

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Simponi 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én 0,5 ml ferdigfylt penn inneholder 50 mg golimumab*.

*Humant IgG1 κ monoklonalt antistoff produsert av murine hybridomaceller ved hjelp av rekombinant DNA teknologi.

Hjelpestoffer:

Hver ferdigfylte penn inneholder 20,5 mg sorbitol per 50 mg dose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn (injeksjon), SmartJect.

Oppløsningen er klar til svakt blakket, fargeløs til svakt gul.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt (RA)

Simponi i kombinasjon med metotreksat (MTX) er indisert for behandling av moderat til alvorlig, aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter når responsen på sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD), inkludert MTX, har vært utilstrekkelig.

Simponi har også vist å bedre den fysiske funksjon hos denne pasientpopulasjonen.

Psoriasisartritt (PsA)

Simponi, alene eller i kombinasjon med MTX, er indisert for behandling av aktiv og progredierende psoriasisartritt hos voksne pasienter når responsen på tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD) har vært utilstrekkelig. Simponi har også vist å bedre den fysiske funksjonen i denne pasientpopulasjonen.

Ankyloserende spondylitt (AS)

Simponi er indisert for behandling av alvorlig, aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne pasienter som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Simponibehandling skal igangsettes og følges opp av kvalifiserte leger med erfaring i diagnostisering og behandling av revmatoid artritt, psoriasisartritt eller ankyloserende spondylitt. Pasienter som behandles med Simponi skal få utlevert det spesielle pasientvarselskortet.

Simponi skal injiseres subkutant. Etter tilstrekkelig trening i subkutan injeksjonsteknikk kan pasienter injisere Simponi selv dersom legen vurderer dette som hensiktsmessig, om nødvendig med medisinsk

oppfølging. Pasienter skal instrueres i å injisere hele mengden med Simponi i henhold til de utfyllende instruksjonene i pakningsvedlegget. For håndteringsinstruksjoner, se pkt. 6.6.

Revmatoid artritt

Simponi 50 mg gis en gang i måneden, på samme dato hver måned.
Simponi bør gis i kombinasjon med MTX.

Psoriasisartritt

Simponi 50 mg gis en gang i måneden, på samme dato hver måned.

Ankyloserende spondylitt:

Simponi 50 mg gis en gang i måneden, på samme dato hver måned.

Tilgjengelige data tyder på at klinisk respons vanligvis oppnås innen 12 til 14 ukers behandling (etter 3-4 doser). Fortsatt behandling bør revurderes hos pasienter som ikke viser tegn til terapeutisk effekt innen denne tidsperioden.

Hos pasienter som veier mer enn 100 kg og som ikke oppnår tilstrekkelig klinisk respons etter 3 eller 4 doser, bør det nøye vurderes å øke dosen av golimumab til 100 mg én gang i måneden. Fortsatt behandling bør revurderes hos pasienter som ikke viser tegn til terapeutisk effekt etter å ha fått ytterligere 3 til 4 doser på 100 mg.

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre.

Barn (< 18 år)

Simponi er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Nyre- og leversykdom

Simponi er ikke undersøkt i disse pasientpopulasjonene. Det kan ikke gis noen doseanbefaling.

Uteblitt dose

Dersom en pasient glemmer å injisere Simponi på den planlagte datoen, skal den glemte dosen injiseres så raskt pasienten husker det. Pasienten skal instrueres til ikke å injisere dobbel dose for å erstatte den glemte dosen.

Den neste dosen bør administreres etter følgende retningslinje:

- dersom dosen er mindre enn 2 uker på etterskudd bør pasienten injisere sin glemte dose og deretter holde seg til den opprinnelige månedsplanen.
- dersom dosen er mer enn 2 uker på etterskudd bør pasienten injisere sin glemte dose og deretter etablere en ny månedsplan for injisering fra denne datoen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene (se pkt. 6.1).

Aktiv tuberkulose (TB) eller andre alvorlige infeksjoner som sepsis og opportunistiske infeksjoner (se pkt. 4.4).

Moderat eller alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III/IV) (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Infeksjoner

Pasienter må overvåkes nøye for infeksjoner inklusive tuberkulose før, under og etter behandling med Simponi. Siden eliminasjonen av golimumab kan ta opp til 5 måneder, bør overvåkingen fortsette gjennom hele denne perioden. Videre behandling med Simponi skal ikke gis dersom en pasient utvikler en alvorlig infeksjon eller sepsis (se pkt. 4.3).

Simponi bør ikke gis til pasienter med en aktiv infeksjon av klinisk betydning. Det bør utvises forsiktighet med tanke på å gi Simponi til pasienter med kronisk infeksjon eller som har hatt tilbakevendende infeksjoner. Pasientene skal, når det er hensiktsmessig, rådes til å unngå å utsette seg for potensielle risikofaktorer for infeksjon.

Pasienter som får TNF-hemmere er mer mottagelige for alvorlige infeksjoner. Bakterielle (inklusive sepsis og pneumoni), mykobakterielle (inklusive TB), invasive soppinfeksjoner og andre opportunistiske infeksjoner, inkludert dødelige, er sett hos pasienter behandlet med Simponi. Noen av disse alvorlige infeksjonene har oppstått hos pasienter på samtidig immunsuppressiv behandling som i tillegg til den underliggende sykdommen kan predisponere for infeksjoner. Pasienter som utvikler en ny infeksjon under behandling med Simponi, skal overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisk utredning. Administrering av Simponi skal avsluttes dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis, og egnet antimikrobiell eller antifungal behandling skal iverksettes inntil infeksjonen er under kontroll. For pasienter som har vært bosatt i eller reist til områder hvor invasive soppinfeksjoner som histoplasmosse, koksidiomykose eller blastomykose er endemiske, skal nytte/risikoforholdet ved Simponibehandling overveies nøye før behandling med Simponi startes.

Tuberkulose

Det har vært rapportert aktiv tuberkulose hos pasienter behandlet med Simponi. Man bør være oppmerksom på at hovedandelen av disse rapportene var ekstrapulmonal tuberkulose, beskrevet som enten lokal eller disseminert sykdom.

Før oppstart av behandling med Simponi skal alle pasienter undersøkes for både aktiv og inaktiv ("latent") tuberkulose. Denne undersøkelsen skal inneholde en detaljert anamnese med tanke på tidligere forekomst av tuberkulose eller mulig tidligere kontakt med tuberkulose og tidligere og/eller pågående immunsuppressiv behandling. Passende screeningtester dvs. tuberkulin hud- eller blodtest og lungerøntgen skal utføres på alle pasienter (lokale retningslinjer kan anvendes). Det anbefales at gjennomføringen av disse testene noteres i pasientens varselskort. Forskrivere påminnes risikoen for falsk negativ tuberkulintest, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller immunsupprimerte.

Dersom aktiv tuberkulose diagnostiseres, kan ikke behandling med Simponi startes opp (se pkt. 4.3).

En lege med ekspertise i tuberkulosebehandling bør konsulteres dersom man mistenker latent tuberkulose. I alle situasjoner beskrevet under skal nytte/risikoforholdet ved Simponibehandling vurderes svært nøye.

Dersom inaktiv ("latent") tuberkulose diagnostiseres skal behandling mot latent tuberkulose startes i henhold til lokale retningslinjer før oppstart av Simponi.

Hos pasienter som har flere eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose og som har negativ test for latent tuberkulose, bør antituberkulosebehandling vurderes før oppstart av Simponi. Antituberkulosebehandling bør også vurderes før oppstart av Simponi hos pasienter som tidligere har hatt latent eller aktiv tuberkulose, og hvor adekvat behandling ikke kan bekreftes.

Alle pasienter skal informeres om å søke medisinsk hjelp dersom tegn/symptomer på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, tæring/vekttap, lav feber) oppstår under eller etter behandling med Simponi.

Reaktivering av hepatitt B

Reaktivering av hepatitt B har forekommet hos pasienter som var kroniske bærere av dette viruset (d.v.s. positive for hepatitt B overflateantigen) mens de fikk en TNF-hemmer, inklusive Simponi. Noen tilfeller har hatt dødelig utfall. Pasienter med risiko for hepatitt B-virus (HBV)-infeksjon skal undersøkes for tegn på tidligere HBV-infeksjon før oppstart av Simponibehandling. Bærere av HBV som har behov for Simponibehandling, skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandlingen og i flere måneder etter avsluttet behandling. Hos pasienter som er bærere av HBV finnes det ikke tilstrekkelige data på behandling med kombinasjon av antivirale legemidler og TNF-hemmer for å hindre HBV-reaktivering. Hos pasienter som utvikler HBV-reaktivering, skal Simponi seponeres og effektiv antiviral behandling med egnet støttebehandling igangsettes.

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

Den potensielle rollen til TNF-hemmende behandling i utvikling av maligniteter er ikke kjent. Med dagens kunnskap kan en risiko for utvikling av lymfomer eller andre maligniteter hos pasienter behandlet med TNF-hemmende legemidler ikke utelukkes. Forsiktighet må utvises ved vurdering av TNF-hemmende behandling til pasienter med tidligere malignitet eller ved vurdering av fortsatt behandling av pasienter som utvikler malignitet.

Lymfomer

I de kontrollerte delene av kliniske studier med alle TNF-hemmere, inklusive Simponi, er det observert flere tilfeller av lymfomer blant pasienter som fikk anti-TNF behandling sammenlignet med kontrollpasientene. I kliniske studier fase IIb og fase III med Simponi var insidensen av lymfomer blant Simponibehandlede pasienter høyere enn det man forventer i den generelle befolkningen. Pasienter med revmatoid artritt og andre kronisk inflammatoriske sykdommer, spesielt pasienter med høy sykdomsaktivitet og/eller vedvarende eksponering for immunsuppressiv behandling, kan ha høyere risiko (opp til flerdoblet) sammenlignet med den generelle befolkningen når det gjelder utvikling av lymfomer, selv i fravær av TNF-hemmende terapi.

Maligniteter, andre enn lymfomer

I de kontrollerte delene av fase IIb og fase III kliniske studiene med Simponi hos pasienter med RA, PsA og AS var insidensen av andre maligniteter enn lymfomer (eksklusive ikke-melanom hudkreft) sammenlignbar mellom Simponi- og kontrollgruppene.

I en eksplorativ klinisk studie som evaluerte bruken av Simponi hos pasienter med alvorlig, vedvarende astma, ble det rapportert flere maligniteter hos pasienter behandlet med Simponi enn hos kontrollpasientene (se pkt. 4.8). Betydningen av disse funnene er ikke kjent.

I en eksplorativ klinisk studie som evaluerte bruken av en annen TNF-hemmer, infliksimab, hos pasienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) ble flere maligniteter, for det meste i lunger eller hode og hals, rapportert hos pasienter behandlet med infliksimab enn hos kontrollpasientene. Alle pasientene hadde en historie med omfattende røyking. På grunnlag av dette bør forsiktighet utvises i behandlingen av KOLS-pasienter med enhver TNF-hemmer. Dette gjelder også hos pasienter med økt risiko for maligniteter på grunn av omfattende røyking.

Hjertesvikt

I en klinisk studie med en annen TNF-hemmer ble det observert forverring av hjertesvikt og økt dødelighet som skyldtes hjertesvikt. Simponi er ikke undersøkt hos pasienter med hjertesvikt. Simponi bør brukes med forsiktighet hos pasienter med mild hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Pasienter bør overvåkes nøye, og behandling med Simponi skal seponeres hos pasienter som utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (se pkt. 4.3).

Neurologiske tilstander

Bruk av TNF-hemmere, inkludert Simponi, har i sjeldne tilfeller vært forbundet med debut eller forverring av kliniske symptomer og/eller radiografiske tegn på demyeliniserende lidelser i

sentralnervesystemet, inklusive multippel sklerose. Hos pasienter med allerede eksisterende eller nylig debut av demyeliniserende lidelser, skal nytte og risiko ved TNF-hemmende behandling vurderes nøye før oppstart av Simponibehandling.

Kirurgi

Det foreligger begrenset sikkerhetserfaring fra kirurgi, inkludert artroplastikk, hos pasienter behandlet med Simponi. Den lange halveringstiden bør tas i betraktning dersom kirurgi er planlagt. En pasient som trenger kirurgi under behandling med Simponi, bør overvåkes nøye for infeksjoner, og passende tiltak bør iverksettes.

Immunsuppresjon

Det foreligger en mulighet for at TNF-hemmende legemidler, inkludert Simponi, påvirker vertsforsvaret mot infeksjoner og maligniteter siden TNF medierer inflammasjon og modulerer den cellulære immunresponsen.

Autoimmune prosesser

Det relative underskuddet av TNF_α forårsaket av anti-TNF behandling kan utløse en autoimmuniseringsprosess. Dersom en pasient utvikler symptomer som indikerer et lupuslignende syndrom etter behandling med Simponi og pasienten utvikler antistoffer mot dobbeltrådet DNA, må behandling med Simponi avsluttes (se pkt. 4.8).

Hematologiske reaksjoner

Etter markedsføring er det blitt rapportert pancytopeni, leukopeni, nøyтроpeni, aplastisk anemi og trombocytopeni hos pasienter behandlet med TNF-hemmere. Med Simponi er cytopenier, inkludert pancytopeni rapportert sjelden i kliniske studier. Alle pasienter bør anbefales å søke øyeblikkelig medisinsk hjelp dersom de utvikler tegn og symptomer på bloddyskrasier (f. eks. vedvarende feber, blåmerker, blødning, blekhet). Hos pasienter med bekreftede signifikante hematologiske unormaliteter skal seponering av Simponi vurderes.

Samtidig bruk av TNF-hemmere og anakinra

Alvorlige infeksjoner er sett i kliniske studier med samtidig bruk av anakinra og en annen TNF-hemmer, etanercept, uten noen ytterligere klinisk nytte. På grunn av karakteren til disse bivirkningene sett ved denne kombinasjonsbehandlingen, er det grunn til å anta at lignende toksisitet kan oppstå ved å kombinere anakinra med andre TNF-hemmere. Kombinasjonen av Simponi og anakinra anbefales ikke.

Samtidig bruk av TNF-hemmere og abatacept

I kliniske studier har samtidig bruk av TNF-hemmere og abatacept blitt assosiert med en økt risiko for infeksjoner, inkludert alvorlige infeksjoner, sammenlignet med TNF-hemmere alene uten økt klinisk nytte. Kombinasjon av Simponi og abatacept anbefales ikke.

Vaksinasjoner

Pasienter som behandles med Simponi kan vaksineres, men ikke med levende vaksiner (se pkt. 4.5). Det er ikke tilgjengelig data på respons etter vaksinerings, risiko for infeksjon eller overføring av infeksjon ved bruk av levende vaksiner til pasienter som får Simponi.

Allergiske reaksjoner

Alvorlige allergiske bivirkninger er ikke rapportert ved subkutan bruk av Simponi i kliniske studier. Ikke-alvorlige allergiske reaksjoner assosiert med Simponi ble sett i kliniske studier og inkluderte urtikaria, bronkospasme og hypersensitivitet. Dersom en anafylaktisk reaksjon eller annen alvorlig allergisk reaksjon oppstår, skal Simponi seponeres umiddelbart og nødvendig behandling igangsettes.

Lateksoverfølsomhet

Beskyttelsestetten for kanylen på den ferdigfylte pennen er framstilt av tørr naturgummi som inneholder lateks og kan forårsake allergiske reaksjoner hos individer som er overfølsomme for lateks.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter (≥ 65 år)

I RA, PsA og AS fase III studiene ble det ikke funnet forskjeller i bivirkninger totalt sett, alvorlige bivirkninger eller alvorlige infeksjoner hos pasienter 65 år eller eldre (N=155) som fikk Simponi, sammenlignet med yngre pasienter. Forsiktighet bør utvises ved behandling av eldre pasienter og man skal være spesielt oppmerksom på infeksjoner.

Nyre- og leversykdommer

Spesifikke studier med Simponi er ikke utført hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Simponi bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

Simponi inneholder sorbitol (E420). Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med fruktose-intoleranse bør ikke ta Simponi.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Samtidig bruk med anakinra og abatacept

Kombinasjonen av Simponi med anakinra eller abatacept er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Levende vaksiner

Levende vaksiner bør ikke gis samtidig med Simponi (se pkt. 4.4).

Metotreksat

Selv om kombinert bruk med MTX resulterer i høyere steady-state konsentrasjoner av Simponi hos pasienter med RA, PsA eller AS, er det ingen data som støtter behovet for dosejustering av verken Simponi eller MTX (se pkt. 5.2).

4.6 Graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av golimumab hos gravide kvinner. På grunn av den hemmende effekten på TNF kan administrasjon av golimumab under graviditet påvirke normale immunresponser hos den nyfødte. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Bruk av golimumab hos gravide kvinner anbefales ikke; golimumab skal gis til en gravid kvinne kun dersom det foreligger et klart behov.

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon for å unngå graviditet under og i minst 6 måneder etter den siste behandlingen med golimumab.

Amming

Det er ikke kjent om golimumab skilles ut i human morsmelk eller absorberes systemisk etter inntak. Det er vist at golimumab utskilles i morsmelk hos aper, og siden humane immunoglobuliner skilles ut i melk skal ikke kvinner amme under, og i minst 6 måneder etter den siste behandlingen med golimumab.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort studier vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Simponi kan ha en mindre påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Svimmelhet kan forekomme etter administrasjon av Simponi (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sikkerhetsdata fra fase IIb og fase III kliniske studier er tilgjengelig fra 2578 golimumabbehandlede pasienter som inkluderer 1600 med RA, 394 med PsA, 253 med AS, 231 med alvorlig vedvarende astma og 751 pasienter som fikk placebo eller en aktiv sammenligningspreparat.

Bivirkninger observert i kliniske studier med golimumab er oppsummert i Tabell 1. Innen hvert organklassesystem er bivirkninger oppført etter frekvens ved bruk av følgende kategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $> 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1
Oppsummering av bivirkninger i kliniske studier

<p>Infeksiøse og parasittære sykdommer</p> <p style="padding-left: 40px;">Svært vanlige: Øvre luftveisinfeksjon (nasofaryngitt, faryngitt, laryngitt og rhinitt)</p> <p style="padding-left: 40px;">Vanlige: Bakterieinfeksjoner (f.eks. cellulitt), virusinfeksjoner (f. eks. influensa og herpes), bronkitt, sinusitt, overfladiske soppinfeksjoner</p> <p style="padding-left: 40px;">Mindre vanlige: Septisk sjokk, sepsis, tuberkulose, nedre luftveisinfeksjon (f.eks. pneumoni), opportunistiske infeksjoner (f.eks. invasive soppinfeksjoner [histoplasmose, koksidiomykose, pneumocystose], bakteriell, atypisk mykobakteriell infeksjon og protozoiske) pyelonefritt, abscess, bakteriell artritt, infeksøs bursitt</p> <p style="padding-left: 40px;">Sjeldne: Hepatitt B-reakivering</p>
<p>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</p> <p style="padding-left: 40px;">Mindre vanlige: Svulster (f.eks. hudkreft, plateepitelkarsinom og melanocyttnvus)</p> <p style="padding-left: 40px;">Sjeldne: Lymfom</p>
<p>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</p> <p style="padding-left: 40px;">Vanlige: Anemi</p> <p style="padding-left: 40px;">Mindre vanlige: Leukopeni, trombocytopeni</p> <p style="padding-left: 40px;">Sjeldne: Pancytopeni</p> <p style="padding-left: 40px;">Ukjent: Aplastisk anemi*</p>
<p>Forstyrrelser i immunsystemet</p> <p style="padding-left: 40px;">Vanlige: Allergiske reaksjoner (bronkospasme, hypersensitivitet, urtikaria) autoantistoff-positiv</p>
<p>Endokrine sykdommer</p> <p style="padding-left: 40px;">Mindre vanlige: Tyreoidforstyrrelse (f.eks. hypotyreoidisme, hypertyreoidisme og struma)</p>
<p>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</p> <p style="padding-left: 40px;">Mindre vanlige: Økt blodglukose, økte lipider</p>
<p>Psykiatriske lidelser</p> <p style="padding-left: 40px;">Vanlige: Depresjon, insomni</p>
<p>Nevrologiske sykdommer</p> <p style="padding-left: 40px;">Vanlige: Svimmelhet, parestesi, hodepine</p> <p style="padding-left: 40px;">Mindre vanlige: Demyeliniserende lidelser, balanseforstyrrelser, smaksforstyrrelse</p>
<p>Øyesykdommer</p> <p style="padding-left: 40px;">Mindre vanlige: Synsforstyrrelser (f.eks. tåkesyn og svekket synsskarphet), konjunktivitt, allergi i øyet (f.eks. kløe og irritasjon).</p>
<p>Hjertesykdommer</p> <p style="padding-left: 40px;">Mindre vanlige: Hjertesvikt (nyoppstått eller forverret), arytmi, iskemiske koronare arteriesykdommer</p>
<p>Karsykdommer</p> <p style="padding-left: 40px;">Vanlige: Hypertensjon</p> <p style="padding-left: 40px;">Mindre vanlige: Trombose (f.eks. dyp venetrombose eller aortatrombose), Raynauds fenomen, rødming</p>
<p>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</p>

Mindre vanlige:	Astma og relaterte symptomer (f.eks. pipende pust og bronkial hyperaktivitet)
Sjeldne:	Interstitiell lungesykdom
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Forstoppelse, dyspepsi, gastrointestinal smerte og buksmerte
Mindre vanlige:	Gastrointestinale inflammatoriske sykdommer (f.eks. gastritt og kolitt), gastroøsofageal refluks, stomatitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige:	Økt alanin aminotransferase (ALAT), økt aspartat aminotransferase (ASAT)
Mindre vanlige:	Gallestein, leversykdommer
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige:	Alopesi, dermatitt, kløe, utslett
Mindre vanlige:	Psoriasis (nyoppstått og pustuløs), urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Sjeldne:	Lupusliknende syndrom
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige:	Sykdommer i urinblære
Sjeldne:	Nyresykdommer
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige:	Brystsykdommer, menstruasjonsforstyrrelser
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige:	Feber, asteni, reaksjon på injeksjonsstedet (f.eks. erytem på injeksjonsstedet, urtikaria, indurasjon, smerte, blåmerker, pruritus, irritasjon og parestesi), svekket tilheling, ubehag i brystet
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Mindre vanlige:	Benfrakturer
*Observert med andre TNF-hemmere, men ikke observert i kliniske studier med golimumab.	

Infeksjoner

Øvre luftveisinfeksjon var den mest vanlig rapporterte bivirkningen i de kombinerte fase III RA-, PsA- og AS-studiene frem til uke 16, med en 7,2 % forekomst hos golimumabbehandlede pasienter (insidens pr. pasientår: 0,26; 95 % konfidensintervall, KI: 0,22, 0,31) sammenlignet med 5,8 % hos kontrollpasienter (insidens pr. pasientår: 0,23; 95 % KI: 0,17, 0,31). Insidensen av øvre luftveisinfeksjoner per pasientår gjennom ett års oppfølging (95 % KI) var 0,23 hendelser (0,21, 0,25) hos golimumabbehandlede pasienter og 0,25 hendelser (0,20, 0,31) hos kontrollpasienter.

Infeksjoner ble observert hos 28,3 % av golimumabbehandlede pasienter (insidens per pasientår: 1,28; 95 % KI: 1,18, 1,38) sammenlignet med 24,7 % av kontrollpasienter (insidens per pasientår: 1,17; 95 % KI: 1,02, 1,33) gjennom uke 16 i de kontrollerte fase III studiene med RA, PsA og AS. Insidensen av infeksjoner per pasientår gjennom ett års oppfølging (95 % KI) var 1,32 hendelser (1,27, 1,38) hos golimumabbehandlede pasienter og 1,31 hendelser (1,18, 1,44) hos kontrollpasienter.

Alvorlige infeksjoner ble observert hos 1,4 % av golimumabbehandlede pasienter (insidens per pasientår: 0,06; 95 % KI: 0,04, 0,08) sammenlignet med 1,3 % hos kontrollpasienter (insidens per pasientår: 0,04; 95 % KI: 0,02, 0,08) gjennom uke 16 i de kontrollerte fase III studiene på RA, PsA og AS. Alvorlige infeksjoner observert hos pasienter som fikk golimumab omfattet tuberkulose, bakterielle infeksjoner, inkludert sepsis og pneumoni, invasive soppinfeksjoner og andre

opportunistiske infeksjoner. Noen av disse infeksjonene har hatt dødelig utfall. Insidensen alvorlige infeksjoner per pasientår gjennom ett års oppfølging var 0,05 hendelser (95 % KI: 0,04, 0,06) hos golimumabbehandlede pasienter og 0,06 hendelser (95 % KI: 0,04, 0,09) hos kontrollpasienter (se pkt. 4.4).

Maligniteter

Lymfomer

Insidensen av lymfomer hos Simponibehandlede pasienter med RA, PsA og AS i de kontrollerte delene av fase IIb og III kliniske studier og gjennom ett års oppfølging var høyere enn forventet i den generelle populasjonen. Lymfomer ble diagnostisert hos 2 pasienter (begge i golimumab 100 mg behandlingsgruppen) med en insidens (95 % KI) per 100 pasientår på 0,10 (0,01, 0,37) hendelser med golimumab og 0,00 (0,00, 0,90) hendelser for placebo. Se pkt. 4.4.

Maligniteter, andre enn lymfomer

Insidensen av ikke-lymfomatøse maligniteter (eksklusive non-melanom hudkreft) var sammenlignbar i Simponi- og kontrollgruppene i de kontrollerte delene og gjennom ett års oppfølging av Simponi fase IIb og fase III kliniske studier på RA, PsA og AS.

Non-melanom hudkreft ble gjennom ett års oppfølging i fase IIb og fase III studier med revmatologiske indikasjoner diagnostisert hos 19 pasienter (5 i placebo-, 6 i golimumab 50 mg- og 8 i golimumab 100 mg behandlingsgruppene) med en insidens (95 % KI) per 100 pasientår på 0,72 (0,39, 1,20) hendelser for golimumab og 1,51 (0,49, 3,52) hendelser for placebo.

Maligniteter utenom non-melanom hudkreft og lymfomer ble gjennom ett års oppfølging diagnostisert hos 12 pasienter (2 i placebo-, 6 i golimumab 50 mg- og 4 i golimumab 100 mg behandlingsgruppene) i fase IIb og fase III studier med revmatologiske indikasjoner med en insidens (95 % KI) per 100 pasientår på 0,51 (0,24, 0,94) hendelser for golimumab og 0,60 (0,07, 2,17) hendelser for placebo. Se pkt. 4.4.

Tilfeller rapportert i kliniske studier ved astma

I en eksplorativ klinisk studie fikk pasienter med alvorlig, vedvarende astma en støtdose med golimumab (150 % av tildelt behandlingsdose) subkutant i uke 0 fulgt av golimumab 200 mg, golimumab 100 mg eller golimumab 50 mg subkutant hver 4. uke gjennom uke 52. Det ble rapportert åtte maligniteter i den kombinerte gruppen som fikk behandling med golimumab (n=230) og ingen i gruppen som fikk behandling med placebo (n=79). Lymfom ble rapportert hos 1 pasient, non-melanom hudkreft hos 2 pasienter og andre maligniteter hos 5 pasienter. Det var ingen spesifikk opphopning av noen type av maligniteter.

I den placebokontrollerte delen av studien var insidensen (95 % KI) per 100 pasientår av alle maligniteter i golimumabgruppen på 3,19 (1,38, 6,28). I denne studien var insidensen (95 % KI) per 100 pasientår blant golimumabbehandlede pasienter på 0,40 (0,01, 2,20) for lymfomer, 0,79 (0,10, 2,86) for non-melanom hudkreft og 1,99 (0,64, 4,63) for andre maligniteter. For placebopasienter var insidensen (95 % KI) per 100 pasientår for disse malignitetene på 0,00 (0,00, 2,94). Betydningen av disse funnene er ikke kjent.

Forhøyede leverenzymmer

I kontrollerte fase III studier gjennom uke 16 ble milde ALAT-forhøyelser (>1 og < 3 x øvre grense av normalt (ULN)) rapportert i lignende grad hos golimumab- og kontrollpasientene i RA- og PsA-studiene (22,1 % til 27,4 % av pasientene), mens i AS-studien hadde flere golimumabbehandlede pasienter (25,6 %) enn kontrollpasienter (3,9 %) milde ALAT-forhøyelser. Gjennom ett års oppfølging var insidensen av milde ALAT-forhøyelser den samme hos golimumabbehandlings- og kontrollpasientene i RA- og PsA-studiene. I AS populasjonen var insidensen av milde ALAT-forhøyelser høyere hos golimumabbehandlede pasienter enn hos kontrollpasienter.

I RA- og AS-studiene gjennom uke 16 var ALAT forhøyelser på $\geq 5 \times \text{ULN}$ mindre vanlig og ble sett hos flere golimumabbehandlede pasienter (0,4 % til 0,9 %) enn hos kontrollpasientene (0,0 %). Denne trenden ble ikke observert i PsA-populasjonen. Gjennom ett års oppfølging var insidensen av ALAT forhøyelser på $\geq 5 \times \text{ULN}$ den samme hos både golimumabbehandlede- og kontrollpasienter i fase III RA-, PsA- og AS-studiene. Generelt sett var disse forhøyelsene asymptomatiske, og abnormalitetene avtok eller forsvant både ved fortsettelse eller seponering av golimumabbehandling eller modifisering av samtidige medikamenter.

Innenfor fase II og fase III programmene for RA, PsA og AS utviklet én pasient behandlet med golimumab, med allerede eksisterende leverabnormaliteter og annen samtidig medisinerings som mulige bidragsfaktorer, en ikke-infeksiøs fatal hepatitt med gulsott. Golimumab sin rolle som medvirkende eller forverrende faktor kan ikke utelukkes.

Injeksjonsrelaterte reaksjoner

Gjennom uke 16 i kontrollerte fase III studier på RA, PsA og AS fikk 5,8 % av de golimumab-behandlede pasientene reaksjoner på injeksjonsstedet, sammenlignet med 2,2 % av kontrollpasientene. Tilstedeværelse av antistoffer mot golimumab kan øke risikoen for reaksjoner på injeksjonsstedet. Flertallet av reaksjonene på injeksjonsstedet var milde til moderate, og den vanligste manifestasjonen var erytem på injeksjonsstedet. Generelt sett var det ikke nødvendig å seponere legemidlet som følge av reaksjoner på injeksjonsstedet.

I kontrollerte fase IIb og III studier på RA, PsA, AS og alvorlig vedvarende astma, utviklet ingen pasienter med golimumab anafylaktiske reaksjoner.

Autoimmune antistoffer

I fase III studier på RA, PsA og AS gjennom ett års oppfølging, var 4,0 % av de golimumab-behandlede og 2,6 % av kontrollpasientene nyoppdagede ANA-positive (med titer på 1:160 eller høyere). Forekomsten av antistoffer mot dsDNA ved ett års oppfølging av pasienter som var anti-dsDNA-negative ved baseline var uvanlig.

4.9 Overdosering

Enkelt doser opp til 10 mg/kg ble gitt intravenøst i en klinisk studie uten dosebegrensende toksisitet. I tilfelle en overdose, anbefales det at pasienten overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger og at en egnet symptomatisk behandling iverksettes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Tumornekrosefaktor alfa (TNF_α) hemmere, ATC-kode: L04AB06

Virkningsmekanisme

Golimumab er et humant monoklonalt antistoff som danner stabile komplekser med høy affinitet til både løselige og transmembrane bioaktive former av humant TNF_α , som forhindrer binding av TNF_α til dens reseptorer.

Farmakodynamiske egenskaper

Bindingen av human TNF med golimumab har vist seg å nøytralisere TNF_α -indusert uttrykkelse på celleoverflaten av adhesjonsmolekylene E-selektin, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) og ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) av humane endotelceller. *In vitro* ble TNF_α -indusert utskilling av interleukin-6 (IL-6), IL-8 og GM-CSF (granulocyttnakrofagkolonistimulerende faktor) fra humane endotelceller også hemmet av golimumab.

Forbedrede nivåer av C-reaktivt protein (CRP) ble observert i forhold til placebogrupeer, og behandling med Simponi resulterte i signifikante reduksjoner av serumnivåer av IL-6, ICAM-1, MMP-3 (matriks metalloproteinase-3) og VEGF (vaskulær endotelial vekstfaktor) i forhold til baseline sammenlignet med kontrollbehandling. I tillegg ble nivåene av TNF_α redusert hos RA- og AS-pasienter, og nivåene av IL-8 ble redusert hos PsA-pasienter. Disse endringene kunne observeres ved første evaluering (uke 4) etter den første Simponidosen og ble generelt opprettholdt gjennom uke 24.

Klinisk effekt

Revmatoid artritt

Effekten til Simponi ble vist i to multisenter, randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier med over 900 pasienter ≥ 18 år med moderat til alvorlig, aktiv RA, diagnostisert i henhold til kriterier fra American College of Rheumatology (ACR) i minst 3 måneder før screening. Pasientene hadde minst 4 hovne og 4 ømme ledd. Simponi eller placebo ble gitt subkutant hver 4. uke. Placebokontrollerte effektdata ble innhentet og analysert gjennom uke 24.

GO-FORWARD evaluerte 444 pasienter som hadde aktiv RA tross en stabil dose på minst 15 mg/uke med MTX og som ikke tidligere hadde vært behandlet med en TNF-hemmer. Pasientene ble randomisert til å få placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX eller Simponi 100 mg + placebo.

GO-AFTER evaluerte 461 pasienter som tidligere var behandlet med en eller flere av TNF-hemmerne adalimumab, etanercept eller infliximab. Pasientene ble randomisert til å få placebo, Simponi 50 mg eller Simponi 100 mg. Pasientene kunne fortsette behandlingen med DMARD tilleggsmedisinerings av MTX, sulfasalazin, og/eller hydroksyklorokin gjennom studien. De angitte grunnene til å avslutte tidligere anti-TNF behandling var manglende effekt (58 %), intoleranse (13 %) og/eller andre grunner ikke relatert til sikkerhet eller effekt (29 %, for det meste av økonomiske årsaker).

Det (ko-)primære endepunktet i GO-FORWARD og GO-AFTER var prosentdelen av pasienter som oppnådde en ACR 20-respons ved uke 14. Det andre ko-primære endepunktet i GO-FORWARD var bedring fra baseline i "Health Assessment Questionnaire" (HAQ) ved uke 24. I tillegg til det/de primære endepunkt(ene), ble betydningen av Simponibehandling på tegn og symptomer på artritt, fysisk funksjon og helse relatert livskvalitet undersøkt.

Generelt sett ble det ikke funnet klinisk betydningsfulle forskjeller i effektmålene mellom Simponi 50 mg og 100 mg doseregime med tilleggsbehandling med MTX.

Tegn og symptomer

ACR nøkkelfunn for 50 mg dosering er vist i tabell 2 og er beskrevet nedenfor. Responser ble observert ved første evaluering (uke 4) etter den første Simponidosen og ble opprettholdt gjennom uke 24.

I GO-AFTER var prosentandelen av pasienter som oppnådde en ACR 20-respons høyere for pasienter som fikk Simponi enn for pasienter som fikk placebo uavhengig av den rapporterte årsaken til seponering av en eller flere tidligere anti-TNF-behandlinger.

Tabell 2
De viktigste effektresultatene fra GO-FORWARD og GO-AFTER

	GO-FORWARD Aktiv RA tross MTX	GO-AFTER Aktiv RA, tidligere behandlet med en eller flere TNF-hemmere

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg
N ^a	133	89	155	153
Respondere, % av antall pasienter				
ACR 20				
Uke 14	33 %	55 %*	18 %	35 %*
Uke 24	28 %	60 %*	17 %	34 %*
ACR 50				
Uke 14	10 %	35 %*	7 %	16 % p=0,006
Uke 24	14 %	37 %*	5 %	18 %*
ACR 70				
Uke 14	4 %	14 % p=0,008	2 %	11 % p=0,002
Uke 24	5 %	20 %*	3 %	12 % p=0,004
a	N gjenspeiler randomiserte pasienter, faktisk antall pasienter som kunne evalueres for hvert endepunkt kan variere over ulike tidspunkt.			
*	p ≤ 0,001			

I GO-FORWARD og GO-AFTER ble klinisk betydningsfulle og statistisk signifikante responser på "Disease Activity Scale-28" (DAS28) observert på hvert av de forhåndsdefinerte tidspunktene ved uke 14 og uke 24 ($p \leq 0,001$).

Fysisk funksjon og helse relatert livskvalitet

Fysisk funksjon og funksjonshemming ble undersøkt som et eget endepunkt i GO-FORWARD og GO-AFTER ved hjelp av funksjonshemmingsindeksen fra HAQ. I disse studiene viste Simponi klinisk betydningsfull og statistisk signifikant bedring av HAQ fra baseline versus kontroll ved uke 24.

I GO-FORWARD ble det vist en klinisk betydningsfull og statistisk signifikant bedring i helse relatert livskvalitet målt med den fysiske komponent-skåren av SF-36 hos pasienter behandlet med Simponi versus placebo. I GO-FORWARD og GO-AFTER ble det observert signifikante forbedringer av fatigue målt med "Functional Assessment of Chronic Illness Therapy" (FACIT-F).

Psoriasisartritt

Sikkerheten og effekten av Simponi ble evaluert i en multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie (GO-REVEAL) hos 405 voksne pasienter med aktiv PsA (≥ 3 hovne og ≥ 3 ømme ledd) tross bruk av ikke-steroid antiinflammatorisk (NSAID)- eller DMARD-behandling. Pasientene i denne studien hadde vært diagnostisert med PsA i minst 6 måneder og hadde minimum en mild psoriasis. Pasienter med de enkelte subtyper av psoriasisartritt ble rekruttert, inkludert polyartikulær psoriasisartritt uten revmatiske knuter (43 %), asymmetrisk perifer artritt (30 %), distal interfalangealledd (DIP) artritt (15 %), spondylitt med perifer artritt (11 %) og arthritus mutilans (1 %). Tidligere behandling med en TNF-hemmer var ikke tillatt. Simponi eller placebo ble gitt subkutant hver 4. uke. Pasientene ble randomisert til placebo, Simponi 50 mg eller Simponi 100 mg.

Ca. 48 % av pasientene fortsatte på stabile doser med metotreksat (≤ 25 mg/uke). Det primære endepunktet var prosentandelen av pasientene som oppnådde ACR 20-respons ved uke 14. Placebokontrollerte effektdata ble samlet inn og analysert gjennom uke 24.

Nøkkelresultater for 50 mg-dosen er beskrevet i tabell 3 nedenfor. Generelt sett ble ingen klinisk betydningsfulle effektforskjeller vist mellom Simponi 50 mg og 100 mg doseringsregimene.

Tabell 3
Nøkkelresultater angående effekt for GO-REVEAL

	Placebo	Simponi 50 mg*
N ^a	113	146
Respondere, % av antall pasienter		
ACR 20		
Uke 14	9 %	51 %
Uke 24	12 %	52 %
ACR 50		
Uke 14	2 %	30 %
Uke 24	4 %	32 %
ACR 70		
Uke 14	1 %	12 %
Uke 24	1 %	19 %
PASI^b 75^c		
Uke 14	3 %	40 %
Uke 24	1 %	56 %
<p>* p < 0,05 for alle sammenligninger; p-verdi kalkulasjoner er basert på sammenligningen av medianverdier for kontinuerlige variabler</p> <p>a N gjenspeiler randomiserte pasienter; faktisk antall pasienter som kunne evalueres for hvert endepunkt kan variere over ulike tidspunkt.</p> <p>b <i>Psoriasis Area and Severity Index</i></p> <p>c Basert på undergruppe av pasienter med ≥ 3 % BSA omfang ved baseline, 79 pasienter (69,9 %) i placebogruppen og 109 (74,3 %) i Simponi 50 mg gruppen.</p>		

Statistisk signifikante responser i DAS28 ble også observert ved uke 14 og 24 (p < 0,05). Bedring i sentrale mål for sykdomsaktivitet ble observert ved første evaluering etter den første Simponidosen (uke 4) og ble opprettholdt gjennom uke 24. Sammenlignbare ACR 20-responser ved uke 14 ble observert hos pasienter med PsA subtypene polyartikulær psoriasisartritt uten revmatiske knuter og asymmetrisk perifer artritt. Antall pasienter med andre PsA subtyper var for få til å tillate relevante vurderinger. Responser observert i de Simponibehandlede gruppene var sammenlignbare med hensyn til ingen eller samtidig bruk av MTX.

Bedring i aktivitetsparametre for perifer sykdom assosiert med psoriasisartritt (f.eks. antall hovne ledd, antall smertefulle/ømme ledd, daktylitt og entesitt) ble observert hos de Simponibehandlede pasientene.

Simponi bedret signifikant den fysiske funksjonen evaluert med HAQ, så vel som den helserelevante livskvaliteten målt med den fysiske og mentale komponentskåren av SF-36.

Ankyloserende spondylitt

Sikkerhet og effekt av Simponi ble undersøkt i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (GO-RAISE) med 356 voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt (definert som Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI] ≥ 4 og en VAS for total ryggsmerte ≥ 4 på en skala fra 0 til 10 cm). Pasienter inkludert i denne studien hadde aktiv sykdom tross nåværende eller tidligere NSAID- eller DMARD-behandling og var ikke tidligere behandlet med anti-TNF. Simponi eller placebo ble gitt subkutant hver 4. uke. Pasientene ble randomisert til å få placebo, Simponi 50 mg og Simponi 100 mg og kunne fortsette samtidig behandling med DMARD (MTX, sulfasalazin, og/eller hydroksyklorokin). Det primære endepunktet var prosentandelen av pasientene som oppnådde Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group (ASAS) 20 respons ved uke 14. Placebokontrollerte effektdata ble samlet inn og analysert gjennom uke 24.

Nøkkelresultater for 50 mg-dosen er vist i tabell 4 og beskrevet nedenfor. Generelt sett ble ingen klinisk betydningsfulle effektforskjeller vist mellom Simponi 50 mg og 100 mg doseringsregimene.

Tabell 4
Nøkkelresultater angående effekt for GO-RAISE

	Placebo	Simponi 50 mg*
N ^a	78	138
Respondere, % av antall pasienter		
ASAS 20		
Uke 14	22 %	59 %
Uke 24	23 %	56 %
ASAS 40		
Uke 14	15 %	45 %
Uke 24	15 %	44 %
ASAS 5/6		
Uke 14	8 %	50 %
Uke 24	13 %	49 %
* p ≤ 0,001 for alle sammenligninger		
^a N gjenspeiler randomiserte pasienter; faktisk antall pasienter som kunne evalueres for hvert endepunkt kan variere over ulike tidspunkt.		

Statistisk signifikant respons i BASDAI 50, 70 og 90 ($p \leq 0,017$) ble også observert ved uke 14 og 24. Bedring i sentrale mål for sykdomsaktivitet ble observert ved første evaluering (uke 4) etter den første Simponidosen og ble opprettholdt gjennom uke 24. Konsistent effekt ble observert hos pasienter uavhengig av bruken av DMARD (MTX, sulfasalazin, og/eller hydroksyklorokin), HLA-B27 antigenstatus eller baseline CRP-nivåer evaluert med ASAS 20 responser ved uke 14.

Simponibehandling resulterte i signifikant bedring av fysisk funksjon som vist ved endring av BASFI fra baseline til uke 14 og 24. Helserelatert livskvalitet vurdert med den fysiske komponentskåren av SF-36 var også signifikant bedret ved uke 14 og 24.

Immunogenisitet:

I fase III RA-, PsA- og AS-studiene gjennom uke 24 ble antistoffer mot golimumab, nesten alle nøytraliseres *in vitro*, påvist hos 4,3 % (57/1322) av de golimumabbehandlede pasientene. Lignende forekomster ble påvist på tvers av de revmatologiske indikasjonene. Kombinasjonsbehandling med MTX ga en lavere andel av pasienter med antistoffer mot golimumab enn hos pasienter som fikk golimumab uten MTX, henholdsvis ca. 2 % (14/719) versus 7 % (43/603).

I kombinerte data fra PsA-studien og 2 RA-studiene gjennom 52 uker, ble antistoffer mot golimumab påvist hos 5,2 % (67/1294) av golimumabbehandlede pasienter. Hos pasienter som fikk MTX samtidig var insidensen 3,4 % (30/877) sammenlignet med 8,9 % (37/417) der golimumab ble brukt uten tilleggsbehandling med MTX.

Tilstedeværelse av antistoffer mot golimumab kan øke risikoen for reaksjoner på injeksjonsstedet (se pkt. 4.4), men det lille antallet pasienter som var positive for antistoffer mot golimumab begrenser muligheten til å trekke klare konklusjoner vedrørende sammenheng mellom antistoffer mot golimumab og mål på effekt eller sikkerhet.

Siden immunogenisitetsanalyser er produkt- og prøvespesifikke, er sammenligning av mengden antistoffer mellom forskjellige produkter ikke hensiktsmessig.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter en enkelt, subkutan dose med golimumab hos friske individer eller pasienter med RA, ligger median tid for å nå maksimal serumkonsentrasjon (T_{max}) i området 2 til 6 dager. En subkutan injeksjon med 50 mg golimumab til friske individer ga en gjennomsnittlig \pm standardavvik maksimum serumkonsentrasjon (C_{max}) på $3,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g/ml}$.

Golimumab viste en tilnærmet doseproporsjonal farmakokinetikk hos pasienter med RA over et doseområde på 0,1 til 10,0 mg/kg etter en enkel, intravenøs dose. Systemisk clearance for golimumab ble estimert til å være $6,9 \pm 5,0$ ml/dag/kg, og det gjennomsnittlige distribusjonsvolumet var 115 ± 19 ml/kg. Terminal halveringstid ble estimert til å være ca. 12 ± 3 dager hos friske individer, og tilsvarende verdier ble observert hos pasienter med RA, PsA eller AS.

Etter en enkelt, subkutan dose med 100 mg, var absorpsjonen av golimumab sammenlignbar i overarm, mage og lår, med en gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet på 51 %. Siden golimumab viste tilnærmet doseproporsjonal farmakokinetikk etter en subkutan dose, er den absolutte biotilgjengeligheten av en golimumab 50 mg-dose forventet å være tilsvarende.

Når 50 mg golimumab ble gitt subkuttant til pasienter med RA, PsA eller AS hver 4. uke, nådde serumkonsentrasjonen steady-state innen uke 12. Samtidig bruk av MTX og 50 mg golimumab gitt subkuttant hver 4. uke ga en gjennomsnittlig (\pm standardavvik) steady-state "trough" serumkonsentrasjon på ca. $0,6 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ hos RA-pasienter med aktiv RA til tross for MTX-behandling, ca. $0,5 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ hos pasienter med aktiv PsA og ca. $0,8 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ hos pasienter med AS.

Pasienter med RA, PsA eller AS som ikke fikk samtidig behandling med MTX hadde en ca. 30 % lavere steady-state "trough" konsentrasjon av golimumab enn de som fikk golimumab sammen med MTX. Populasjonsspesifikke farmakokinetiske analyser hos pasienter med RA indikerte også at samtidig bruk av MTX kunne redusere tilsynelatende clearance av golimumab med 17,1 %. Imidlertid så man ikke at samtidig bruk av NSAID, orale kortikosteroider eller sulfasalazin påvirket den tilsynelatende clearance av golimumab.

Populasjonsspesifikke farmakokinetiske analyser viste en trend mot høyere tilsynelatende clearance for golimumab ved økende vekt (se pkt. 4.2).

Pasienter som utviklet antistoffer mot golimumab hadde generelt sett lave "trough" steady-state serumkonsentrasjoner av golimumab (se pkt. 5.1).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller reproduksjonstoksisitet.

Ingen mutagenitetsstudier, fertilitetsstudier hos dyr eller langtids karsinogenitetsstudier er gjennomført med golimumab.

I fertilitets- og generelle reproduksjonsfunksjonsstudier hos mus, med bruk av analoge antistoffer som selektivt hemmer den funksjonelle aktiviteten til muse-TNF $_{\alpha}$ ble antallet gravide mus redusert. Det er ikke kjent om dette funnet skyldtes effekter på hannene og/eller hunnene. I en eksperimentell utviklingstoksisitetstudie på mus etter å ha gitt det samme analoge antistoffet, og på cynomolgusaper som fikk golimumab, forelå det ingen indikasjoner på maternell toksisitet, toksisitet for fosteret eller teratogenitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sorbitol (E420)

L-histidin

L-histidinmonohydrokloridmonohydrat

Polysorbat 80

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

1 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt penn. Sprøytene inne i pennen består av 1,0 ml Type 1 glass med fastmontert kanyle av rustfritt stål. Kanylehetten består av lateksgummi. Simponi finnes i pakninger med 1 ferdigfylt pen eller i multipakninger med 3 ferdigfylte penner (3 pakninger med 1). Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Simponi bør ikke brukes dersom oppløsningen er misfarget, uklar eller inneholder synlige fremmedpartikler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Simponi leveres i en ferdigfylt penn til engangsbruk som kalles "SmartJect". Med hver Simponi-pakning medfølger det bruksanvisning som fullt ut beskriver hvordan pennen skal brukes. Etter å ha tatt ut en ferdigfylt penn i fra kjøleskapet skal den få lov til å oppnå romtemperatur ved å vente i 30 minutter før Simponi injiseres. Pennen skal ikke omrystes.

Oppløsningen er klar til svakt blakket, fargeløs til svakt gul og kan inneholde noen få, små gjennomsiktige eller hvite proteinpartikler. Dette er ikke uvanlig for oppløsninger som inneholder protein.

Utfyllende instruksjoner for forberedelse og administrasjon av Simponi i ferdigfylt penn er gitt i pakningsvedlegget.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Centocor B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/546/001/NO 1 ferdigfylt penn
EU/1/09/546/002/NO 3 ferdigfylte penner

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

01/10/2009

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMEA) <http://www.emea.europa.eu/>.