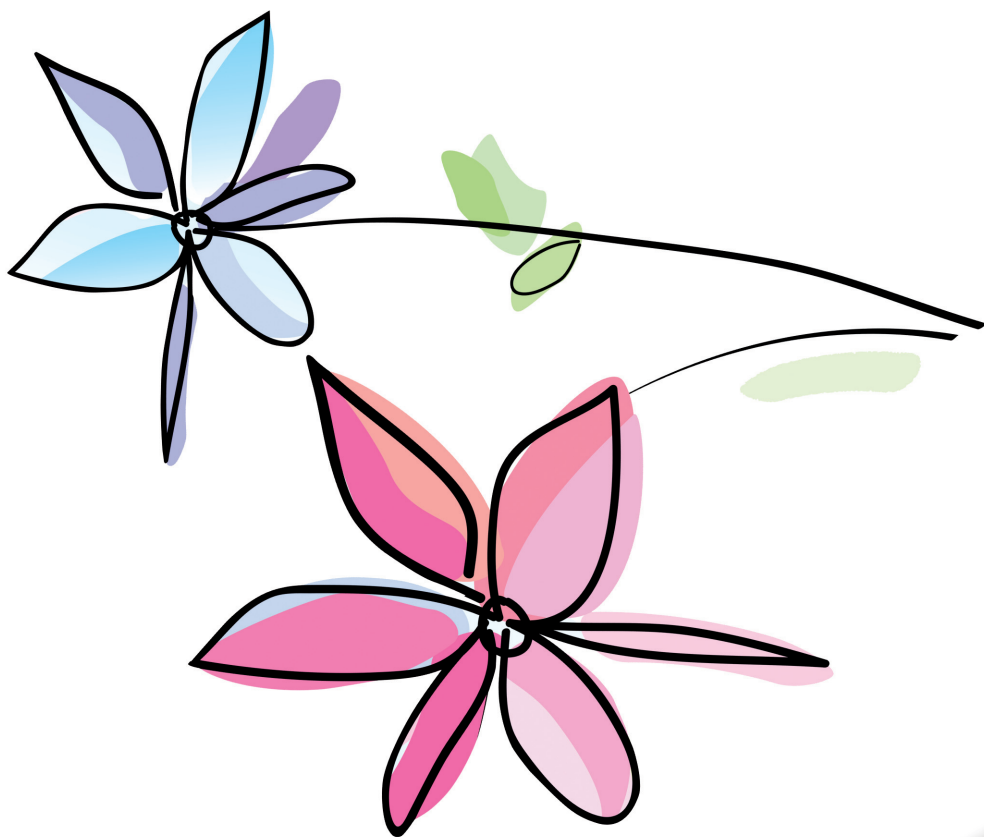


jednou měsíčně


Simponi[®]
golimumabum

Souhrn údajů o přípravku





SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU SIMPONI®

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Simponi 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka 0,5 ml obsahuje golimumabum* 50 mg.

*Lidská IgG1κ monoklonální protilátka produkovaná linií hybridomových buněk myši technologií rekombinace DNA.

Pomocná látka:

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 20,5 mg sorbitolu v 50 mg dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (injekce)

Roztok je čirý až mírně opaleskující, bezbarvý až nažloutlý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida (RA)

Simponi, v kombinaci s methotrexátem (MTX), je indikován:

- K léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých, pokud odpověď na léčbu chorobu modifikujícími antirevmatiky (DMARD) včetně MTX nebyla dostatečná
- K léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy u dospělých, kteří dosud nebyli léčeni MTX.

Bylo prokázáno, že Simponi v kombinaci s MTX zlepšuje tělesnou funkci a pomocí RTG vyšetření bylo prokázáno, že snižuje míru progresu poškození kloubů.

Psoriatická artritida (PsA)

Simponi, samotný nebo v kombinaci s MTX, je indikován k léčbě aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých, pokud odpověď na předchozí léčbu chorobu modifikujícími antirevmatiky (DMARD) nebyla dostatečná. U přípravku Simponi bylo prokázáno, že u pacientů s polyartikulárními symetrickými podtypy onemocnění snižuje rychlost progresu poškození periferních kloubů hodnoceného pomocí RTG (viz bod 5.1) a že zlepšuje fyzické funkce.

Ankylozující spondylitida (AS)

Simponi je indikován k léčbě těžké aktivní ankylozující spondylitidy u dospělých, u nichž nebyla odpověď na konvenční léčbu dostatečná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Simponi by měl zahajovat a kontrolovat kvalifikovaný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy nebo ankylozující spondylitidy. Pacienti léčení přípravkem Simponi by měli být vybaveni kartou s upozorněním pro pacienta (Patient Alert Card).

Dávkování

Revmatoidní artritida

Simponi 50 mg podávaný jednou za měsíc, ve stejný den každého měsíce.

Simponi by se měl podávat současně s MTX.

Psoriatická artritida

Simponi 50 mg podávaný jednou za měsíc, ve stejný den každého měsíce.

Ankylozující spondylitida

Simponi 50 mg podávaný jednou za měsíc, ve stejný den každého měsíce.

Dostupná data naznačují, že klinické odpovědi se obvykle dosáhne do 12 až 14 týdnů léčby (po 3–4 dávkách). U pacientů, u kterých nejsou v tomto časovém období patrné žádné známky léčebného přínosu, by se mělo pokračování v léčbě přehodnotit.

U pacientů o tělesné hmotnosti převyšující 100 kg, kteří nedosahují přiměřené klinické odpovědi po 3 nebo 4 dávkách, se může zvážit zvýšení dávky golimumabu na 100 mg jednou za měsíc, přičemž je nutno brát v úvahu zvýšené riziko určitých závažných nežádoucích účinků při podávání dávky 100 mg v porovnání s dávkou 50 mg (viz bod 4.8). U pacientů, u kterých nejsou patrné žádné známky léčebného přínosu po aplikaci 3 až 4 dalších, 100 mg dávek, by se mělo pokračování v léčbě přehodnotit.

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. Pacienti mají být poučeni neaplikovat si dvojitou dávku, aby nahradili vynechanou dávku.

Následující dávka by se měla aplikovat na základě následujících pokynů:

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

Starší pacienti (≥ 65 let)

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin a jater

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost Simponi u pacientů mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Simponi se aplikuje subkutánně. Po správném vyškolení v technice subkutánní injekce si pacienti mohou přípravek Simponi aplikovat sami, pokud to jejich lékař uzná za vhodné s tím, že pacienti budou dle potřeby pod lékařským dohledem. Pacienti mají být poučeni, že obsah přípravku Simponi si mají aplikovat celý, podle podrobných pokynů pro podávání uvedených v příbalové informaci. Pokyny k podávání viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (viz bod 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 zvláštní opatření pro použití

Infekce

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

Simponi by se neměl podávat pacientům s klinicky významnou aktivní infekcí. Pokud se zvažuje použití přípravku Simponi u pacientů s chronickou infekcí nebo anamnézou rekurentní infekce, mělo by se postupovat opatrně. Pacienti by měli být náležitě poučeni a měli by se vyhybat expozici potenciálním rizikovým faktorům infekce.

Pacienti užívající blokátory TNF jsou náchylnější k závažným infekcím.

U pacientů užívajících přípravek Simponi 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 přípravkem Simponi, by měli být pečlivě monitorováni a měli by podstoupit kompletní diagnostické vyšetření. Pokud se u pacienta vyvine nová závažná infekce nebo sepse, podávání přípravku Simponi by se mělo přerušit a měla by se zahájit příslušná antimikrobiální nebo antimykotická léčba, dokud se infekce nedostane pod kontrolu. Přínos a rizika léčby přípravkem Simponi by se měla pečlivě zvážit ještě před zahájením léčby přípravkem Simponi u pacientů, kteří žili nebo cestovali v oblastech s endemickým výskytem invazivních mykotických infekcí, jako je histoplazmóza, kokcidiodomykóza nebo blastomykóza.

Tuberkulóza

U pacientů užívajících přípravek Simponi 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 přípravkem Simponi musí být všichni pacienti vyšetřeni na aktivní i inaktivní („latentní“) tuberkulózu. Toto vyšetření by mělo zahrnovat podrobnou anamnézu s osobní anamnézou tuberkulózy nebo možného dřívějšího kontaktu s tuberkulózou a dřívější a/nebo současnou imunosupresivní léčby. U všech pacientů by se měla 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 s upozorněním pro 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 přípravkem Simponi nesmí být zahájena (viz bod 4.3).

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

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

Jestliže je diagnostikována inaktivní („latentní“) tuberkulóza, musí být před zahájením léčby přípravkem Simponi 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, by se měla před zahájením léčby přípravkem Simponi zvážit antituberkulózní terapie. Použití antituberkulózní terapie by se mělo také zvážit před

zahájením léčby přípravkem Simponi u pacientů s anamnézou latentní nebo aktivní tuberkulózy, u kterých nelze ověřit, zda byl průběh léčby odpovídající.

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

Reaktivace viru hepatitidy B

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

Pacienti před zahájením léčby přípravkem Simponi mají 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 přípravkem Simponi nezbytná, by měli 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 inhibitorem TNF antivirovou léčbu jako prevenci reaktivace HBV, nejsou k dispozici. U pacientů, u kterých dojde k reaktivaci HBV, by se mělo podávání přípravku Simponi ukončit a měla by 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 \leq 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 přípravku Simponi, bylo pozorováno více případů lymfomu mezi pacienty užívajícími anti-TNF léčbu oproti kontrolním pacientům. V průběhu klinických hodnocení fáze IIb a fáze III s přípravkem Simponi byla incidence lymfomu u pacientů léčených přípravkem Simponi vyšší, než incidence předpokládaná v běžné populaci. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených antagonisty TNF 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.

Malignity jiné než lymfom

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

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

V explorativní klinické studii, hodnotící užívání 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 užívání jakéhokoli inhibitoru TNF u pacientů s CHOPN, stejně tak jako u pacientů se zvýšeným rizikem malignity v důsledku těžkého kuřáctví.

Městnavé srdeční selhání (CHF)

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

Neurologické příhody

Užívání přípravků blokujících TNF, včetně přípravku Simponi, 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 přípravku Simponi pečlivě zvážit přínosy a rizika léčby blokátorem TNF. V případě vzniku těchto onemocnění je třeba zvážit vysazení léčby přípravkem Simponi (viz bod 4.8).

Operace

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

Imunosuprese

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

Autoimunitní procesy

Relativní deficit TNF α způsobený léčbou blokátory TNF může vést ke spuštění autoimunitního procesu. Pokud se u pacienta po léčbě přípravkem Simponi objeví příznaky svědčící pro syndrom podobný lupus erytematodes a pokud je pacient pozitivní na protilátky proti dvouvláknové DNA, léčba přípravkem Simponi by se měla přerušit (viz bod 4.8).

Hematologické reakce

V hodnoceních po uvedení přípravku na trh byla u pacientů, kterým byly podávány blokátory TNF hlášena pancytopenie, leukopenie, neutropenie, aplastická anémie a trombocytopenie. Občas byla v klinických hodnoceních s přípravkem Simponi hlášena cytopenie zahrnující pancytopenii. Všichni pacienti by měli 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 přípravkem Simponi by se mělo zvážit 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 přípravku Simponi 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 přípravku Simponi a abataceptu se nedoporučuje.

Změna mezi biologickými DMARDs

Pokud je u pacienta změněna léčba z jedné biologické látky na jinou, musí být monitorovány známky infekce.

Vakcinace

Pacienti léčení přípravkem Simponi mohou být současně očkováni, s výjimkou očkování živými vakcínami (viz body 4.5 a 4.6). Nejsou k dispozici žádné údaje o reakci na očkování, riziku infekce nebo přenosu infekce při podávání živých vakcín pacientům užívajícím přípravek Simponi.

Alergické reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy závažných systémových reakcí z přecitlivělosti (včetně anafylaktické reakce) po podání přípravku Simponi. Některé z těchto reakcí se vyskytly po prvním podání přípravku Simponi. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiné závažné alergické reakce, podávání přípravku Simponi se má neprodleně přerušit a měla by 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 pacienti (≥ 65 let)

V klinických hodnoceních fáze III u RA, PsA a AS nebyly u pacientů ve věku 65 let nebo starších ($n=155$), kteří užívali Simponi, ve srovnání s mladšími pacienty pozorovány žádné celkové rozdíly v nežádoucích účincích (AEs), závažných nežádoucích účincích (SAEs) a závažných infekcích. Při léčbě starších pacientů je však třeba postupovat opatrně a dbát zvýšené pozornosti s ohledem na výskyt infekcí.

Porucha funkce ledvin a jater

Nebyla provedena žádná specifická klinická hodnocení přípravku Simponi u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. Simponi by se měl u subjektů s poruchou funkce jater užívat opatrně (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Simponi obsahuje sorbitol (E420). Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy by neměli přípravek Simponi užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

Souběžné podávání s anakinrou a abataceptem

Kombinace přípravku Simponi a anakinry nebo abataceptu se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Živé vakcíny

Živé vakcíny by se neměly podávat souběžně s přípravkem Simponi (viz bod 4.4 a 4.6).

Methotrexát

Ačkoliv současné užívání MTX vede u pacientů s RA, PsA nebo AS k vyšším minimálním koncentracím přípravku Simponi v ustáleném stavu, údaje nnesvědčí pro potřebu úpravy dávky ani u přípravku Simponi, 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

Adekvátní údaje o podávání golimumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Vzhledem k jeho inhibici TNF může podávání golimumabu v průběhu těhotenství ovlivnit normální imunitní odpověď u novorozence. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Podávání golimumabu těhotným ženám se nedoporučuje; golimumab by se měl podávat těhotné ženě 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 myši, ve kterých se používala analogní protilátka, která selektivně inhibuje funkční aktivitu myšičího TNF α , neprokázala významné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Simponi může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání přípravku Simponi se mohou objevit závratě (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastější hlášené nežádoucí účinky v kontrolovaných klinických hodnoceních fáze III u pacientů s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou a ankylozující spondylitidou do 16. týdne byly infekce horních cest dýchacích, které se vyskytly u 7,2% pacientů léčených golimumabem a 5,8% pacientů v kontrolních skupinách. Nejzávažnější nežádoucí účinky, které byly hlášeny při léčbě přípravkem Simponi, byly závažné infekce (včetně sepse, pneumonie, tuberkulózy, invazivních mykotických a oportunních infekcí), demyelinizační poruchy, lymfom, reaktivace HBV, městnavé srdeční selhání, autoimunní procesy (lupus-like syndrom) a hematologické reakce (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky pozorované v klinických hodnoceních a hlášené z celosvětových sledování po uvedení golimumabu na trh jsou uvedené v tabulce 1. 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).

Tabulka 1

Seznam nežádoucích účinků

Infekce a infestace	Velmi časté:	Infekce horních cest dýchacích (nasofaryngitida, faryngitida, laryngitida a rinitida)
	Časté:	Bakteriální infekce (jako je flegmóna), virové infekce (jako je chřipka a herpes), bronchitida, sinusitida, superficiální mykotická infekce
	Méně časté:	Septický šok, sepse, tuberkulóza, infekce dolních cest dýchacích (jako je pneumonie), oportunní infekce (jako je invazivní mykotická infekce [histoplazmóza, kokcidiodomykóza, pneumocystóza], bakteriální, atypická mykobakteriální a protozoární infekce), pyelonefritida, absces, bakteriální artritida, infekční bursitida
	Vzácné:	Reaktivace hepatitidy B
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené	Méně časté:	Neoplazmata (jako je nádorové onemocnění kůže, skvamocelulární karcinom a melanocytární névus)
	Vzácné:	Lymfom, leukemie
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté:	Anémie
	Méně časté:	Leukopenie, trombocytopenie
	Vzácné:	Pancytopenie
	Není známo:	Aplastická anémie*
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 krevní glukózy, zvýšení lipidů
Psychiatrické poruchy	Časté:	Deprese, insomnie

Poruchy nervového systému	Časté:	Závrať, parestezie, bolesť hlavy
	Méně časté:	Demyelinizační onemocnění (centrální a periferní), poruchy rovnováhy, poruchy chuti
Poruchy oka	Méně časté:	Poruchy zraku (jako je rozostřené vidění a snížení zrakové ostrosti), konjunktivitida, alergie oka (jako je svědění a podráždění)
Srdeční poruchy	Méně časté:	Městnavé srdeční selhání (nově vzniklé nebo zhoršující se), arytmie, ischemická choroba srdeční
Cévní poruchy	Časté:	Hypertenze
	Méně časté:	Trombóza (jako je hluboká venózní a aortální), Raynaudův syndrom, návaly/zrudnutí
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté:	Astma a příbuzné symptomy (jako je hvízdání a bronchiální hyperaktivita)
	Vzácné:	Intersticiální onemocnění plic
Gastrointestinální poruchy	Časté:	Obstipace, dyspepsie, gastrointestinální a abdominální bolest
	Méně časté:	Gastrointestinální zánětlivá porucha (jako je gastritida a kolitida), gastroezofageální reflux, stomatitida
Poruchy jater a žlučových cest	Časté:	Zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy
	Méně časté:	Cholelitiáza, porucha jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté:	Alopecie, dermatitida, svědění, vyrážka
	Méně časté:	Psoriáza (nově vzniklá nebo zhoršení preexistující psoriázy, palmární/plantární a pustulózní), kopřivka, vaskulitida (kožní)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Vzácné:	Syndrom podobný SLE
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté:	Poruchy močového měchýře
	Vzácné:	Poruchy ledvin
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté:	Poruchy prsu, menstruační poruchy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté:	Horečka, asténie, reakce v místě vpichu injekce (jako je erytém, kopřivka, zatvrdnutí, bolest, podlitina, svědění, podráždění a parestezie v místě vpichu injekce), zhoršené hojení, dyskomfort na hrudi
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Méně časté:	Fraktury kostí

* Pozorováno u jiných látek blokujících TNF, ale nebylo pozorováno v klinických hodnoceních u golimumabu

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

Infekce horních cest dýchacích byla nejčastějším nežádoucím účinkem hlášeným ve sloučených klinických hodnoceních fáze III u RA, PsA a AS až do 16. týdne, přičemž se vyskytovaly u 7,2 % pacientů léčených golimumabem (incidence na pacientorok: 0,26; 95 % CI: 0,22; 0,31), ve srovnání s incidencí 5,8 % u kontrolních pacientů (incidence na pacientorok: 0,23; 95 % CI: 0,17; 0,31). Incidence infekcí horních cest dýchacích v období 1 roku následného sledování byla na pacientorok 0,23 příhody (95 % interval spolehlivosti - CI 0,21; 0,25) u golimumabem léčených pacientů a 0,25 příhody (0,20; 0,31) u kontrolních pacientů.

V kontrolovaných klinických hodnoceních fáze III u RA, PsA a AS byly až do 16. týdne pozorovány infekce u 28,3 % pacientů léčených golimumabem (incidence na pacientorok: 1,28; 95 % CI: 1,18; 1,38), oproti 24,7 % kontrolních pacientů (incidence na pacientorok: 1,17; 95 % CI: 1,02; 1,33). Incidence infekcí v období 1 roku následného sledování na pacientorok (95 % CI) byla 1,32 příhody (1,27; 1,38) u pacientů léčených golimumabem a 1,31 příhody (1,18; 1,44) u kontrolních pacientů.

V kontrolovaných klinických hodnoceních fáze III u RA, PsA a AS byly až do 16. týdne pozorovány závažné infekce u 1,4 % pacientů léčených golimumabem (incidence na pacientorok: 0,06; 95 % CI: 0,04; 0,08) a u 1,3 % kontrolních pacientů (incidence na pacientorok: 0,04; 95 % CI: 0,02; 0,08). 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. Incidence závažných infekcí v období 1 roku následného sledování (95 % CI) byla na pacientorok u pacientů léčených golimumabem 0,05 příhody (0,04; 0,06) a 0,06 příhody (0,04; 0,09) u pacientů kontrolních (viz bod 4.4). V kontrolovaných a nekontrolovaných částech klinických hodnocení II. fáze u pacientů s RA a III. fáze u pacientů s RA, PsA a AS, kde byla průměrná doba sledování 1,6 roku, byl pozorován větší výskyt tuberkulózy v léčebné skupině pacientů léčených golimumabem 100 mg v porovnání se skupinou léčenou golimumabem 50 mg.

Malignity

Lymfom

Incidence lymfomu u pacientů s RA, PsA a AS léčených přípravkem Simponi byla v průběhu kontrolovaných částí klinických hodnocení fáze IIb a III a v období 1 roku následného sledování vyšší, než se očekává v běžné populaci. Lymfom byl diagnostikován u 2 subjektů (oba ze skupiny léčené 100 mg golimumabu), s incidencí příhod na 100 subjektoroků následného sledování 0,10 pro golimumab (95 % CI 0,01; 0,37) a 0,00 (95 % CI 0,00; 0,90) pro placebo.

V kontrolovaných a nekontrolovaných částech těchto klinických hodnocení při střední době sledování 2,5 let byl pozorován větší výskyt lymfomu v léčebné skupině pacientů léčených golimumabem 100 mg v porovnání se skupinou léčenou golimumabem 50 mg. Většina lymfomů se vyskytla v klinickém hodnocení GO-AFTER, do kterého byli zařazeni pacienti již v minulosti léčení anti-TNF látkami a měli delší trvání choroby a jejich onemocnění bylo více refrakterní. Viz bod 4.4.

Malignity jiné než lymfom

V průběhu kontrolovaných částí klinických hodnocení přípravku Simponi u RA, PsA a AS fáze IIb a fáze III a v období 1 roku následného sledování byla incidence nelymfomových malignit (s výjimkou nemelanomové rakoviny kůže) ve skupinách s přípravkem Simponi a skupinách kontrolních obdobná.

V období 1 roku následného sledování u klinických hodnocení s revmatologickými indikacemi fáze IIb a fáze III byla nemelanomová rakovina kůže diagnostikována u 19 subjektů (5 ze skupin s placebem, 6 ze skupin s golimumabem 50 mg a 8 ze skupin léčených golimumabem 100 mg), s incidencí příhod na 100 subjektoroků následného sledování 0,72 pro golimumab (95 % CI 0,39; 1,20) a 1,51 (95 % CI 0,49; 3,52) pro placebo.

V období 1 roku následného sledování u klinických hodnocení s revmatologickými indikacemi fáze IIb a fáze III byly malignity s výjimkou nemelanomové rakoviny kůže diagnostikovány u 12 subjektů (2 ze skupin s placebem, 6 ze skupin s golimumabem 50 mg a 4 ze skupin léčených golimumabem 100 mg), s incidencí příhod na 100 subjektoroků následného sledování 0,51 pro golimumab (95 % CI 0,24; 0,94) a 0,60 (95 % CI 0,07; 2,17) pro placebo. Viz bod 4.4.

Případy hlášené v klinických hodnoceních u astmatu

V jednom explorativním klinickém hodnocení se pacientům se těžkým perzistujícím astmatem v týdnu 0 podávala subkutánně nasycovací dávka golimumabu (150 % přiřazené léčebné dávky), následovaná golimumabem v dávkách 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 všech malignit na 100 subjektoroků ve skupině s golimumabem 3,19 (95 % CI 1,38; 6,28). V tomto klinickém hodnocení byla incidence lymfomu na 100 subjektoroků následného sledování u subjektů léčených golimumabem 0,40 (95 % CI 0,01; 2,20), u nemelanomové rakoviny kůže to bylo 0,79 (95 % CI 0,10; 2,86) a u jiných malignit 1,99 (95 % CI 0,64; 4,63). U subjektů s placebem byla incidence těchto malignit na 100 subjektoroků následného sledování 0,00 (95 % CI 0,00; 2,94). Význam tohoto nálezu není znám.

Neurologické příhody

V kontrolovaných i nekontrolovaných částech klinických hodnocení fáze II u RA a klinických hodnocení fáze III u RA, PsA a AS s průměrnou dobou trvání následného sledování 2,6 roku byl ve skupině léčené 100 mg golimumabu pozorován vyšší výskyt demyelinizace oproti skupině s 50 mg golimumabu. Viz bod 4.4.

Zvýšení jaterních enzymů

V kontrolovaných klinických hodnoceních fáze III se až do 16. týdne 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 klinickém hodnocení s AS docházelo k mírnému zvýšení ALT u více pacientů léčených golimumabem (25,6 %) než u kontrolní skupiny pacientů (3,9 %). V období 1 roku následného sledování byla incidence mírných zvýšení ALT v klinických hodnoceních s RA a PsA obdobná u pacientů léčených golimumabem a kontrolní skupiny pacientů. V populaci s AS byla incidence mírných zvýšení ALT vyšší u pacientů léčených golimumabem než u kontrolní skupiny pacientů.

V klinických hodnoceních s RA a AS byla až do 16. týdne zvýšení ALT ≥ 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 období 1 roku následného sledování byla incidence zvýšení ALT ≥ 5 x HHN v klinických hodnoceních s RA, PsA a AS fáze III 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 přerušení či úpravě souběžné léčby.

V rámci programu fáze II a fáze III u RA, PsA a AS se u jednoho pacienta s preexistujícími abnormalitami jaterních testů a nevhodnou medikací či nevhodnou kombinací léčiv, který byl léčen golimumabem, rozvinula neinfekční fatální hepatitida se žloutenkou. Role golimumabu jako kofaktoru nebo zhoršujícího faktoru nemůže být vyloučena.

Reakce v místě vpichu injekce

V kontrolovaných klinických hodnoceních fáze III u RA, PsA a AS až do 16. týdne došlo u 5,8 % pacientů léčených golimumabem k reakcím v místě vpichu injekce, oproti 2,2 % 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 kontrolovaných klinických hodnoceních fáze IIb a III u RA, PsA, AS a těžkého perzistujícího astmatu se u žádného pacienta léčeného golimumabem neobjevily anafylaktické reakce.

Autoimunitní protilátky

V klinických hodnoceních fáze III u RA, PsA a AS se v období 1 roku následného sledování nově objevila pozitivita ANA (v titrech 1:160 nebo více) u 4,0 % pacientů léčených golimumabem a u 2,6 % kontrolní skupiny pacientů. Frekvence anti-dsDNA protilátek v období 1 roku následného sledování nebyla u pacientů, kteří byli na počátku anti-dsDNA negativní, známa.

4.9 Předávkování

V jednom klinickém hodnocení byly bez toxicity limitující dávku 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: Inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α), ATC kód: L04AB06

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

Bylo prokázáno, že vazba lidského TNF golimumabem, neutralizuje TNF- α -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 granulocytůmakrofágů (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- α 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

Revmatoidní artritida

Účinnost přípravku Simponi byla prokázána ve třech multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických hodnoceních u více než 1500 pacientů ve věku ≥ 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. 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 inhibitory 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. Pacienti mohli během klinického hodnocení pokračovat v souběžné léčbě DMARD s MTX, sulfasalazinem (SSZ), a/nebo hydroxychlorochinem (HCQ). Za důvod přerušení 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 nebo přípravkem Simponi 100 mg + placebem. V 52. týdnu vstoupili pacienti do otevřené dlouhodobé prodlužovací fáze, ve které pacienti léčeni placebem + MTX, kteří měli alespoň 1 bolestivý nebo oteklý kloub, byli převedeni na 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 koprimární cílové 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 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 pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v parametrech účinnosti.

Známky a příznaky

Klíčové výsledky ACR pro dávku 50 mg přípravku Simponi ve 14., 24. a 52. týdnu klinického hodnocení GO-FORWARD, GO-AFTER a GO-BEFORE jsou zobrazeny v tabulce 2 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. týdnu 48 pacientů stále na této léčbě. Z nich pak 40 pacientů mělo ve 104. týdnu odpověď ACR 20, 33 pacientů ACR 50 a 24 pacientů ACR 70.

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

Tabulka 2

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 ^a	133	89	150	147	160	159
Respondéři, % pacientů						
ACR 20						
14. týden	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
24. týden	28 %	60 %*	16 %	31 % p=0,002	49 %	62 %
52. týden	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ACR 50						
14. týden	10 %	35 %*	7 %	15 % p=0,021	NA	NA
24. týden	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
52. týden	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ACR 70						
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 %

a 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 kterým byli na začátku studie randomizováni, bylo DAS28 odpovědi zachováno až do 104. týdne.

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 odpovědi ACR 20, 66 pacientů odpovědi ACR 50 a 53 pacientů mělo odpovědi ACR 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 štěrbiny na ruku/zápěstí a nohách. Hlavní výsledky v 52. týdnu u pacientů léčených přípravkem Simponi 50 mg jsou uvedeny v tabulce 3.

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.

Tabulka 3

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

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

a 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. 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 oproti výchozímu stavu. Mezi pacienty, kteří zůstali na léčbě přípravkem Simponi, ke které byli na začátku studie randomizováni, bylo zlepšení v dotazníku HAQ zachováno až do 104. týdne.

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. V klinických hodnoceních GO-FORWARD a GO-AFTER bylo pozorováno statisticky signifikantní zlepšení únavy měřené pomocí funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění-škály únavy (functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale, FACIT-F).

Psoriatická artritida

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 (≥ 3 oteklé klouby a ≥ 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. Zařazení 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. 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 užívající 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 (≤ 25 mg/týden). Koprimaryními 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 pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v parametrech účinnosti mezi dávkovacími režimy s přípravkem Simponi 50 mg a 100 mg.

Známky a příznaky

Klíčové výsledky pro dávku 50 mg ve 14. a 24. týdnu jsou zobrazeny v tabulce 4 a popsány níže.

Tabulka 4
Klíčové výsledky účinnosti z klinického hodnocení GO-REVEAL

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

* $p < 0,05$ pro všechna porovnávání

a N vyjadřuje randomizované pacienty, skutečný počet pacientů hodnotitelných pro každý cílový parametr se může v časových bodech lišit

b *Plocha kůže postižené psoriázou a index závažnosti*

c Založeno na podskupině pacientů se vstupní plochou postižené kůže - BSA (plocha tělesného povrchu- body surface area) $\geq 3\%$, 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.

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 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 až do 104. týdne.

Radiografická 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 progresy poškození periferních kloubů (průměrné skóre + standardní odchylka bylo v placebové skupině $0,27 + 1,3$, ve srovnání s $-0,16 + 1,3$ 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%.

Ankylozující spondylitida

Bezpečnost a účinnost přípravku Simponi se posuzovaly v multicentrickém, randomizovaném, dvojitě zaslepeném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení (GO-RAISE) u 356 dospělých pacientů s aktivní ankylozující spondylitidou (definovanou indexem aktivity ankylozující spondylitidy (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) ≥ 4 a VAS (vizuální analogová škála) u celkové bolesti zad ≥ 4 na škále 0 až 10 cm). Pacienti zařazení do tohoto klinického hodnocení měli aktivní onemocnění navzdory probíhající nebo dřívější léčbě pomocí NSAID či DMARD a dříve nebyli blokátorem TNF léčení. Simponi nebo placebo se podávaly subkutánně každé 4 týdny. Pacienti byli náhodně přiřazováni do skupiny s placebem, přípravkem Simponi 50 mg a k přípravkem Simponi 100 mg a mohli pokračovat v souběžné terapii DMARD (MTX, SSZ a/nebo HCQ). Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů

dosahujících ve 14. týdnu odpovědi ASAS 20 (skóre Skupiny pro hodnocení ankylozující spondylitidy Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group). Údaje o účinnosti kontrolované placebem se shromažďovaly a analyzovaly až do 24. týdne.

Klíčové výsledky pro dávku 50 mg jsou zobrazeny v tabulce 5 a popsány níže. Obecně vzato, nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v parametrech účinnosti mezi dávkováním přípravku Simponi po 50 mg a dávkováním po 100 mg.

Tabulka 5
Klíčové výsledky účinnosti z klinického hodnocení GO-RAISE.

	Placebo	Simponi 50 mg*
N ^a	78	138
Respondéři, % pacientů		
ASAS 20		
14. týden	22 %	59 %
24. týden	23 %	56 %
ASAS 40		
14. týden	15 %	45 %
24. týden	15 %	44 %
ASAS 5/6		
14. týden	8 %	50 %
24. týden	13 %	49 %

* $p < 0,001$ pro všechna porovnávání

a N vyjadřuje randomizované pacienty, skutečný počet pacientů hodnotitelných pro každý cílový parametr se může v časových bodech lišit.

Ve 14. a 24. týdnu byly také zaznamenány statisticky signifikantní odpovědi v BASDAI 50, 70 a 90 ($p \leq 0,017$). Zlepšení v klíčových parametrech aktivity onemocnění byla pozorována při prvním hodnocení (4. týden) po první aplikaci přípravku Simponi a přetrvávala až do 24. týdne. Konzistentní účinnost byla u pacientů při hodnocení ASAS 20 odpovědi ve 14. týdnu patrná bez ohledu na používání DMARDs (MTX, sulfasalazin u/nebo hydroxychlorochinu), na stav antigenu HLA-B27 nebo na vstupní hladiny CRP.

Léčba přípravkem Simponi vedla k signifikantnímu zlepšení fyzických funkcí, jak bylo hodnoceno změnami oproti výchozí hodnotě v BASFI ve 14. a 24. týdnu. Kvalita života související se zdravím, měřená pomocí skóre fyzické složky dotazníku SF-36, se také ve 14. a 24. týdnu významně zlepšila.

Imunogenicitá:

V klinických hodnoceních fáze III s RA, PsA a AS byly až do 52. týdne detekovány protilátky proti golimumabu u 5 % pacientů léčených golimumabem (105/2 115) 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 % [41/1 262] versus 8 % [64/853]).

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

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky upustila od povinnosti provést klinická hodnocení s přípravkem Simponi ve všech podskupinách pediatrické populace s ankylozující spondylitidou a revmatoidní artritidou (informace o použití u dětí – viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky odložila povinnost předložit výsledky klinických hodnocení s přípravkem Simponi u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s juvenilní idiopatickou artritidou a psoriatickou artritidou (informace o použití u dětí – viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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 $\mu\text{g/ml}$.

Golimumab se u pacientů s RA po podání jednorázové intravenózní dávky v rozmezí 0,1 až 10,0 mg/kg vyznačoval farmakokinetikou přibližně úměrnou dávce. Systémová clearance golimumabu byla stanovena 6,9 \pm 2,0 ml/den/kg a střední distribuční objem 115 \pm 19 ml/kg. Hodnota terminálního poločasu byla stanovena zhruba 12 \pm 3 dní u zdravých subjektů a obdobné hodnoty byly pozorovány u pacientů s RA, PsA nebo AS.

Po jednorázové subkutánní injekci 100 mg se golimumab podobně vstřebával z horní části paže, břicha i stehna, se střední absolutní biologickou dostupností 51 %. Protože se golimumab vyznačoval po subkutánní aplikaci farmakokinetikou přibližně úměrnou dávce, očekává se podobná absolutní biologická dostupnost dávky 50 mg golimumabu.

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 $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$.

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.

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

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

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 mutagenicity, 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 $\text{TNF}\alpha$, 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 opic cynomolgus, kterým byl podáván golimumab, nebyly žádné indikace mateřské toxicity, embryotoxicity nebo teratogenního potenciálu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sorbitol (E420)
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Polysorbát 80
Voda na 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

1 rok

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Chraňte před mrazem.
Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte ve vnějším obalu (papírová skládáčka), aby byla chráněna před světlem.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Roztok 0,5 ml v předplněné injekční stříkačce (1,0 ml, sklo typu 1), s fixně připevněnou jehlou (nerezová ocel) a krytkou jehly (kaučuk obsahující latex) v předplněné injekční stříkačce. Simponi je dostupný v baleních obsahujících 1 předplněnou injekční stříkačku a v baleních s více kusy obsahujících 3 (3 balení po 1) předplněné injekční stříkačky. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Simponi se nemá podávat, pokud je barva roztoku změněná, roztok je zakalený nebo pokud obsahuje viditelné cizí částice.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Simponi se dodává v předplněné injekční stříkačce na jedno použití. Každé balení přípravku Simponi je opatřeno návodem k použití, který podrobně popisuje používání injekční stříkačky. Po vyjmutí předplněné injekční stříkačky z chladničky se musí před podáním přípravku Simponi počkat 30 minut, až dosáhne pokojové teploty. S injekční stříkačkou 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.

Srozumitelné pokyny k přípravě a podávání přípravku Simponi v předplněné injekční stříkačce jsou obsaženy v příbalové informaci.

Všechn nepoužitý 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 (A)

EU/1/09/546/003 1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/09/546/004 3 předplněné injekční stříkačky

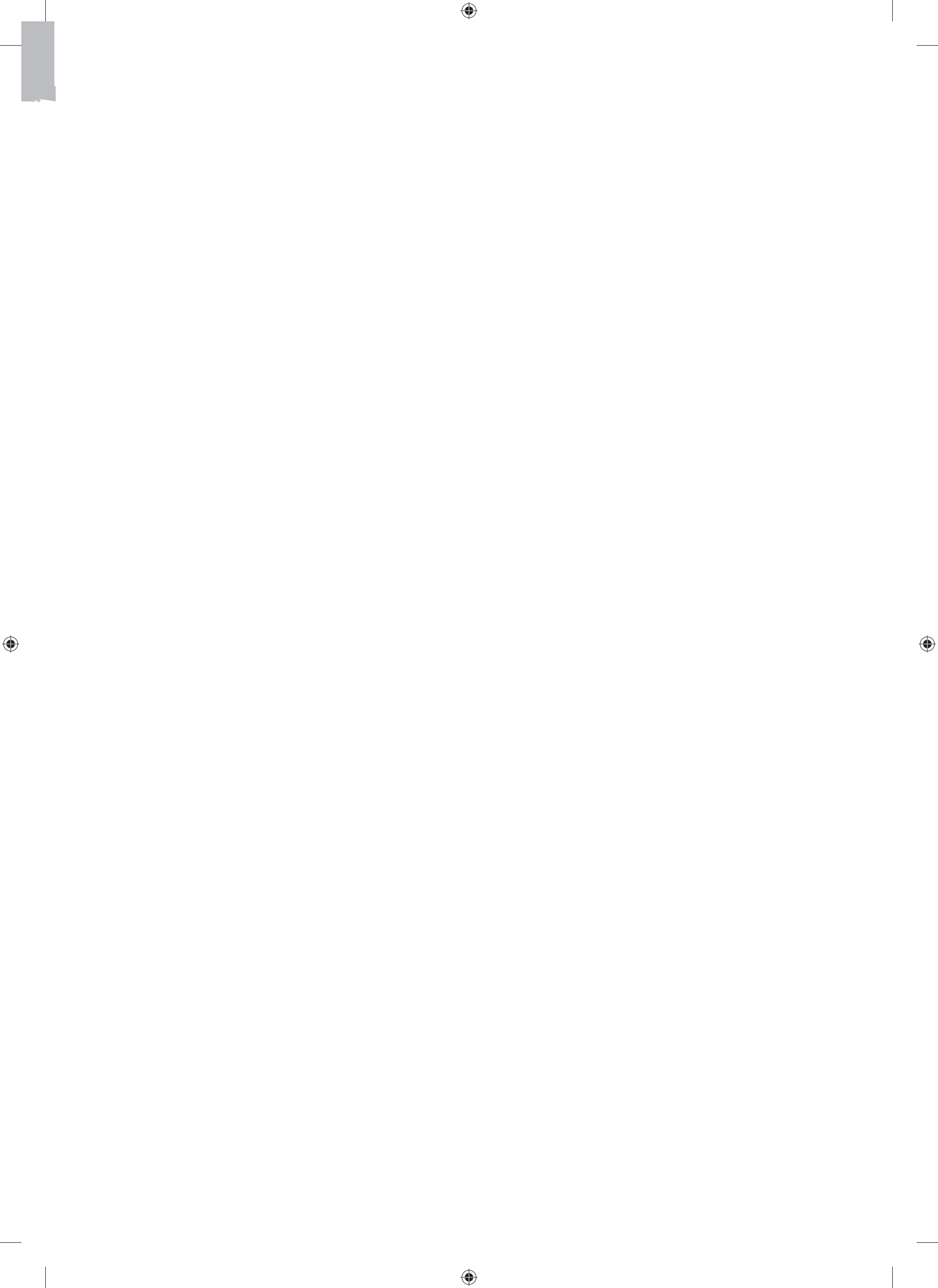
9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

01/10/2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

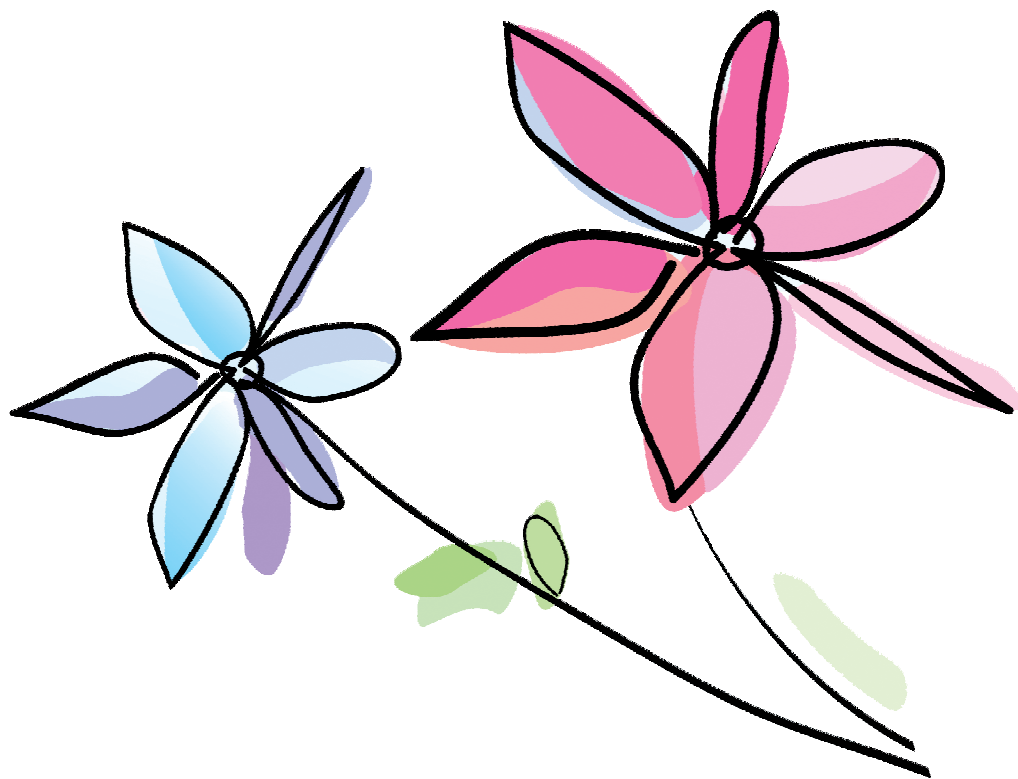
27. 5. 2011

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



jednou měsíčně


Simponi[®]
golimumabum



Způsob výdeje: Vázán na lékařský předpis. Způsob úhrady: Plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.
Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Evropská 2588/33a, 160 00 Praha 6, Česká republika



07-13-SIM-2011-CZ-2731-BT