýšení ALT  $\geq 5$  x ULN s podobným poměrem u pacientů léčených golimumabem (0,3%) a u pacientů léčených placebem (1,0%). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních hodnocení pacientů s UC a mediánem následného sledování přibližně 2 roky byl podíl pacientů se zvýšením ALT  $\geq 5$  x ULN u pacientů používajících golimumab 0,8% během udržovací části studie UC.

V rámci pivotních klinických hodnocení u RA, PsA, AS a nr-AxSpA se u jednoho pacienta v klinickém hodnocení u RA s preexistujícími abnormalitami jaterních testů, léčený dalšími léčivými přípravky s možnými obdobnými účinky, který byl léčen golimumabem, rozvinula neinfekční fatální hepatitida se žloutenkou. Role golimumabu jako přispívajícího nebo zhoršujícího faktoru nemůže být vyloučena.

### *Reakce v místě vpichu injekce*

V kontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení došlo u 5,4% pacientů léčených golimumabem k reakcím v místě vpichu injekce, oproti 2,0% u kontrolní skupiny pacientů. Přítomnost protilátek proti golimumabu může zvyšovat riziko reakcí v místě vpichu injekce. Většina reakcí v místě vpichu injekce byla mírného až středního stupně a nejčastějším projevem byl erytém v místě vpichu injekce. Reakce v místě vpichu injekce všeobecně nevyžadovaly nutnost vysazení léčivého přípravku.

V kontrolovaném klinickém hodnocení fáze IIb a/nebo III u RA, PsA, AS, nr-AxSpA, těžkého perzistujícího astmatu a klinickém hodnocení fáze II/III u UC se u žádného pacienta léčeného golimumabem neobjevily anafylaktické reakce.

### *Autoimunitní protilátky*

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení se v období 1 roku následného sledování nově objevila pozitivita ANA (v titrech 1:160 nebo více) u 3,5% pacientů léčených golimumabem a u 2,3% kontrolní skupiny pacientů. Frekvence anti-dsDNA protilátek v období 1 roku následného sledování byla u pacientů, kteří byli na počátku anti-dsDNA negativní, 1,1%.

### *Pediatrická populace*

#### *Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida*

Bezpečnost golimumabu byla hodnocena ve studii fáze III u 173 pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věku od 2 do 17 let. Průměrná doba následného pozorování byla přibližně 2 roky. V této studii byly typ a četnost hlášených nežádoucích příhod obecně podobné typům a četnostem nežádoucích příhod ze studií RA u dospělých.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

V jednom klinickém hodnocení byly bez toxicity limitující dávky podávány intravenózně jednorázové dávky až 10 mg/kg. V případě předávkování se doporučuje pacienta monitorovat a sledovat, zda se neobjevují jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích účinků a neprodleně podat vhodnou symptomatickou léčbu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ), ATC kód: L04AB06

#### Mechanismus účinku

Golimumab je lidská monoklonální protilátka, která vytváří vysoce afinitní, stabilní komplexy se solubilními i transmembránovými bioaktivními formami lidského TNF- $\alpha$ , čímž brání vazbě TNF- $\alpha$  na jeho receptory.

#### Farmakodynamické účinky

Bylo prokázáno, že vazba lidského TNF golimumabem, neutralizuje TNF- $\alpha$ -indukovanou expresi adhezních molekul- E-selektinu, adhezních molekul cévních buněk VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*) a mezibuněčných adhezních molekul ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*) na buněčném povrchu lidských endoteliálních buněk. *In vitro* golimumab také potlačoval TNF-indukovanou sekreci interleukinu (IL)-6, IL-8 a faktoru stimulujícího kolonie granulocytů-makrofágů (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*, GM-CSF) lidskými endoteliálními buňkami.

Oproti placebo bylo pozorováno snížení hladin C-reaktivního proteinu (CRP) a léčba přípravkem Simponi vedla ve srovnání s kontrolní léčbou k významnému snížení sérových hladin IL-6, ICAM-1, MMP-3 (matrix-metaloproteinázy) a VEGF -vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (*vascular endothelial growth factor*) oproti výchozím hodnotám. Navíc došlo ke snížení hladin TNF- $\alpha$  u pacientů s RA a AS a snížily se i hladiny IL-8 u pacientů s PsA. Tyto změny byly pozorovány při prvním hodnocení (4. týden) po iniciální aplikaci přípravku Simponi a obecně přetrvávaly až do 24. týdne.



## Klinická účinnost

### *Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida*

Bezpečnost a účinnost přípravku Simponi byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii s vysazením léčiva (GO-KIDS) u 173 dětí (ve věku 2 až 17 let) s aktivní polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou s nejméně 5 aktivními klouby a s neadekvátní odpovědí na MTX. Do studie byly zařazeny děti s polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy (revmatoidní faktor pozitivní nebo negativní polyartritida, extendovaná oligoartritida, juvenilní psoriatická artritida nebo systémová juvenilní idiopatická artritida bez současných systémových symptomů). Výchozí medián počtu aktivních kloubů byl 12 a medián CRP byl 0,17 mg/dl.

První část studie sestávala ze 16 týdenní otevřené fáze, kdy 173 zařazených dětí dostávalo přípravek Simponi v dávce 30 mg/m<sup>2</sup> (maximálně 50 mg) subkutánně každé 4 týdny a MTX. Z nich 154 dětí, které v 16. týdnu dosáhly odpovědi podle ACR Ped 30 (Americké revmatologické společnosti), vstoupilo do druhé části studie, randomizované fáze s vysazením léčiva, a dostávalo přípravek Simponi v dávce 30 mg/m<sup>2</sup> (maximálně 50 mg) + MTX nebo placebo + MTX každé 4 týdny. Po vzplanutí nemoci děti dostávaly přípravek Simponi v dávce 30 mg/m<sup>2</sup> (maximálně 50 mg) + MTX. Ve 48. týdnu děti vstoupily do dlouhodobé prodloužené části studie.

Děti v této studii již od 4. týdne vykázaly odpovědi ACR Ped 30, 50, 70 a 90.

V 16. týdnu bylo 87% dětí respondéry ACR Ped 30 a 79% bylo respondéry ACR Ped 50, 66% ACR Ped 70 a 36% ACR Ped 90. V 16. týdnu mělo 34% dětí inaktivní chorobu definovanou jako přítomnost všech následujících znaků: žádný kloub s aktivní artritidou; žádná horečka, vyrážka, serositida, splenomegalie, hepatomegalie nebo generalizovaná lymfadenopatie přiřaditelná juvenilní idiopatické artritidě; žádná aktivní uveitida; normální ESR (< 20 mm/hodinu) nebo CRP (< 1,0 mg/dl); lékařem globálně hodnocená aktivita nemoci (≤ 5 mm na VAS); trvání ranní ztuhlosti < 15 minut.

V 16. týdnu vykázaly všechny složky ACR Ped klinicky relevantní zlepšení výchozích hodnot (viz tabulka 3).

**Tabulka 3**  
**Zlepšení výchozích hodnot složek ACR Ped v 16. týdnu<sup>a</sup>**

	<b>Medián procenta zlepšení</b>
	Simponi 30 mg/m <sup>2</sup> n <sup>b</sup> = 173
Lékařem globálně hodnocená nemoc (VAS <sup>c</sup> 0-10 cm)	88%
Subjektem/rodičem globálně hodnocená celková pohoda (VAS 0-10 cm)	67%
Počet aktivních kloubů	92%
Počet kloubů s omezeným rozsahem pohyblivosti	80%
Tělesné funkce dle CHAQ <sup>d</sup>	50%
ESR (mm/h) <sup>e</sup>	33%

<sup>a</sup> výchozí hodnoty = nultý týden

<sup>b</sup> "n" odráží zařazené pacienty

<sup>c</sup> VAS: Visual Analogue Scale

<sup>d</sup> CHAQ: Child Health Assessment Questionnaire

<sup>e</sup> ESR (mm/h): rychlost sedimentace erytrocytů (erythrocyte sedimentation rate) (milimetry za hodinu)

Primárního kritéria hodnocení, podílu dětí, které byly v 16. týdnu respondéry ACR Ped 30 a u kterých mezi 16. a 48. týdnem nedošlo ke vzplanutí nemoci, nebylo dosaženo. U většiny dětí ke vzplanutí nemoci mezi 16. a 48. týdnem nedošlo (59% ve skupině léčené přípravkem Simponi + MTX a 53% ve skupině léčené placebem + MTX, v uvedeném pořadí,  $p = 0,41$ ).

Předem specifikované analýzy podskupin vyhodnocující primární kritérium podle výchozích hodnot CRP ( $\geq 1$  mg/dl vs  $< 1$  mg/dl) prokázaly vyšší výskyt vzplanutí nemoci u subjektů léčených placebem + MTX, než u těch, které byly léčeny přípravkem Simponi + MTX, u subjektů s výchozí CRP  $\geq 1$  mg/dl (87% vs 40%  $p = 0,0068$ ).

Ve 48. týdnu bylo 53% dětí ze skupiny léčené přípravkem Simponi + MTX a 55% dětí ze skupiny léčené placebem + MTX respondéry ACR Ped 30, přičemž 40% dětí ze skupiny léčené přípravkem Simponi + MTX a 28% dětí ze skupiny léčené placebem + MTX dosáhlo inaktivní nemoci.

#### *Revmatoidní artritida u dospělých*

Účinnost přípravku Simponi byla prokázána ve třech multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických hodnoceních u více než 1500 pacientů ve věku  $\geq 18$  let, se středně těžkou až těžkou aktivní RA diagnostikovanou podle kritérií Americké revmatologické společnosti (American College of Rheumatology, ACR), která před skríníngem trvala alespoň po dobu 3 měsíců. Pacienti měli minimálně 4 oteklé a 4 citlivé klouby. Přípravek Simponi nebo placebo se podávaly subkutánně každé 4 týdny.

Klinické hodnocení GO-FORWARD hodnotilo 444 pacientů, kteří trpěli aktivní RA navzdory stabilní dávce MTX alespoň 15 mg/týden a nebyli dříve léčeni inhibítorem TNF. Pacienti byli randomizováni do skupin placebo + MTX, přípravek Simponi 50 mg + MTX, přípravek Simponi 100 mg + MTX nebo přípravek Simponi 100 mg + placebo. Pacienti, kteří dostávali placebo + MTX byli po 24. týdnu převedeni na přípravek Simponi 50 mg + MTX. V 52. týdnu vstoupili pacienti do otevřeného dlouhodobého prodloužení léčby.

Klinické hodnocení GO-AFTER posuzovalo 445 pacientů, kteří byli dříve léčeni jedním nebo více blokátory TNF, adalimumabem, etanerceptem nebo infliximabem. Pacienti byli randomizováni do skupiny s placebem, přípravkem Simponi 50 mg nebo přípravkem Simponi 100 mg. Pacientům bylo dovoleno během klinického hodnocení pokračovat v souběžné léčbě nemoc modifikujícími antirevmatickými léčivy, a to MTX, sulfasalazinem (SSZ), a/nebo hydroxychlorochinem (HCQ). Za důvod přerušeni předchozí anti-TNF léčby byla uváděna nedostatečná účinnost (58%), nesnášenlivost (13%), a/nebo jiné důvody než bezpečnost či účinnost (29%, většinou finanční důvody).

Do klinického hodnocení GE-BEFORE bylo zařazeno 637 pacientů s aktivní revmatoidní artritidou, kteří dosud nebyli léčeni MTX a rovněž nebyli v minulosti léčeni anti-TNF látkou. Pacienti byli randomizováni k léčbě placebem + MTX, přípravkem Simponi 50 mg + MTX, přípravkem Simponi 100 mg + MTX nebo přípravkem Simponi 100 mg + placebem. V 52. týdnu vstoupili pacienti do otevřené dlouhodobé prodloužené fáze, ve které pacienti léčení placebem + MTX, kteří měli alespoň 1 bolestivý nebo oteklý kloub, byli převedeni na přípravek Simponi 50 mg + MTX.

(Ko)primárním cílovým parametrem klinického hodnocení GO-FORWARD bylo procento pacientů dosahujících ve 14. týdnu odpovědi ACR 20 a zlepšení v dotazníku na hodnocení zdraví (Health Assessment Questionnaire, HAQ) ve 24. týdnu. V klinickém hodnocení GO-AFTER bylo primárním cílovým parametrem procento pacientů, kteří ve 14. týdnu dosáhli odpovědi ACR 20. V klinickém hodnocení GO-BEFORE byly koprímárními cílovými faktory procento pacientů, kteří dosáhli v 24. týdnu odpovědi ACR 50 a změna modifikovaného van der Heijde-Sharpova (vdH-S) skóre v 52. týdnu. Spolu s primárním cílovým parametrem/primárními cílovými parametry se prováděla další hodnocení vlivu

léčby přípravkem Simponi na známky a příznaky artritidy, na rentgenologickou odpověď, na fyzické funkce a se zdravím související kvalitu života.

Obecně vzato, mezi dávkovacími režimy přípravku Simponi 50 mg a 100 mg se souběžně podávaným MTX nebyly do 104. týdne ve studiích GO-FORWARD a GO-BEFORE a do 24. týdne ve studii GO-AFTER pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v parametrech účinnosti. V každé ze studií RA mohli být pacienti podle designu studie v dlouhodobém prodloužení léčby podle rozhodnutí lékaře provádějícího studii převedeni mezi dávkami 50 a 100 mg přípravku Simponi.

#### Známky a příznaky

Klíčové výsledky ACR pro dávku přípravku Simponi 50 mg ve 14., 24. a 52. týdnů klinického hodnocení GO-FORWARD, GO-AFTER a GO-BEFORE jsou zobrazeny v tabulce 4 a popsány níže. Odpovědi byly zaznamenány při prvním hodnocení (4. týden) po iniciálním podání přípravku Simponi.

V klinickém hodnocení GO-FORWARD bylo mezi 89 pacienty, kteří byli randomizováni k léčbě přípravkem Simponi 50 mg + MTX, ve 104. týdně 48 pacientů stále na této léčbě. Z nich pak 40 pacientů mělo ve 104. týdně odpověď ACR 20, 33 pacientů ACR 50 a 24 pacientů ACR 70. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem pozorovány podobné míry odpovědi ACR 20/50/70.

V klinickém hodnocení GO-AFTER bylo procento pacientů dosahujících odpovědi ACR 20 vyšší mezi pacienty používajícími přípravek Simponi než mezi pacienty používajícími placebo, bez ohledu na udávaný důvod přerušení podávání jedné nebo více předchozích anti-TNF terapií.

**Tabulka 4**  
**Klíčové výsledky účinnosti z kontrolovaných částí klinických hodnocení GO-FORWARD, GO-AFTER a GO-BEFORE.**

	GO-FORWARD Aktivní RA navzdory MTX		GO-AFTER Aktivní RA, dříve léčená jednou nebo více látkami blokujícími TNF		GO-BEFORE Aktivní RA, pacienti dosud neléčení 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>Respondéři, % pacientů</b>						
<b>ACR 20</b>						
14. týden	<b>33%</b>	<b>55%*</b>	<b>18%</b>	<b>35%*</b>	NA	NA
24. týden	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
52. týden	NA	NA	NA	NA	52%	60%
<b>ACR 50</b>						
14. týden	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
24. týden	14%	37%*	4%	16%*	<b>29%</b>	<b>40%</b>
52. týden	NA	NA	NA	NA	36%	42%

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

<sup>a</sup> n vyjadřuje randomizované pacienty, skutečný počet pacientů hodnotitelných pro každý z cílových parametrů se může v časových bodech lišit.

\* p ≤ 0,001

NA: Neuplatňuje se

V klinickém hodnocení GO-BEFORE primární analýza u pacientů se středně těžkou až těžkou revmatoidní artritidou (kombinované skupiny s přípravkem Simponi 50 a 100 mg + MTX oproti MTX v monoterapii pro ACR50) nebyla v 24. týdnu významná (p = 0,053). U celkové populace pacientů v 52. týdnu procento pacientů ve skupině s přípravkem Simponi 50 mg + MTX, kteří dosáhli odpovědi ACR, bylo obecně vyšší, avšak nebylo významně odlišné při porovnání se skupinou léčenou monoterapií MTX (viz tabulka 2). Další analýzy byly provedeny v podskupinách reprezentativních pro určenou populaci pacientů s těžkou aktivní a progredující RA. V určené populaci byl pozorován obecně větší efekt léčby přípravkem Simponi 50 mg + MTX než monoterapie MTX.

V klinických hodnoceních GO-FORWARD a GO-AFTER byly klinicky významné a statisticky signifikantní odpovědi hodnocené dle stupnice aktivity onemocnění (Disease Activity Scale (DAS) 28) pozorovány v obou předem určených časových bodech, ve 14. týdnu a ve 24. týdnu (p ≤ 0,001). Mezi pacienty, kteří zůstali na léčbě přípravkem Simponi, ke které byli na začátku studie randomizováni, byly DAS28 odpovědi zachovány až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem míry odpovědi DAS28 podobné.

V klinickém hodnocení GO-BEFORE byla sledována velká klinická odpověď, definovaná jako udržení odpovědi ACR 70 po dobu 6 měsíců. V 52. týdnu dosáhlo velké klinické odpovědi 15% pacientů ve skupině léčené přípravkem Simponi 50 mg + MTX, ve srovnání se 7% pacientů ze skupiny, které se podávalo placebo + MTX (p = 0,018). Ze 159 pacientů randomizovaných k léčbě přípravkem Simponi 50 mg + MTX, bylo ve 104. týdnu na této léčbě ještě 96 osob. Z nich mělo ve 104. týdnu 85 nemocných odpověď ACR 20, 66 pacientů odpověď ACR 50 a 53 pacientů mělo odpověď ACR 70. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem pozorovány podobné míry odpovědi ACR 20/50/70.

#### Rentgenologická odpověď

V klinickém hodnocení GO-BEFORE byla k vyhodnocení stupně strukturálního poškození použita změna výchozího vdH-S skóre, což je složené skóre, které rentgenologicky měří počet a velikost kloubních erozí a stupeň zúžení kloubní šterbiny na ruce/zápěstích a nohách. Hlavní výsledky v 52. týdnu u pacientů léčených přípravkem Simponi 50 mg jsou uvedeny v tabulce 5.

Počet pacientů bez nových erozí nebo se změnou oproti výchozí hodnotě celkového vdH-S skóre ≤ 0 byl významně vyšší v léčebné skupině s přípravkem Simponi než v kontrolní skupině (p = 0,003). Rentgenologické účinky pozorované v 52. týdnu se udržely až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem radiologické účinky podobné.

#### **Tabulka 5**

**Průměrné (SD) rentgenologické změny celkového vdH-S skóre v 52. týdnu oproti výchozí hodnotě v celkové populaci pacientů v klinickém hodnocení GO-BEFORE**

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

<sup>a</sup> n = počet randomizovaných pacientů

\* p = 0,015

\*\* p = 0,044

#### Fyzické funkce a kvalita života související se zdravím

V klinických hodnoceních GO-FORWARD a GO-AFTER se fyzické funkce a invalidita posuzovaly jako zvláštní cílový parametr pomocí indexu invalidity z dotazníku HAQ DI. V těchto klinických hodnoceních se při kontrole ve 24. týdnu ve srovnání s kontrolní skupinou prokázalo u přípravku Simponi klinicky významné a statisticky signifikantní zlepšení v dotazníku HAQ DI oproti výchozímu stavu. Mezi pacienty, kteří zůstali na léčbě přípravkem Simponi, ke které byli na začátku studie randomizováni, bylo zlepšení v dotazníku HAQ DI zachováno až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi bylo mezi 104. a 256. týdnem zlepšení v HAQ DI podobné.

V klinickém hodnocení GO-FORWARD bylo u pacientů léčených přípravkem Simponi prokázáno oproti placebo ve 24. týdnu klinicky významné a statisticky signifikantní zlepšení v kvalitě života související se zdravím, měřené pomocí skóre fyzikální složky dotazníku SF-36. Mezi pacienty, kteří zůstali na léčbě přípravkem Simponi, ke které byli na začátku studie randomizováni, bylo zlepšení fyzikální složky SF-36 zachováno až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi bylo mezi 104. a 256. týdnem zlepšení fyzické složky dle SF-36 podobné. V klinických hodnoceních GO-FORWARD a GO-AFTER bylo pozorováno statisticky signifikantní zlepšení únavy měřené pomocí stupnice funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění únavy (functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale, FACIT-F).

#### *Psoriatická artritida u dospělých*

Bezpečnost a účinnost přípravku Simponi byla posuzována v multicentrickém, randomizovaném, dvojitě zaslepeném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení (GO-REVEAL) u 405 dospělých pacientů s aktivní PsA ( $\geq 3$  oteklé klouby a  $\geq 3$  citlivé klouby) navzdory léčbě nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID) nebo DMARD. Pacienti v tomto klinickém hodnocení měli PsA diagnostikovanou již alespoň 6 měsíců a měli minimálně mírné psoriatické onemocnění. Zařazeni byli pacienti se všemi podtypy psoriatické artritidy, včetně polyartikulární artritidy bez revmatoidních uzlíků (43%), asymetrické periferní artritidy (30%), artritidy distálních interfalangeálních (DIP) kloubů (15%), spondylitidy s periferní artritidou (11%) a mutilující artritidy (1%). Předchozí léčba inhibitory TNF nebyla povolena. Přípravek Simponi nebo placebo se podávaly subkutánně každé 4 týdny. Pacienti byli náhodně přiřazováni do skupiny s placebem, přípravkem Simponi 50 mg nebo Simponi 100 mg. Pacienti používající placebo byli po 24. týdnu převedeni na přípravek Simponi 50 mg. V 52. týdnu pacienti vstoupili do otevřeného dlouhodobého prodloužení klinického hodnocení. Přibližně čtyřicet osm procent pacientů pokračovalo ve stabilní dávce methotrexátu ( $\leq 25$  mg/týden). Ko-primárními cílovými parametry bylo procento pacientů dosahujících ve 14. týdnu odpovědi ACR 20 a změna celkového skóre vdH-S modifikovaného pro PsA oproti výchozímu stavu ve 24. týdnu.

Obecně vzato, nebyly do 104. týdne pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v parametrech účinnosti mezi dávkovacími režimy s přípravkem Simponi 50 mg a 100 mg. Podle designu studie mohli být pacienti v dlouhodobém prodloužení léčby podle rozhodnutí lékaře provádějícího studii převedeni mezi dávkami 50 a 100 mg přípravku Simponi.

#### Známky a příznaky

Klíčové výsledky pro dávku 50 mg ve 14. a 24. týdnu jsou zobrazeny v tabulce 6 a popsány níže.

**Tabulka 6**  
**Klíčové výsledky účinnosti z klinického hodnocení GO-REVEAL**

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

\* p < 0,05 pro všechna porovnávání;

<sup>a</sup> n vyjadřuje randomizované pacienty, skutečný počet pacientů hodnotitelných pro každý cílový parametr se může v časových bodech lišit

<sup>b</sup> Plocha kůže postižené psoriázou a index závažnosti

<sup>c</sup> Založeno na podskupině pacientů se vstupní plochou postižené kůže -BSA (plocha tělesného povrchu- body surface area) ≥ 3%, 79 pacientech (69,9%) z placebové skupiny a 109 pacientech (74,3%) ze skupiny s přípravkem Simponi 50 mg.

Odpovědi byly pozorovány při prvním hodnocení (4. týden) po první aplikaci přípravku Simponi. Obdobné odpovědi ACR 20 byly ve 14. týdnu pozorovány u pacientů s podtypy PsA - polyartikulární artritidou bez revmatoidních uzlíků a asymetrickou periferní artritidou. Počet pacientů s jinými podtypy PsA byl pro smysluplné hodnocení příliš nízký. Odpovědi pozorované ve skupinách léčených přípravkem Simponi byly u pacientů, kteří současně užívali MTX, podobné jako u pacientů, kteří MTX souběžně neužívali. Ze 146 pacientů randomizovaných k přípravku Simponi 50 mg zůstávalo na této léčbě ve 104. týdnu ještě 70 pacientů. Z těchto 70 pacientů mělo odpověď ACR 20/50/70 64, respektive 46 a 31 pacientů. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem pozorovány podobné míry odpovědi ACR 20/50/70.

Statisticky významné odpovědi v DAS28 byly pozorovány také ve 14. a 24. týdnu (p < 0,05).

U pacientů léčených přípravkem Simponi bylo ve 24. týdnu zaznamenáno zlepšení v parametrech periferní aktivity charakteristických pro psoriatickou artritidu (např. v počtu oteklých kloubů, počtu bolestivých/citlivých kloubů, v daktilitidě a entezitidě). Léčba přípravkem Simponi vedla k významnému zlepšení ve fyzických funkcích posuzovaných pomocí dotazníku HAQ DI i k významnému zlepšení

v kvalitě života související se zdravím, měřené pomocí souhrnného skóre fyzické a duševní složky dotazníku SF-36. U pacientů, kteří zůstali na léčbě přípravkem Simponi, ke které byli randomizováni na začátku klinického hodnocení, přetrvávaly odpovědi DAS28 a HAQ DI až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi byly mezi 104. a 256. týdnem odpovědi DAS28 a HAQ DI podobné.

#### Rentgenologická odpověď

Strukturální poškození rukou a nohou bylo hodnoceno radiograficky podle změny ve skóre vdH-S, modifikovaného pro PsA přidáním distálních interfalangeálních (DIP) kloubů rukou, oproti výchozímu stavu.

Léčba přípravkem Simponi 50 mg snižovala podle měření změny celkového modifikovaného vdH-S skóre ve 24. týdnu oproti léčbě placebem rychlost progresu poškození periferních kloubů (průměrné skóre  $\pm$  standardní odchylka bylo v placebové skupině  $0,27 \pm 1,3$ , ve srovnání s  $-0,16 \pm 1,3$  ve skupině s přípravkem Simponi;  $p = 0,011$ ). Ze 146 pacientů, kteří byli randomizováni k přípravku Simponi 50 mg, byly k dispozici rentgenologické údaje z 52. týdne od 126 pacientů, ze kterých nebyla oproti výchozímu stavu prokázána žádná progresse u 77%. Ve 104. týdnu byly k dispozici rentgenologické údaje u 114 pacientů, ze kterých nebyla žádná progresse oproti výchozímu stavu prokázána u 77%. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených přípravkem Simponi nevykázaly mezi 104. a 256. týdnem žádnou progresi od výchozích hodnot podobné podíly pacientů.

#### Imunogenita

V klinických hodnoceních fáze III s RA, PsA a AS byly až do 52. týdne pomocí metody enzymové imunoanalýzy (EIA - Enzyme Immunoassay, ELISA) detekovány protilátky proti golimumabu u 5% pacientů léčených golimumabem (105/2 062) a v testovaných případech se jednalo téměř u všech o protilátky s neutralizující aktivitou *in vitro*. U jednotlivých revmatologických indikací byly zaznamenány obdobné frekvence. Podíl pacientů s protilátkami proti golimumabu byl nižší ve skupině, které byl souběžně podáván MTX, ve srovnání s pacienty, kterým byl podáván golimumab bez MTX (přibližně 3% [41/1 235] versus 8% [64/827]).

U pacientů s nr-AxSpA byly pomocí metody EIA do 52. týdne protilátky proti golimumabu detekovány u 7% (14/193) pacientů léčených golimumabem.

V klinických hodnoceních fáze II a III s UC byly až do 54. týdne pomocí metody EIA detekovány protilátky proti golimumabu u 3% pacientů léčených golimumabem (26/946). Šedesát osm procent (21/31) pacientů pozitivních na protilátky mělo protilátky s neutralizující aktivitou *in vitro*. Podíl pacientů s protilátkami proti golimumabu byl nižší ve skupině, které byly souběžně podávány imunomodulátory (azathioprin, 6-merkaptopurin a MTX), ve srovnání s pacienty, kterým byl podáván golimumab bez imunomodulátorů (1% [4/308] versus 3% [22/638]). U pacientů, kteří pokračovali v prodloužené fázi studie a kteří v 228. týdnu měli vyhodnotitelné vzorky, byly protilátky proti golimumabu detekovány u 4% (23/604) pacientů léčených golimumabem. Osmdesát dvě procenta (18/22) pacientů pozitivních na protilátky měla *in vitro* neutralizující protilátky.

Ve studii juvenilní polyartikulární idiopatické artritidy byla k detekci protilátek proti golimumabu použita metoda EIA tolerující léčivou látku. V důsledku vyšší citlivosti a zlepšené toleranci léčiva byla u EIA metody tolerující léčivou látku v porovnání s metodou EIA očekávána detekce vyšší incidence protilátek proti golimumabu. Ve studii juvenilní polyartikulární idiopatické artritidy fáze III byly ve 48. týdnu protilátky proti golimumabu detekovány pomocí metody EIA tolerující léčivou látku u 40% (69/172) dětí léčených golimumabem, z nichž většina měla titer nižší než 1:1000. Vliv na sérové koncentrace golimumabu byl pozorován při titrech  $> 1:100$ , zatímco vliv na účinnost nebyl pozorován do titerů  $> 1:1000$ , i když počet dětí s titry  $> 1:1000$  byl nízký ( $N = 8$ ). Mezi dětmi, které byly pozitivně

testovány na protilátky proti golimumabu, mělo 39% (25/65) neutralizující protilátky. Vyšší incidence protilátek u metody EIA tolerující léčivou látku, jelikož šlo hlavně o protilátky s nízkým titrem, neměla zjevný vliv na hladiny léčivé látky, účinnost ani bezpečnost, a proto nepředstavuje žádný nový bezpečnostní signál.

Přítomnost protilátek proti golimumabu může zvyšovat riziko infekcí v místě vpichu injekce (viz bod 4.4). Malý počet pacientů pozitivních na protilátky proti golimumabu neumožňuje učinit definitivní závěry ohledně vztahu mezi protilátkami proti golimumabu a klinickými parametry účinnosti nebo bezpečnosti.

Protože analýzy imunogenity jsou specifické pro daný přípravek a daný test, porovnání frekvence výskytu protilátek s příslušnou frekvencí u jiných přípravků není vhodné.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### *Absorpce*

Po jednorázovém subkutánním podání golimumabu zdravým subjektům nebo pacientům s RA činil medián doby do dosažení maximálních sérových koncentrací ( $T_{max}$ ) 2 až 6 dní. Po subkutánní injekci 50 mg golimumabu zdravým subjektům byla střední hodnota maximální sérové koncentrace ( $C_{max}$ )  $3,1 \mu\text{g/ml} \pm$  standardní odchylka  $1,4 \mu\text{g/ml}$ .

Po jednorázové subkutánní injekci golimumabu 100 mg bylo dosaženo podobné absorpce z horní části paže, břicha i stehna, se střední absolutní biologickou dostupností 51%. Vzhledem k tomu, že golimumab po subkutánní aplikaci měl farmakokinetické vlastnosti přibližně úměrné dávce, očekává se, že absolutní biologická dostupnost dávky 50 mg nebo 200 mg golimumabu bude podobná.

### *Distribuce*

Po podání jednorázové intravenózní dávky byl střední distribuční objem  $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$ .

### *Eliminace*

Systémová clearance golimumabu byla odhadnuta v rozmezí  $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/den/kg}$ . Hodnota terminálního poločasu byla stanovena zhruba  $12 \pm 3$  dní u zdravých subjektů a obdobné hodnoty byly pozorovány u pacientů s RA, PsA, AS nebo UC.

Když se 50 mg golimumabu podávalo subkutánně pacientům s RA, PsA nebo AS každé 4 týdny, sérové koncentrace dosahovaly ustáleného stavu do 12. týdne. Při souběžném podávání MTX s 50 mg golimumabu subkutánně každé 4 týdny u pacientů s aktivní RA navzdory léčbě MTX byla střední hodnota minimální sérové koncentrace v ustáleném stavu přibližně  $0,6 \mu\text{g/ml} \pm$  standardní odchylka  $0,4 \mu\text{g/ml}$ , u pacientů s aktivní PsA to bylo asi  $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$  a u pacientů s AS  $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ . Po subkutánním podávání 50 mg golimumabu každé 4 týdny byly střední hodnoty ustálených sérových koncentrací golimumabu u pacientů s nr-AxSpA podobné středním hodnotám pozorovaným u pacientů s AS.

U pacientů s RA, PsA nebo AS, kterým nebyl souběžně podáván MTX, byly oproti těm, kterým byl podáván golimumab s MTX, nalezeny přibližně o 30% nižší minimální koncentrace golimumabu v ustáleném stavu. U omezeného počtu pacientů s RA léčených golimumabem, podávaným subkutánně po dobu 6 měsíců, snížilo souběžné podávání MTX zdánlivou clearance golimumabu o přibližně 36%. Populační farmakokinetická analýza však naznačila, že souběžné užívání NSAIDs, perorálních kortikosteroidů nebo sulfasalazinu neovlivnilo zdánlivou clearance golimumabu.



Po indukčních dávkách 200 mg golimumabu v 0. týdnu a 100 mg golimumabu v 2. týdnu a následných udržovacích dávkách 50 mg nebo 100 mg golimumabu subkutánně každé 4 týdny u pacientů s UC dosáhly sérové koncentrace golimumabu ustáleného stavu přibližně 14 týdnů po zahájení léčby. Léčba golimumabem podávaným subkutánně každé 4 týdny během udržovacího období vedla ke středním hodnotám minimálních rovnovážných sérových koncentrací přibližně  $0,9 \pm 0,5$   $\mu\text{g/ml}$  pro dávku 50 mg golimumabu a  $1,8 \pm 1,1$   $\mu\text{g/ml}$  pro dávku 100 mg golimumabu.

U pacientů s UC léčených 50 mg nebo 100 mg golimumabu podávaného subkutánně každé 4 týdny nemělo souběžné užívání imunomodulátorů zásadní vliv na minimální rovnovážné hladiny golimumabu.

Pacienti, u kterých se vyvinuly protilátky proti golimumabu, měli obecně nízké minimální sérové koncentrace golimumabu v ustáleném stavu (viz bod 5.1).

#### *Linearita*

Golimumab u pacientů s RA po podání jednorázové intravenózní dávky v rozmezí 0,1 až 10,0 mg/kg dosáhl farmakokinetiky přibližně úměrné dávce. Po jednorázové s.c. dávce u zdravých subjektů byla také pozorována farmakokinetika přibližně proporční dávce v dávkovém rozmezí 50 mg až 400 mg.

#### *Vliv tělesné hmotnosti na farmakokinetiku*

S přibývajícím hmotností byla tendence ke zvyšování zdánlivé clearance golimumabu (viz bod 4.2).

#### *Pediatrická populace*

Farmakokinetika golimumabu byla stanovena u 173 dětí s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věkovém rozmezí od 2 do 17 let. Ve studii polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy měly děti, které dostávaly golimumab v dávce 30 mg/m<sup>2</sup> (maximálně 50 mg) subkutánně každé 4 týdny, medián rovnovážných minimálních koncentrací golimumabu, který byl ve všech věkových skupinách podobný, a který byl rovněž podobný mediánu pozorovanému u dospělých pacientů s RA léčených 50 mg golimumabu každé 4 týdny nebo mírně vyšší.

Populační farmakokinetické/farmakodynamické modelování a simulace u dětí s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou potvrdily vztah mezi sérovými expozicemi golimumabu a klinickou účinností a podporují názor, že dávkovací režim golimumabu 30 mg/m<sup>2</sup> každé 4 týdny u dětí s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou (pJIA).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

S golimumabem nebyly provedeny žádné studie mutagenity, studie fertility na zvířatech ani dlouhodobé studie kancerogenity.

Ve studii fertility a obecné reprodukční funkce u myši se při použití analogní protilátky, která selektivně inhibuje funkční aktivitu myšičího TNF $\alpha$ , snižoval počet březích myši. Není známo, zda byl tento nález důsledkem účinku na samce a/nebo samice. Ve studii vývojové toxicity provedené u myši po podání stejné analogní protilátky a u makaka jávského, kterým byl podáván golimumab, nebyly žádné indikace mateřské toxicity, embryotoxicity nebo teratogenního potenciálu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Sorbitol (E 420)  
Histidin  
Monohydrát histidin-hydrochloridu  
Polysorbát 80  
Voda pro injekci.

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Předplněné pero uchovávejte ve vnějším obalu, aby bylo chráněno před světlem.

Přípravek Simponi lze jednorázově uchovávat při teplotě do 25 °C až po dobu 30 dní, pokud tato doba nepřekročí původní datum použitelnosti uvedené na krabici. Nové datum použitelnosti musí být napsáno na krabičku (až 30 dní od doby vyndání z lednice).

Jakmile byl přípravek Simponi uchováván při pokojové teplotě, nesmí být vrácen do lednice. Pokud přípravek Simponi není použit během 30 dní uchovávání při pokojové teplotě, musí být zlikvidován.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Simponi 45 mg/0,45 ml injekční roztok v předplněném peru

Roztok 0,45 ml v předplněné injekční stříkačce (sklo typu 1), s fixně připevněnou jehlou (nerezová ocel) a krytkou jehly (kaučuk obsahující latex) v předplněném peru. Jedním předplněným injekčním perem je možné podat dávku 0,1 ml až 0,45 ml v přírůstcích po 0,05 ml.

Balení obsahuje 1 předplněné pero.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Přípravek Simponi se dodává v předplněném peru na jedno použití nazývaném VarioJect. Každé balení přípravku Simponi je opatřeno návodem k použití, který podrobně popisuje používání pera. Po vyjmutí předplněného pera z chladničky se musí před podáním přípravku Simponi počkat 30 minut, až dosáhne pokojové teploty. Perem se nesmí třepat.

Roztok je čirý až mírně opaleskující, bezbarvý až lehce nažloutlý a může obsahovat několik malých, průsvitných nebo bílých částic bílkoviny. Tento vzhled není neobvyklý u roztoků obsahujících bílkovinu. Přípravek Simponi se nemá podávat, pokud je barva roztoku změněná, roztok je zakalený nebo pokud obsahuje viditelné cizí částice.

Úplné pokyny k přípravě a podávání přípravku Simponi v předplněném peru jsou obsaženy v příbalové informaci.

Všechny nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/09/546/009 1 předplněné pero

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 1. října 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 19. června 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

10/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.