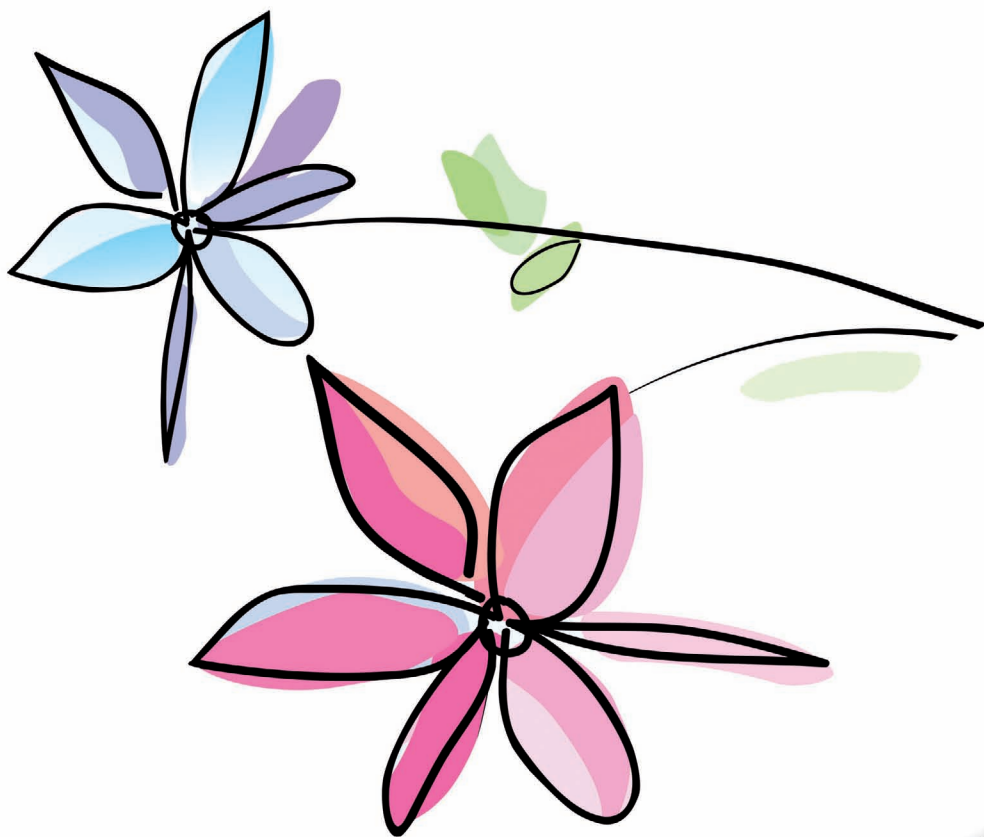


jednou měsíčně

  
**Simponi**<sup>®</sup>  
golimumabum

# Souhrn údajů o přípravku





# SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU SIMPONI®

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Simponi 50 mg injekční roztok v předplněném peru.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero 0,5 ml obsahuje golimumabum\* 50 mg.

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

Pomocná látka:

Jedno předplněné pero obsahuje 20,5 mg sorbitolu v 50 mg dávce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněném peru (injekce), SmartJect  
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 pacientů, pokud odpověď na léčbu chorobu modifikujícími antirevmatiky (DMARD) včetně MTX nebyla dostatečná. U přípravku Simponi bylo rovněž prokázáno, že v této populaci pacientů zlepšuje fyzické funkce.

#### **Psoriatická artritida (PsA)**

Simponi, samotný nebo v kombinaci s MTX, je indikován k léčbě aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, pokud odpověď na předchozí léčbu chorobu modifikujícími antirevmatiky (DMARD) nebyla dostatečná. U přípravku Simponi bylo rovněž prokázáno, že v této populaci pacientů zlepšuje fyzické funkce.

#### **Ankylozující spondylitida (AS)**

Simponi je indikován k léčbě těžké aktivní ankylozující spondylitidy u dospělých pacientů, 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). Simponi by se měl aplikovat subkutánně. Po náležitém vyškolení v technice subkutánní injekce si mohou pacienti přípravek Simponi aplikovat sami, pokud to jejich lékař uzná za vhodné s tím, že pacienti budou pod pravidelným (dle potřeby) lékařským dohledem. Pacienti by měli být poučeni, že si mají aplikovat celý obsah přípravku Simponi podle detailních pokynů pro podávání, obsažených v příbalové informaci. Pokyny k podávání viz bod 6.6.

#### **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. 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.

#### **Starší pacienti (≥ 65 let)**

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávky.

#### **Pediatrickí pacienti (< 18 let)**

Podávání Simponi dětem a dospívajícím mladším 18 let se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

#### **Nedostatečnost ledvin a jater**

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

#### **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 by měli 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 2 týdny, pacient by si měl aplikovat svou vynechanou
- pokud se aplikace opozdí o více než 2 týdny, pacient by si měl aplikovat svou vynechanou dávku a měl by se nastavit nový rozvrh dávkování jednou za měsíc, počínaje datem této injekce.

#### **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 započetím, 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 expozicím potenciálním rizikovým faktorům infekce.

Pacienti užívající blokátory TNF jsou náchylnější k závažným infekcím.

U pacientů užívajících přípravky 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, kokcidioidomykóza nebo blastomykóza.

##### **Tuberkulóza**

U pacientů užívajících přípravky 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 léčbu. U všech pacientů by se měla provést příslušná skriningová 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).

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 s rizikem infekce HBV by měli být před zahájením léčby přípravkem Simponi vyšetřeni, zda u nich dříve infekce HBV neproběhla. Nosiči HBV, u kterých je léčba přípravkem Simponi nezbytná, by měli být po celou dobu léčby a po několika měsících 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. Při současných znalostech nelze vyloučit možné riziko vzniku lymfomů, leukemie nebo jiných malignit u pacientů léčených inhibitory TNF. Obezpečně 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 jakéhokoliv inhibitorů TNF u pacientů s CHOPN, stejně tak jako u pacientů se zvýšeným rizikem malignity v důsledku těžkého kuřáctví.

#### **Městnavé srdeční selhání (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 ve vzácných případech s novým vznikem nebo exacerbací klinických příznaků a/nebo radiografickými nálezy demyelinizačních onemocnění centrálního nervového systému, včetně sklerózy multiplex. U pacientů s preexistujícími nebo nedávno vzniklými demyelinizačními onemocněními je nutné před zahájením podávání přípravku Simponi pečlivě zvážit přínosy a rizika léčby blokátorem TNF.

#### **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 $\alpha$  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 erythematoses 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). Přerušení 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 bod 4.5). Nejsou k dispozici žádné údaje o reakci na očkování, riziku infekce nebo přenosu infekce při podávání živých vakcín pacientům užívajícím přípravek Simponi.

### **Alergické reakce**

Při subkutánním podávání přípravku Simponi nebyly v průběhu klinických hodnocení hlášeny závažné alergické nežádoucí reakce. Nezávažné alergické reakce spojené s přípravkem Simponi se vyskytly v klinických hodnoceních a zahrnovaly kopřivku, bronchospasmus a hypersenzitivitu. 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 injekční stříkačce předplněného pera 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.

#### **Nedostatečnost 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).

#### **Methotrexát**

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

## **4.6 Těhotenství a kojení**

#### **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 odpovědi u novorozence dítěte. 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.

Ženy, které by mohly otěhotnět, musí užívat vhodnou antikoncepci, aby předešly otěhotnění, a pokračovat v jejím užívání po minimálně 6 měsících po poslední léčbě golimumabem.

#### **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.

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

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. 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**

K dispozici jsou údaje o bezpečnosti z klinických hodnocení fáze IIb a fáze III od 2 578 pacientů léčených golimumabem, mezi kterými je 1 600 pacientů s RA, 394 pacientů s PsA, 353 pacientů s AS, 231 se závažným perzistujícím astmatem a 751 pacientů dostávajících placebo nebo aktivní komparátor.

Nežádoucí účinky (ADRs) pozorované v klinických hodnoceních s golimumabem jsou shrnuty v tabulce 1. V rámci stanovených tříd orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny pod příslušnou skupinou četností a pomocí následující konvence: Velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Přehled nežádoucích účinků v klinických hodnoceních:**

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
	Není známo:	Leukémie*
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
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, bolest hlavy
	Méně časté:	Demyelinizační onemocnění, 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
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

## 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).

## 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. 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 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 placeboem 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.

### 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  $\geq 5$  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 období 1 roku následného sledování byla incidence zvýšení ALT  $\geq 5$  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 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: 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 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- $\alpha$  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**

##### **Revmatoidní artritida**

Účinnost přípravku Simponi byla prokázána ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických hodnoceních u 889 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. Simponi nebo placebo se podávaly subkutánně každé 4 týdny. Údaje o účinnosti kontrolované placebem se shromažďovaly a analyzovaly až do 24. týdne.

Klinické hodnocení GO-FORWARD hodnotilo 444 pacientů, kteří trpěli aktivní RA navzdory stabilní dávce MTX alespoň 15 mg/týden a nebyli dříve léčeni inhibitorem TNF. Pacienti byli randomizováni do skupin placebo + MTX, přípravek Simponi 50 mg + MTX, přípravek Simponi 100 mg + MTX nebo přípravek Simponi 100 mg + placebo.

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 přerušeni předchozí anti-TNF léčby byla uváděna nedostatečná účinnost (58 %), nesnášenlivost (13 %), a/nebo jiné důvody než bezpečnost či účinnost (29 %, většinou finanční důvody).

(Ko)primárním cílovým parametrem klinických hodnocení GO-FORWARD a GO-AFTER bylo procento pacientů dosahujících ve 14. týdnu odpovědi ACR 20. Dalším koprímárním cílovým parametrem v klinickém hodnocení GO-FORWARD bylo zlepšení v dotazníku na hodnocení zdraví (Health Assessment Questionnaire, HAQ) ve 24. 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 jsou zobrazeny v tabulce 2 a popsány níže. Odpovědi byly zaznamenány při prvním hodnocení (4. týden) po iniciálním podání přípravku Simponi a přetrvávaly až do 24. týdne.

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 přerušeni podávání jedné nebo více předchozích anti-TNF terapií.

**Tabulka 2**

**Klíčové výsledky účinnosti z klinických hodnocení GO-FORWARD a GO-AFTER.**

	GO-FORWARD Aktivní RA navzdory MTX		GO-AFTER Aktivní RA, dříve léčená jednou nebo více látkami blokujícími TNF	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg
N <sup>a</sup>	133	89	150	147
<b>Respondéři, % pacientů</b>				
<b>ACR 20</b>				
14. týden	33 %	55 %*	18 %	35 %*
24. týden	28 %	60 %*	16 %	31 % p=0,002
<b>ACR 50</b>				
14. týden	10 %	35 %*	7 %	15 % p=0,021
24. týden	14 %	37 %*	4 %	16 %*
<b>ACR 70</b>				
14. týden	4 %	14 % p=0,008	2 %	10 % p=0,005
24. týden	5 %	20 %*	2 %	9 % p=0,009

a N vyjadřuje randomizované pacienty, skutečný počet pacientů hodnotitelných pro každý z cílových parametrů se může v časových bodech lišit.

\* p ≤ 0,001

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).

### 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.

V klinickém hodnocení GO-FORWARD bylo u pacientů léčených přípravkem Simponi prokázáno oproti placebo klinicky významné a statisticky signifikantní zlepšení v kvalitě života související se zdravím, měřené pomocí skóre fyzikální složky dotazníku SF-36. 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.

Přibližně čtyřicet osm procent pacientů pokračovalo ve stabilní dávce methotrexátu (≤ 25 mg/týden). Primárním cílovým parametrem bylo procento pacientů dosahujících ve 14. týdnu odpovědi ACR 20. Placebem kontrolované údaje o účinnosti se shromažďovaly a analyzovaly až do 24. týdne.

Klíčové výsledky pro dávku 50 mg jsou zobrazeny v tabulce 3 a popsány níže. Obecně vzato, nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v parametrech účinnosti mezi dávkovacími režimy s přípravkem Simponi 50 mg a 100 mg.

**Tabulka 3**  
**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, výpočty hodnoty  $p$  vycházejí z porovnávání mediánů kontinuálních proměnných

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.

Ve 14. a 24. týdnu byly také pozorovány statisticky významné odpovědi v DAS28 ( $p < 0,05$ ). Zlepšení v klíčových parametrech aktivity onemocnění byla pozorována při prvním hodnocení (4. týden) po první aplikaci přípravku Simponi a přetrvávala až do 24. týdne. 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.

U pacientů léčených přípravkem Simponi bylo 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.

#### **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)  $\geq 4$  a VAS (vizuální analogová škála) u celkové bolesti zad  $\geq 4$  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 4 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 4**  
**Klíčové výsledky účinnosti z klinického hodnocení GO-RAISE.**

	Placebo	Simponi 50 mg*
N <sup>a</sup>	78	138
<b>Respondéři, % pacientů</b>		
<b>ASAS 20</b>		
14. týden	22 %	59 %
24. týden	23 %	56 %

<b>ASAS 40</b>		
14. týden	15 %	45 %
24. týden	15 %	44 %
<b>ASAS 5/6</b>		
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 významné 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 a/nebo hydroxychlorochinu), na stav antigenu HLA-B27 nebo na vstupní hladiny CRP.

Léčba přípravkem Simponi vedla k významnému zlepšení fyzických funkcí, jak bylo zhodnoceno 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 24. týdne detekovány protilátky proti golimumabu u 4,3 % pacientů léčených golimumabem (57/1 322), přičemž skoro všechny *in vitro* neutralizovaly. 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 2 % [14/719] versus 7 % [43/603]).

Dle údajů sloučených z klinických hodnocení s PsA a 2 hodnocení s RA a shromažďovaných až do 52. týdne, byly protilátky proti golimumabu detekovány u 5,2 % (67/1 294) pacientů léčených golimumabem. U pacientů, kterým se současně nepodával MTX, byla incidence 8,9 % (37/417), oproti 3,4 % (30/877) při současném podávání golimumabu s MTX.

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.

## **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  $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/den kg}$  a střední distribuční objem  $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$ . Hodnota terminálního poločasů 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. Populační farmakokinetická analýza u pacientů s RA také naznačila, že souběžné podávání MTX může snižovat zdánlivou clearance golimumabu o 17,1 %. Nic však nenasvědčovalo tomu, že by zdánlivou clearance golimumabu ovlivňovalo souběžné užívání NSAIDs, perorálních kortikosteroidů nebo sulfasalazinu.

Populační farmakokinetické analýzy prokázaly, že s přibývajícím hmotností se zvyšuje zdánlivá 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 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 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 INFORMACE

### 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 °C – 8 °C).  
Chraňte před mrazem.  
Předplněné pero uchovávejte ve vnějším obalu (papírová skládáčka), aby bylo chráněno 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 předplněném peru. Simponi je dostupný v baleních obsahujících 1 předplněné pero a v baleních s více kusy obsahujících 3 (3 balení po 1) předplněná pera.

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 předplněném peru na jedno použití nazývaném SmartJect. 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. S 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.

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

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Centocor B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Nizozemsko

## 8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLA

EU/1/09/546/001 1 předplněné pero  
EU/1/09/546/002 3 předplněná pera

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

01/10/2009

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

23/03/2010

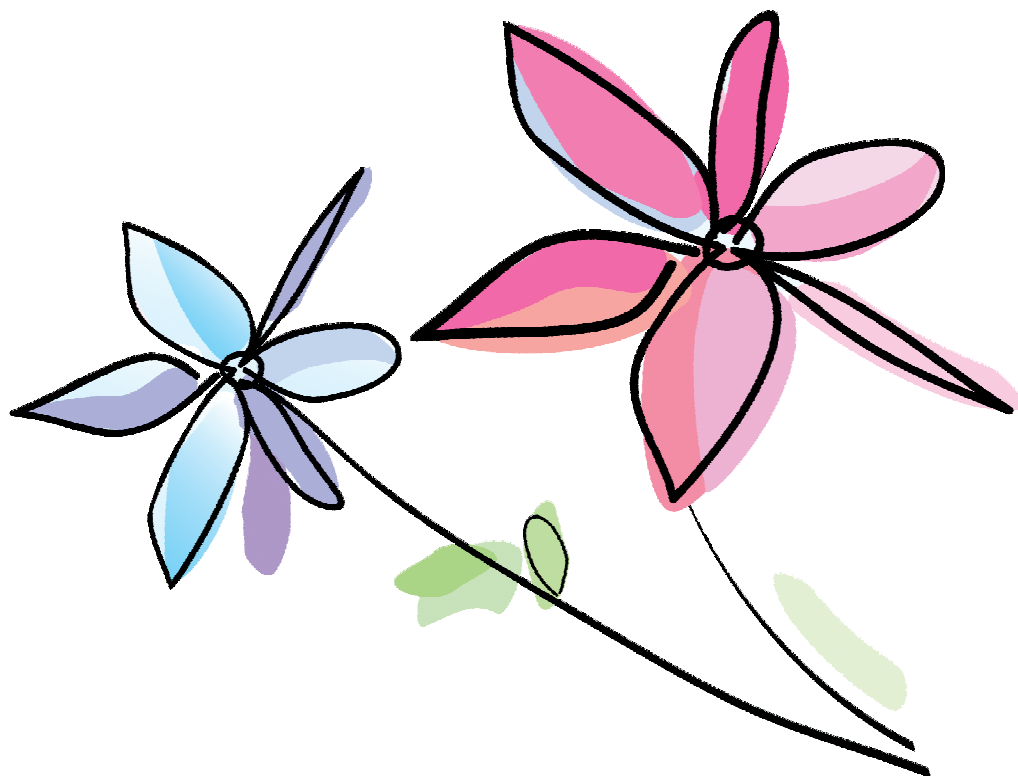
Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu>.





jednou měsíčně

  
**Simponi**<sup>®</sup>  
golimumabum



Způsob výdeje: Vázán na lékařský předpis. Způsob úhrady: O způsobu úhrady přípravku nebylo zatím rozhodnuto.  
Dříve než přípravek předepíšete, seznáňte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.

Schering-Plough s.r.o., součást Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, U.S.A

Schering-Plough s.r.o., Ke Štvanici 656/3, 186 00 Praha 8, Česká republika,  
tel: +420 221 771 250, fax: +420 224 214 901



SIM-2010-CZ-2018-BT