



Simponi[®]
golimumab

50 mg e 100 mg
PENNA/SIRINGA

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO



1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Simponi 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita.
Simponi 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Simponi 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Una penna preriempita da 0,5 mL contiene 50 mg di golimumab*.

Simponi 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Una siringa preriempita da 0,5 mL contiene 50 mg di golimumab*.

*Anticorpo monoclonale umano IgG1κ prodotto da una linea cellulare di ibridomi murini con tecnologia DNA ricombinante.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni penna preriempita contiene: 20,5 mg di sorbitolo per una dose da 50 mg.

Ogni siringa preriempita contiene: 20,5 mg di sorbitolo per una dose da 50 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita (iniezione), SmartJect

Soluzione iniettabile in siringa preriempita (iniezione)

La soluzione è da limpida a lievemente opalescente, da incolore a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide (AR)

Simponi, in associazione con metotrexato (MTX), è indicato per:

- il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva di grado da moderato a grave, in pazienti adulti, quando la risposta ai farmaci anti-reumatici che modificano la malattia (DMARD Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug), incluso MTX, sia stata inadeguata.
- il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX.

Simponi, in associazione con MTX, ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno articolare misurato tramite raggi X e di migliorare la funzionalità fisica.

Artrite idiopatica giovanile Artrite idiopatica giovanile poliarticolare (AIGp)

Simponi in associazione con MTX è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare in bambini di età pari o superiore a 2 anni, che hanno risposto in modo inadeguato ad una precedente terapia con MTX.

Artrite psoriasica (AP) Simponi, singolarmente o in associazione con metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva, negli adulti, qualora sia stata inadeguata la risposta a precedenti trattamenti DMARD. Simponi ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno articolare periferico, misurato con i raggi X in pazienti con sottotipi di malattia poliarticolare simmetrica (vedere paragrafo 5.1) e di migliorare la funzionalità fisica.

Spondiloartrite assiale Spondilite anchilosante (SA) Simponi è indicato per il trattamento della spondilite anchilosante grave in fase attiva, negli adulti che non hanno risposto in modo adeguato alle terapie convenzionali.

Spondiloartrite assiale non radiografica (SpA assiale nr) Simponi è indicato per il trattamento di pazienti adulti con grave spondiloartrite assiale non radiografica in fase attiva con segni obiettivi di infiammazione come indicato da elevati livelli di proteina C reattiva (PCR) e/o dall'evidenza nella risonanza magnetica per immagini (RMI), che hanno avuto una risposta inadeguata o sono intolleranti ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Colite ulcerosa (CU) Simponi è indicato per il trattamento della colite ulcerosa in fase attiva di grado da moderato a grave, in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da medici specialisti esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare, dell'artrite psoriasica, della spondilite anchilosante, della spondiloartrite assiale non radiografica o della colite ulcerosa. Ai pazienti trattati con Simponi deve essere consegnata la Scheda di Promemoria per il Paziente.

Posologia Artrite reumatoide Simponi 50 mg somministrato una volta al mese, nello stesso giorno di ogni mese.

Simponi deve essere somministrato in concomitanza con MTX.

Artrite psoriasica, spondilite anchilosante o spondiloartrite assiale non radiografica

Simponi 50 mg somministrato una volta al mese, nello stesso giorno di ogni mese.

Per tutte le indicazioni sopra riportate, i dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene raggiunta solitamente entro 12-14 settimane di trattamento (dopo 3-4 dosi). È necessario valutare se continuare la terapia nei pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico entro questo arco di tempo.

Pazienti con peso corporeo superiore a 100 kg

Per tutte le indicazioni sopra riportate, nei pazienti con AR, AP, SA o SpA assiale nr con un peso superiore ai 100 kg, che non raggiungono una risposta clinica adeguata dopo 3 o 4 dosi, può essere preso in considerazione un aumento della dose di golimumab fino a 100 mg una volta al mese, considerando l'aumentato rischio di alcune reazioni avverse gravi con la dose da 100 mg rispetto alla dose da 50 mg (vedere paragrafo 4.8). È necessario valutare se continuare la terapia nei pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico dopo aver ricevuto 3-4 dosi supplementari da 100 mg.

Colite ulcerosa Pazienti con peso corporeo inferiore a 80 kg Simponi somministrato come dose iniziale da 200 mg, seguita da 100 mg alla settimana 2. I pazienti che hanno risposto in modo adeguato devono ricevere 50 mg alla settimana 6 e successivamente ogni 4 settimane. I pazienti che non hanno risposto in modo adeguato possono trarre beneficio continuando la terapia con 100 mg alla settimana 6 e successivamente ogni 4 settimane (vedere paragrafo 5.1). Pazienti con peso corporeo superiore o uguale a 80 kg Simponi somministrato come dose iniziale da 200 mg, seguita da 100 mg alla settimana 2, poi successivamente 100 mg ogni 4 settimane (vedere paragrafo 5.1). Durante il trattamento di mantenimento, i corticosteroidi possono essere gradatamente ridotti in conformità con le linee guida di pratica clinica. I dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene raggiunta solitamente entro 12-14 settimane di trattamento (dopo 4 dosi). È necessario valutare se continuare la terapia nei pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico entro questo periodo di tempo.

Dose dimenticata Se un paziente dimentica di iniettarsi Simponi nel giorno programmato, la dose dimenticata deve essere iniettata non appena il paziente se ne ricorda. I pazienti devono essere istruiti a non iniettarsi una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

La dose successiva deve essere somministrata in base alle seguenti istruzioni:

- se il ritardo di somministrazione della dose è inferiore a 2 settimane, il paziente deve iniettarsi la dose dimenticata e continuare a seguire il proprio programma originale.
- se il ritardo di somministrazione della dose è superiore a 2 settimane, il paziente deve iniettarsi la dose dimenticata e occorrerà definire un nuovo programma di somministrazione a partire dalla data di questa iniezione.

Popolazioni speciali Anziano (≥ 65 anni) Non è richiesto nessun aggiustamento della dose nell'anziano.

Compromissione renale ed epatica Simponi non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla dose.

Popolazione pediatrica La sicurezza e l'efficacia di Simponi nei pazienti al di sotto dei 18 anni per indicazioni diverse dalla AIGp non sono state stabilite.

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare Simponi 50 mg somministrato una volta al mese, nello stesso giorno di ogni mese, per bambini con un peso corporeo di almeno 40 kg. È disponibile una penna preriempita da 45 mg/0,45 mL per la somministrazione a bambini affetti da artrite idiopatica giovanile poliarticolare con un peso inferiore a 40 kg.

I dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene raggiunta solitamente entro 12-14 settimane di trattamento (dopo 3-4 dosi). È necessario valutare se continuare la terapia nei bambini che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico entro questo periodo di tempo.

Metodo di somministrazione Simponi è per uso sottocutaneo. Dopo un'adeguata formazione sulla tecnica di iniezione sottocutanea, i pazienti possono effettuare da soli la somministrazione se il loro medico stabilisce che ne sono in grado, con un appropriato controllo da parte del medico, se necessario. Ai pazienti deve essere spiegato di iniettare l'intera quantità di Simponi in conformità alle istruzioni complete per l'uso, fornite nel foglio illustrativo. Qualora sia richiesta la somministrazione di iniezioni multiple, le iniezioni devono essere somistrate in siti corporei diversi.

Per le istruzioni sulla somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Tubercolosi (TB) in fase attiva o altre infezioni gravi quali sepsi e infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4). Pazienti con insufficienza cardiaca da moderata a grave (Classe III/IV NYHA - New York Heart Association) (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità Per migliorare la tracciabilità dei prodotti medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere registrati chiaramente.

Infezioni Prima, durante e dopo il trattamento con golimumab, i pazienti devono essere strettamente monitorati per le infezioni, tra cui la tubercolosi. Poiché l'eliminazione di golimumab può richiedere fino a 5 mesi, il monitoraggio deve continuare durante questo periodo. L'ulteriore trattamento con golimumab non deve essere somministrato qualora un paziente sviluppi infezioni gravi o sepsi (vedere paragrafo 4.3). Golimumab non deve essere somministrato a pazienti con infezione clinicamente importante, in fase attiva. È necessaria cautela se si considera di utilizzare golimumab in pazienti con infezione cronica o anamnesi di infezioni ricorrenti. I pazienti devono essere informati in modo appropriato dei potenziali fattori di rischio di infezione ed evitare l'esposizione tali fattori. I pazienti che assumono inibitori del TNF sono più soggetti a infezioni gravi. In pazienti trattati con golimumab, sono state segnalate infezioni batteriche (incluse sepsi e polmonite), micobatteriche (inclusa TB), infezioni fungine invasive e infezioni opportunistiche, comprese quelle ad esito fatale. Alcune di queste infezioni gravi si sono sviluppate in pazienti in terapia immunosoppressiva concomitante che, oltre alla loro patologia di base, può predisporli alle infezioni. I pazienti che sviluppano una nuova infezione in corso di trattamento con golimumab devono essere attentamente monitorati e sottoporsi ad un'accurata valutazione diagnostica. La somministrazione di golimumab deve essere interrotta se un paziente sviluppa una nuova infezione grave o sepsi e deve essere iniziata un'appropriata terapia antimicrobica o antifungina fino a quando l'infezione non sia sotto controllo. Per i pazienti che hanno vissuto o viaggiato in regioni dove le infezioni fungine invasive quali istoplasmosi, coccidioidomicosi o blastomicosi sono endemiche, i benefici e i rischi del trattamento con golimumab devono essere attentamente valutati prima di iniziare la terapia con golimumab. Nei pazienti ad alto rischio trattati con golimumab, deve essere sospettata un'infezione fungina invasiva se sviluppano una grave malattia sistemica. Se possibile, la diagnosi e la somministrazione di una terapia antifungina empirica in questi pazienti devono essere fatte consultando un medico esperto nella cura di pazienti con infezioni fungine invasive. **Tubercolosi** In pazienti trattati con golimumab sono stati riportati casi di tubercolosi. Va evidenziato che nella maggioranza di questi casi, si trattava di tubercolosi extrapulmonare, sia localizzata, sia diffusa. Prima di iniziare il trattamento con golimumab, tutti i pazienti devono essere valutati per tubercolosi sia attiva, sia inattiva ("latente"). Questa valutazione deve includere una dettagliata anamnesi che comprenda una storia personale di tubercolosi o un possibile precedente contatto con una fonte di contagio di tubercolosi e precedenti e/o concomitanti terapie immunosoppressive. In tutti i pazienti devono essere effettuati appropriati test diagnostici, quali ad esempio test cutanei o ematici della tubercolina e radiografia del torace (possono essere applicabili linee guida locali). Si raccomanda che l'effettuazione di questi test venga riportata sulla Scheda di Promemoria per il Paziente. Si ricorda ai medici prescrittori il rischio di falsi negativi del test cutaneo della tubercolina, in particolare in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi.

Qualora sia diagnosticata una tubercolosi in fase attiva, la terapia con golimumab non deve essere iniziata (vedere paragrafo 4.3). In caso di sospetta tubercolosi latente deve essere consultato un medico con esperienza nel trattamento della tubercolosi. In tutte le situazioni sotto descritte, il rapporto beneficio/rischio della terapia con golimumab deve essere valutato molto attentamente. Qualora fosse diagnosticata una tubercolosi inattiva ("latente"), prima di iniziare la terapia con golimumab deve essere iniziata una terapia antitubercolare per una tubercolosi latente, in accordo alle linee guida locali.

In pazienti che hanno molti o significativi fattori di rischio per la tubercolosi e hanno un test negativo per la tubercolosi latente, una terapia anti-tubercolosi deve essere considerata prima dell'inizio di golimumab. L'uso di una terapia anti-tubercolosi deve anche essere considerato prima dell'inizio della terapia con golimumab in pazienti con un'anamnesi di tubercolosi latente o attiva, per i quali non può essere confermato un adeguato corso di trattamento.

Casi di tubercolosi in fase attiva si sono verificati in pazienti trattati con golimumab durante e dopo il trattamento per una tubercolosi latente. I pazienti trattati con golimumab devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di tubercolosi attiva, compresi i pazienti che sono risultati negativi al test per la tubercolosi latente, i pazienti che sono in trattamento per la tubercolosi latente o i pazienti che sono stati precedentemente trattati per l'infezione da tubercolosi. Tutti i pazienti devono essere informati di richiedere il consiglio del medico se, durante o dopo il trattamento con golimumab, appaiono segni/sintomi che suggeriscono la presenza di tubercolosi (ad es., tosse persistente, deperimento/perdita di peso, leggera febbre).

Riattivazione del virus dell'epatite B La riattivazione dell'epatite B si è verificata in pazienti trattati con un antagonista del TNF, incluso golimumab, che erano portatori cronici di questo virus (cioè positivi all'antigene di superficie). Si sono verificati alcuni casi ad esito fatale. I pazienti devono essere valutati per l'infezione da HBV prima di iniziare il trattamento con golimumab. Per i pazienti positivi al test per l'infezione da HBV si raccomanda di consultare un medico esperto nel trattamento dell'epatite B. I portatori di virus dell'epatite B che richiedono un trattamento con golimumab devono essere strettamente monitorati riguardo i segni e i sintomi dell'infezione attiva da virus dell'epatite B per tutta la durata della terapia e per diversi mesi successivi al termine della stessa. Non sono disponibili dati sufficienti su pazienti portatori del virus dell'epatite B trattati con terapia antivirale in associazione alla terapia con

un antagonista del TNF per prevenire la riattivazione del virus dell'epatite B. In pazienti che sviluppano la riattivazione del virus dell'epatite B, il trattamento con golimumab deve essere interrotto e deve essere iniziata un'efficace terapia antivirale con appropriato trattamento di supporto.

Neoplasie maligne e malattie linfoproliferative Non è noto il ruolo potenziale della terapia con inibitori del TNF nello sviluppo delle neoplasie maligne. Sulla base delle attuali conoscenze, non si può escludere il possibile rischio di sviluppare linfomi, leucemia o altre neoplasie maligne nei pazienti trattati con un antagonista del TNF. Occorre prestare attenzione nel prendere in considerazione una terapia con inibitori del TNF in pazienti con anamnesi di neoplasia maligna o nel valutare di continuare il trattamento nei pazienti che sviluppano una neoplasia maligna.

Neoplasie maligne pediatriche Dopo l'immissione in commercio del medicinale, neoplasie maligne, di cui alcune fatali, sono state riportate tra i bambini, gli adolescenti e i giovani adulti (fino a 22 anni di età) trattati con medicinali inibitori del TNF (inizio della terapia \leq 18 anni di età). Approssimativamente metà dei casi erano linfomi. Gli altri casi erano rappresentati da una varietà di diverse neoplasie maligne e includevano rare neoplasie maligne di solito associate con l'immunosoppressione. Un rischio per lo sviluppo di neoplasie maligne nei bambini e negli adolescenti trattati con inibitori del TNF non può essere escluso.

Linfoma e leucemia Nelle fasi controllate di studi clinici con tutti i medicinali inibitori del TNF, compreso golimumab, è stato osservato un numero maggiore di casi di linfoma tra i pazienti che avevano ricevuto un trattamento anti-TNF, rispetto ai pazienti di controllo. Durante gli studi clinici di Fase IIb e III condotti con Simponi su AR, AP e SA, l'incidenza di linfoma nei pazienti trattati con golimumab era maggiore rispetto a quella attesa nella popolazione generale. Sono stati riportati casi di leucemia nei pazienti trattati con golimumab. Esiste un aumentato rischio di fondo per il linfoma e la leucemia nei pazienti affetti da artrite reumatoide con malattia infiammatoria di lunga data, molto attiva, che complica la stima del rischio.

Dopo l'immissione in commercio del medicinale sono stati segnalati rari casi di linfoma epatosplenico a cellule T (HSTCL) in pazienti trattati con altri medicinali inibitori del TNF (vedere paragrafo 4.8). Questa rara forma di linfoma a cellule T ha un decorso estremamente aggressivo ed un esito solitamente fatale. La maggior parte dei casi si sono verificati in adolescenti e giovani adulti maschi quasi tutti in trattamento concomitante con azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP) per una malattia infiammatoria dell'intestino. Il rischio potenziale dell'associazione di AZA o 6-MP e golimumab deve essere attentamente considerato. Non è possibile escludere un rischio di sviluppo del linfoma epatosplenico a cellule T nei pazienti trattati con inibitori del TNF.

Neoplasie maligne diverse dal linfoma Nelle fasi controllate di studi clinici di Fase IIb e III, condotti con Simponi sulla AR, AP, SA e CU, l'incidenza delle neoplasie maligne diverse da linfoma (escluso il tumore cutaneo non melanoma) è stata simile fra il gruppo di trattamento con golimumab e quello di controllo.

Displasia/carcinoma del colon Non è noto se il trattamento con golimumab influenzi il rischio di sviluppare displasia o tumore del colon. Tutti i pazienti con colite ulcerosa che presentano un aumento del rischio di sviluppare displasia o carcinoma del colon (per esempio, pazienti con colite ulcerosa di lungo decorso o colangite sclerosante primaria) o che hanno un'anamnesi di displasia o di carcinoma del colon devono essere controllati in rapporto a tale displasia a intervalli regolari prima di iniziare la terapia e durante il corso della malattia. Questa valutazione deve includere una colonscopia e biopsie in accordo alle raccomandazioni locali. Nei pazienti con displasia di recente diagnosi in trattamento con golimumab, i rischi e i benefici nel singolo paziente devono essere attentamente valutati e si deve considerare se la terapia deve essere continuata. In uno studio clinico esplorativo in cui si è valutato l'utilizzo di golimumab in pazienti con grave asma persistente, è stato segnalato un maggior numero di casi di neoplasie maligne nei pazienti trattati con golimumab rispetto ai pazienti del gruppo di controllo (vedere paragrafo 4.8). Non è noto il significato di questi risultati.

In uno studio clinico esplorativo in cui si è valutato l'utilizzo di un altro medicinale anti-TNF, infliximab, nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) di grado da moderato a grave, è stato segnalato un maggior numero di casi di neoplasie maligne, principalmente a carico di polmoni o testa e collo, nei pazienti trattati con infliximab rispetto ai pazienti del gruppo di controllo. Tutti i pazienti erano assidui fumatori da lungo tempo. Pertanto, occorre prestare attenzione nel valutare l'impiego di un antagonista del TNF in pazienti affetti da BPCO, così come in pazienti con un maggior rischio di neoplasia maligna in quanto fumatori assidui.

Tumori della pelle Melanoma e carcinoma a cellule di Merkel sono stati riportati in pazienti trattati con medicinali inibitori del TNF, compreso golimumab (vedere paragrafo 4.8). È raccomandato un esame periodico della pelle, in modo particolare per i pazienti con fattori di rischio per il tumore della pelle.

Insufficienza cardiaca congestizia (Congestive heart failure, CHF) Sono stati riportati casi di peggioramento della insufficienza cardiaca congestizia (CHF) e nuovi casi di CHF con gli inibitori del TNF, compreso golimumab. Alcuni casi hanno avuto un esito fatale. In uno studio clinico con un altro antagonista del TNF, sono stati osservati un peggioramento dell'insufficienza cardiaca congestizia e un aumento della mortalità dovuta alla CHF. Golimumab non è stato studiato in pazienti con CHF. Golimumab deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca lieve (classe I/II NYHA). I pazienti devono essere strettamente controllati e il trattamento con golimumab deve essere interrotto nei pazienti che presentano nuovi sintomi o un peggioramento dei sintomi dell'insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.3).

Eventi neurologici L'impiego di medicinali inibitori del TNF, compreso golimumab, è stato associato a casi di nuova insorgenza o esacerbazione di sintomi clinici e/o a evidenze radiografiche di patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, inclusa la sclerosi multipla e patologie demielinizzanti periferiche. In pazienti con patologie demielinizzanti preesistenti o di recente manifestazione, i benefici e i rischi del trattamento con anti-TNF devono essere valutati con attenzione prima di iniziare la terapia con golimumab. L'interruzione della terapia con golimumab deve essere presa in considerazione se si sviluppano queste patologie (vedere paragrafo 4.8).

Interventi chirurgici L'esperienza sulla sicurezza del trattamento con golimumab nei pazienti che sono stati sottoposti a intervento chirurgico, compresa l'artroplastica, è limitata. Qualora si pianifichi un intervento chirurgico deve essere presa in considerazione la lunga emivita di eliminazione. Un paziente che richieda un intervento chirurgico nel corso del trattamento con golimumab, deve essere strettamente monitorato per l'aumentato rischio di infezioni e devono essere prese in considerazione misure appropriate.

Immunosoppressione Esiste la possibilità che i medicinali inibitori del TNF, compreso golimumab, colpiscano le difese dell'ospite contro infezioni e neoplasie maligne, poiché il TNF media l'infiammazione e modula le risposte immunitarie cellulari.

Reazioni autoimmuni La relativa deficienza del TNF α provocata dalla terapia anti-TNF può comportare l'avvio di un processo autoimmune. Qualora un paziente presenti sintomi predittivi di una sindrome simil-lupus in seguito al trattamento con golimumab e risulti positivo per gli anticorpi anti DNA a doppia elica, il trattamento con golimumab deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni ematologiche In pazienti in trattamento con inibitori del TNF, incluso golimumab, sono stati segnalati casi di pancitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica e trombocitopenia. Tutti i pazienti devono essere informati di rivolgersi immediatamente al medico nel caso sviluppassero segni o sintomi compatibili con discrasie ematiche (ad es., febbre persistente, ecchimosi, sanguinamento, pallore). L'interruzione della terapia con golimumab deve essere presa in considerazione in pazienti con confermate alterazioni ematologiche significative.

Somministrazione concomitante di antagonisti del TNF e anakinra Negli studi clinici di associazione di anakinra e un altro medicinale inibitore del TNF, etanercept, si sono verificate infezioni gravi e neutropenia, senza un beneficio clinico aggiuntivo. Data la natura degli eventi avversi osservati con questa terapia di associazione, possono verificarsi tossicità simili con l'associazione di anakinra e altri medicinali inibitori del TNF. L'associazione di golimumab e anakinra non è raccomandata.

Somministrazione concomitante di antagonisti del TNF e abatacept Negli studi clinici, l'utilizzo combinato di antagonisti del TNF e abatacept è stato associato a un aumento del rischio di infezioni, comprese le infezioni gravi, rispetto agli antagonisti del TNF utilizzati da soli, senza un aumento del beneficio clinico. L'associazione di golimumab e abatacept non è raccomandata.

Somministrazione concomitante con altre terapie biologiche Ci sono informazioni insufficienti riguardo l'uso concomitante di golimumab con altre terapie biologiche usate per trattare le stesse condizioni di golimumab. L'uso concomitante di golimumab con queste terapie biologiche non è raccomandato a causa della possibilità di un aumento del rischio di infezione e di altre potenziali interazioni farmacologiche.

Sostituzione tra biologici DMARD Si deve usare cautela e i pazienti devono continuare ad essere monitorati quando si passa da un biologico all'altro, poiché la sovrapposizione dell'attività biologica può ulteriormente aumentare il rischio di eventi avversi, compresa l'infezione.

Vaccinazioni/agenti infettivi terapeutici I pazienti trattati con golimumab possono ricevere vaccinazioni concomitanti, esclusi i vaccini vivi (vedere paragrafi 4.5 e 4.6). In pazienti trattati con terapia anti-TNF, sono disponibili dati limitati sulla risposta ad una vaccinazione con vaccini vivi o sulla trasmissione secondaria dell'infezione con la somministrazione di vaccini vivi. L'uso di vaccini vivi può provocare infezioni cliniche, comprese le infezioni disseminate.

Altri usi di agenti infettivi terapeutici come i batteri vivi attenuati (ad es., instillazioni endovesicali con BCG per il trattamento del cancro) possono provocare infezioni cliniche, comprese infezioni disseminate. Si raccomanda di non somministrare gli agenti infettivi terapeutici in concomitanza con golimumab.

Reazioni allergiche Dopo l'immissione in commercio del medicinale, gravi reazioni di ipersensibilità sistemica (inclusa reazione anafilattica) sono state riportate in seguito alla somministrazione di golimumab. Alcune di queste reazioni si sono verificate dopo la prima somministrazione di golimumab. In caso di reazione anafilattica o di altre reazioni allergiche gravi, si deve interrompere immediatamente la somministrazione di golimumab e iniziare una terapia appropriata.

Sensibilità al lattice Il cappuccio dell'ago sulla penna preimpilata o sulla siringa preimpilata è prodotto con lattice contenente gomma naturale essiccata e può causare reazioni allergiche nei soggetti sensibili al lattice.

Popolazioni speciali Anziani (≥ 65 anni) Negli studi di Fase III su AR, AP, SA e CU, non sono state osservate differenze complessive negli eventi avversi (EA), negli eventi avversi gravi (EAG) e nelle infezioni gravi in pazienti di età pari o superiore a 65 anni in terapia con golimumab, rispetto ai pazienti più giovani. Tuttavia, si deve usare cautela nel trattamento degli anziani e prestare particolare attenzione alla comparsa di infezioni. Non ci sono stati pazienti di età pari o superiore a 45 anni nello studio sulla SpA assiale nr.

Compromissione renale ed epatica Non sono stati condotti studi specifici con golimumab nei pazienti affetti da compromissione renale o epatica. Golimumab deve essere usato con cautela in soggetti con funzionalità epatica compromessa (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica Vaccinazioni Se possibile, prima di iniziare la terapia con golimumab, si raccomanda di mettere in regola i pazienti pediatrici con tutte le immunizzazioni in accordo con le linee guida vigenti per l'immunizzazione (vedere sopra il paragrafo Vaccinazioni/agenti infettivi terapeutici).

Eccipienti Simponi contiene sorbitolo (E420). In pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, l'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato (vedere paragrafo 2).

Potenziale di errori di trattamento Simponi è registrato in dosaggi da 50 mg e 100 mg per somministrazione sottocutanea. È importante che venga usato il giusto dosaggio per somministrare la dose corretta come indicato nella posologia (vedere paragrafo 4.2). Si deve prestare attenzione nel fornire il giusto dosaggio per assicurare che i pazienti non siano sottodosati o sovradosati.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Uso concomitante con altre terapie biologiche Non è raccomandata l'associazione di golimumab con altre terapie biologiche usate per trattare le stesse condizioni di golimumab, compresi anakinra e abatacept (vedere paragrafo 4.4).

Vaccini vivi/agenti infettivi terapeutici I vaccini vivi non devono essere somministrati contemporaneamente a golimumab (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Gli agenti infettivi terapeutici non devono essere somministrati contemporaneamente a golimumab (vedere paragrafo 4.4).

Metotrexato Benché l'uso concomitante di metotrexato (MTX) generi un aumento delle concentrazioni minime di golimumab allo stato stazionario (steady state) in pazienti con AR, AP o SA, i dati non suggeriscono la necessità di aggiustamento della dose di golimumab o di MTX (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili Le donne potenzialmente fertili devono ricorrere a un adeguato metodo contraccettivo per prevenire una gravidanza e continuarne l'uso per almeno 6 mesi dopo l'ultima somministrazione di golimumab.

Gravidanza Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di golimumab in donne in gravidanza. A causa della sua inibizione del TNF, la somministrazione di golimumab durante la gravidanza può influire sulle normali risposte immunitarie del neonato. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). L'uso di golimumab non è raccomandato nelle donne in gravidanza; golimumab deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se strettamente necessario. Golimumab attraversa la placenta. Successivamente al trattamento con un anticorpo monoclonale inibitore del TNF durante la gravidanza, l'anticorpo è stato ritrovato fino a 6 mesi nel siero dei lattanti nati da donne trattate. Conseguentemente, questi lattanti possono avere un aumento del rischio di infezione. La somministrazione di vaccini vivi nei lattanti esposti *in utero* a golimumab non è raccomandata per i 6 mesi successivi all'ultima iniezione di golimumab alla madre durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Allattamento al seno Non è noto se golimumab sia escreto nel latte materno o assorbito sistematicamente dopo l'ingestione. È stato dimostrato che golimumab passa nel latte delle scimmie e, poiché le immunoglobuline umane sono escrete nel latte, le donne non devono allattare al seno durante il trattamento e fino ad almeno 6 mesi dopo il trattamento con golimumab.

Fertilità Non sono stati condotti negli animali studi sulla fertilità con golimumab. Uno studio di fertilità nei topi, usando un anticorpo analogo che inibisce selettivamente l'attività funzionale del TNF_α murino, non ha mostrato effetti rilevanti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Simponi altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. A seguito della somministrazione di Simponi, tuttavia si possono verificare capogiri (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza Nel periodo controllato degli studi pivotal su AR, AP, SA, SpA assiale nr e CU, l'infezione del tratto respiratorio superiore è stata la più comune reazione avversa (AR) riportata nel 12,6% dei pazienti trattati con golimumab rispetto all'11,0% dei pazienti di controllo. Le AR più gravi riportate per golimumab includono le infezioni gravi (comprese sepsi, polmonite, TB, infezioni fungine invasive e infezioni opportunistiche), malattie demielinizzanti, riattivazione dell'HBV, CHF, processi autoimmuni (sindrome simil-lupus), reazioni ematologiche, grave ipersensibilità sistemica (compresa reazione anafilattica), vasculite, linfoma e leucemia (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse Le AR osservate negli studi clinici e riportate a livello mondiale dopo l'immissione in commercio di golimumab sono elencate nella Tabella 1. Nell'ambito della Classificazione per Sistemi e Organi, le AR sono elencate in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto

comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1

Tabella delle AR

Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione delle vie respiratorie superiori (rinofaringite, faringite, laringite e rinite)
Comune:	Infezioni batteriche (come cellulite), infezione delle vie respiratorie inferiori (come polmonite), infezioni virali (come influenza e herpes), bronchite, sinusite, infezioni micotiche superficiali, ascesso
Non comune:	Sepsi incluso shock settico, pielonefrite
Raro:	Tubercolosi, infezioni opportunistiche (come infezioni fungine invasive [istoplasmosi, coccidioidomicosi, pneumocistosi], batteriche, infezione da micobatteri atipici e protozoaria), riattivazione dell'epatite B, artrite batterica, borsite infettiva
Tumori benigni, maligni e non specificati	
Non comune:	Neoplasie (come cancro della pelle, carcinoma a cellule squamose e nevo melanocitico)
Raro:	Linfoma, leucemia, melanoma, carcinoma a cellule di Merkel
Non nota:	Linfoma epatosplenico a cellule T*
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune:	Leucopenia (inclusa neutropenia), anemia
Non comune:	Trombocitopenia, pancitopenia
Raro:	Anemia aplastica, agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario	
Comune:	Reazioni allergiche (broncospasmo, ipersensibilità, orticaria), autoanticorpo positivo
Raro:	Reazioni di ipersensibilità sistemiche gravi (inclusa reazione anafilattica), vasculite (sistemica), sarcoidosi
Patologie endocrine	
Non comune:	Patologia della tiroide (come ipotiroidismo, ipertiroidismo e gozzo)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune:	Aumento della glicemia, aumento dei lipidi
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Depressione, insonnia
Patologie del sistema nervoso	
Comune:	Capogiri, mal di testa, parestesia
Non comune:	Patologie dell'equilibrio
Raro:	Malattie demielinizzanti (centrali e periferiche), disgeusia
Patologie dell'occhio	
Non comune:	Patologie della vista (come offuscamento della vista e diminuzione della acuità visiva), congiuntivite, allergia oculare (come prurito e irritazione)
Patologie cardiache	
Non comune:	Aritmia, coronaropatia ischemica
Raro:	Insufficienza cardiaca congestizia (nuova insorgenza o peggioramento)
Patologie vascolari	
Comune:	Iperensione
Non comune:	Trombosi (come venosa profonda e aortica), arrossamento
Raro:	Fenomeno di Raynaud
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	Asma e relativi sintomi (come sibilo e iperreattività bronchiale)
Non comune:	Malattia polmonare interstiziale
Patologie gastrointestinali	
Comune:	Dispepsia, dolore gastrointestinale e addominale, nausea, patologie gastrointestinali infiammatorie (come gastrite e colite), stomatite
Non comune:	Costipazione, malattia da reflusso gastroesofageo
Patologie epatobiliari	
Comune:	Aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi
Non comune:	Colelitiasi, patologie epatiche
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	Prurito, eruzione cutanea, alopecia, dermatite
Non comune:	Reazioni cutanee bollose, psoriasi (nuova insorgenza o peggioramento della preesistente psoriasi palmo/plantare e pustolosa), orticaria
Raro:	Reazioni lichenoidi, esfoliazione cutanea, vasculite (cutanea)

Non nota:	Peggioramento dei sintomi della dermatomiosite
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	
Raro:	Sindrome simil-lupus
Patologie renali e urinarie	
Raro:	Patologie della vescica, patologie renali
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	Patologia della mammella, patologie mestruali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune:	Piressia, astenia, reazioni al sito di iniezione (come eritema al sito di iniezione, orticaria, indurimento, dolore, ecchimosi, prurito, irritazione e parestesia), dolore toracico
Raro:	Guarigione difficoltosa
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune:	Fratture ossee

* Osservata con altri medicinali inibitori del TNF.

In questo paragrafo, la durata mediana del follow-up (approssimativamente 4 anni) viene generalmente presentata per tutti gli usi di golimumab. Laddove l'uso di golimumab viene descritto per dose, la durata mediana del follow-up varia (approssimativamente 2 anni per una dose da 50 mg, approssimativamente 3 anni per una dose da 100 mg) in quanto i pazienti potevano essere sottoposti ad uno switch tra le dosi.

Descrizione di reazioni avverse selezionate *Infezioni* Nel periodo controllato degli studi pivotal, l'infezione delle vie respiratorie superiori è stata la più comune reazione avversa segnalata nel 12,6% dei pazienti trattati con golimumab (incidenza per 100 soggetti/anno: 60,8; IC al 95%: 55,0-67,1) rispetto all'11,0% dei pazienti di controllo (incidenza per 100 soggetti/anno: 54,5; IC al 95%: 46,1-64,0). Nelle fasi controllate e non controllate degli studi con un follow-up mediano di approssimativamente 4 anni, l'incidenza per 100 soggetti/anno delle infezioni del tratto respiratorio superiore è stata di 34,9 eventi; IC al 95%: 33,8-36,0 per i pazienti trattati con golimumab. Nel periodo controllato degli studi pivotal le infezioni sono state osservate nel 23,0% dei pazienti trattati con golimumab (incidenza per 100 soggetti/anno: 132,0; IC al 95%: 123,3, 141,1) rispetto al 20,2% dei pazienti di controllo (incidenza per 100 soggetti/anno: 122,3; IC al 95%: 109,5-136,2). Nelle fasi controllate e non controllate degli studi con un follow-up mediano di approssimativamente 4 anni, l'incidenza per 100 soggetti/anno delle infezioni è stata di 81,1 eventi; IC al 95%: 79,5-82,8 per i pazienti trattati con golimumab. Nel periodo controllato degli studi su AR, AP, SA e SpA assiale nr, le infezioni gravi sono state osservate nell'1,2% dei pazienti trattati con golimumab e nell'1,2% dei pazienti di controllo. L'incidenza delle infezioni gravi per 100 soggetti/anno durante il follow-up nel periodo controllato degli studi su AR, AP, SA e nr-Axial SpA è stata di 7,3; IC al 95%: 4,6-11,1 per il gruppo trattato con 100 mg di golimumab, di 2,9; IC al 95%: 1,2-6,0 per il gruppo trattato con 50 mg di golimumab e di 3,6; IC al 95%: 1,5-7,0 per il gruppo placebo. Nel periodo controllato degli studi sulla CU di induzione con golimumab, sono state osservate infezioni gravi nello 0,8% dei pazienti trattati con golimumab rispetto all'1,5% dei pazienti di controllo. Le infezioni gravi, osservate nei pazienti trattati con golimumab, comprendevano tubercolosi, infezioni batteriche comprese sepsi e polmoniti, infezioni micotiche invasive e altre infezioni opportunistiche. Alcune di queste infezioni sono state fatali. Nelle parti controllate e non controllate degli studi pivotal con un follow-up mediano fino a 3 anni, c'è stata una maggiore incidenza di infezioni gravi, incluse le infezioni opportunistiche e la TB nei pazienti trattati con 100 mg di golimumab rispetto ai pazienti trattati con 50 mg di golimumab. L'incidenza per 100 soggetti/anno di tutte le infezioni gravi è stata di 4,1; IC al 95%: 3,6-4,5, per i pazienti trattati con 100 mg di golimumab e di 2,5; IC al 95%: 2,0-3,1, per i pazienti trattati con 50 mg di golimumab.

Neoplasie maligne *Linfoma* L'incidenza di linfoma nei pazienti trattati con golimumab durante gli studi pivotal è stata maggiore rispetto a quella attesa nella popolazione in generale. Nelle parti controllate e non controllate di questi studi con un follow-up mediano fino a 3 anni, una maggiore incidenza di linfoma è stata osservata nei pazienti trattati con 100 mg di golimumab rispetto ai pazienti trattati con 50 mg di golimumab. Il linfoma è stato diagnosticato in 11 soggetti (1 nei gruppi di trattamento con golimumab 50 mg e 10 nei gruppi di trattamento con golimumab 100 mg) con un'incidenza (IC al 95%) per 100 soggetti/anno di follow-up di 0,03 (0,00-0,15) e 0,13 (0,06-0,24) eventi rispettivamente per golimumab 50 mg e golimumab 100 mg e 0,00 (0,00-0,57) eventi per il placebo. La maggior parte dei linfomi si è verificata nello studio GO-AFTER nel quale sono stati arruolati pazienti esposti in precedenza a medicinali anti-TNF e con una durata più lunga e più refrattaria della malattia (vedere paragrafo 4.4).

Neoplasie maligne diverse dal linfoma Nei periodi controllati degli studi pivotal e per approssimativamente 4 anni di follow-up, l'incidenza delle neoplasie maligne diverse da linfoma (escluso il tumore cutaneo non melanoma) è stata simile tra il gruppo di trattamento con golimumab e quello di controllo. Per approssimativamente 4 anni di follow-up, l'incidenza di neoplasie maligne diverse dal linfoma (escluso il tumore cutaneo non melanoma) è stata simile a quella della popolazione generale.

Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal con un follow-up mediano fino a 3 anni il tumore cutaneo non melanoma è stato diagnosticato in 5 soggetti trattati con placebo, in 10 trattati con golimumab 50 mg e in 31 trattati con golimumab 100 mg con un'incidenza (IC al 95%) per 100 soggetti/anno di follow-up pari a 0,36 (0,26-0,49) per golimumab combinato e 0,87 (0,28-2,04) per il placebo.

Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal con un follow-up mediano fino a 3 anni sono state diagnosticate neoplasie maligne oltre al melanoma, al tumore cutaneo non melanoma e al linfoma in 5 soggetti trattati con placebo, in 21 trattati con golimumab 50 mg e in 34 trattati con golimumab 100 mg con un'incidenza (IC al 95%) per 100 soggetti/anno di follow-up pari a 0,48 (0,36-0,62) per golimumab combinato e 0,87 (0,28-2,04) per il placebo (vedere paragrafo 4.4).

Casi segnalati negli studi clinici in presenza di asma In uno studio clinico esplorativo, pazienti affetti da asma grave persistente hanno ricevuto una dose di carico di golimumab (150% della dose in trattamento assegnata) per via sottocutanea alla settimana 0, seguita da golimumab 200 mg, golimumab 100 mg o golimumab 50 mg ogni 4 settimane per via sottocutanea fino alla settimana 52. Sono state segnalate otto neoplasie maligne nel gruppo di trattamento con golimumab in associazione (n = 230) e nessuna nel gruppo di trattamento con placebo (n = 79). Il linfoma è stato segnalato in 1 paziente, il tumore cutaneo non melanoma in 2 pazienti e altre neoplasie maligne in 5 pazienti. Non c'è stato alcun accorpamento specifico di alcun tipo di neoplasia maligna. Nella fase dello studio controllata con placebo, l'incidenza (IC al 95%) di tutte le neoplasie maligne per 100 soggetti/anno di follow-up è stata di 3,19 (1,38-6,28) nel gruppo di trattamento con golimumab. In questo studio, l'incidenza (IC al 95%) per 100 soggetti/anno di follow-up in pazienti trattati con golimumab è stata di 0,40 (0,01-2,20) per il linfoma, 0,79 (0,10-2,86) per il tumore cutaneo non melanoma e 1,99 (0,64-4,63) per le altre neoplasie maligne. Per i soggetti trattati con placebo, l'incidenza (IC al 95%) di queste neoplasie maligne per 100 soggetti/anno di follow-up è stata di 0,00 (0,00-2,94). Non è noto il significato di questi risultati.

Eventi neurologici Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal con un follow-up mediano fino a 3 anni, è stata osservata una maggiore incidenza di demielinizzazione in pazienti trattati con 100 mg di golimumab rispetto ai pazienti trattati con 50 mg di golimumab (vedere paragrafo 4.4).

Aumenti degli enzimi epatici Nei periodi controllati degli studi pivotal su AR e AP, sono stati osservati lievi aumenti di ALT (> 1 e < 3 volte il limite superiore della norma (ULN)) in percentuali simili nei pazienti trattati con golimumab e in quelli di controllo negli studi su AR e AP (da 22,1% a 27,4% di pazienti); negli studi sulla SA e sulla SpA assiale nr, lievi aumenti di ALT sono stati osservati maggiormente nei pazienti trattati con golimumab (26,9%) rispetto a quelli di controllo (10,6%). Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal su AR e AP, con un follow-up mediano di approssimativamente 5 anni, l'incidenza dei lievi aumenti di ALT era simile per i pazienti trattati con golimumab e quelli di controllo negli studi su AR e AP. Nel periodo controllato degli studi pivotal sulla CU di induzione con golimumab, lievi aumenti di ALT (> 1 e < 3 volte il ULN) sono stati osservati in percentuali simili nei pazienti trattati con golimumab e in quelli di controllo (rispettivamente da 8,0% a 6,9%). Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal su CU con un follow-up mediano di approssimativamente 2 anni, la percentuale di pazienti con lievi aumenti di ALT è stata del 24,7% nei pazienti che ricevevano golimumab durante il periodo di mantenimento dello studio sulla CU. Nel periodo controllato degli studi pivotal sull'AR e sulla SA, gli aumenti di ALT ≥ 5 volte l'ULN sono stati non comuni e sono stati osservati in un numero di pazienti trattati con golimumab maggiore (da 0,4% a 0,9%) rispetto ai pazienti di controllo (0,0%). Questa tendenza non è stata osservata nella popolazione con AP. Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal su AR, AP e SA con un follow-up mediano di 5 anni, l'incidenza degli aumenti di ALT ≥ 5 volte l'ULN era simile sia per i pazienti trattati con golimumab, sia per i pazienti di controllo. In generale, questi aumenti sono stati asintomatici e le anomalie sono diminuite o si sono risolte con la continuazione o l'interruzione di golimumab o con la modifica dei medicinali concomitanti. Non sono stati riportati casi nei periodi controllati e non controllati dello studio sulla SpA assiale nr (fino a 1 anno). Nei periodi controllati degli studi pivotal sulla CU, di induzione con golimumab, aumenti di ALT $\geq 5 \times$ ULN sono stati osservati in percentuali simili nei pazienti trattati con golimumab e nei pazienti trattati con placebo (rispettivamente da 0,3% a 1,0%). Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal su CU con un follow-up mediano di approssimativamente 2 anni, la percentuale di pazienti con aumenti di ALT $\geq 5 \times$ ULN è stata dello 0,8% nei pazienti che ricevevano golimumab durante il periodo di mantenimento dello studio sulla CU. Negli studi pivotal su AR, AP, SA e SpA assiale nr, un paziente in uno studio sulla AR con anomalie epatiche preesistenti e medicinali con fattore di confondimento, trattato con golimumab, ha sviluppato epatite letale non infettiva con ittero. Il ruolo di golimumab come fattore contribuente o di aggravamento non può essere escluso.

Reazioni al sito di iniezione Nei periodi controllati degli studi pivotal sono state osservate reazioni al sito di iniezione nel 5,4% dei pazienti trattati con golimumab, rispetto al 2,0% dei pazienti di controllo. La presenza di anticorpi contro golimumab può aumentare il rischio di reazioni al sito di iniezione. La maggior parte delle reazioni al sito di iniezione è stata lieve e moderata e la maggior parte delle manifestazioni frequenti era rappresentata da eritema al sito di iniezione. Le reazioni al sito di iniezione generalmente non richiedono la sospensione del trattamento con il medicinale.

Negli studi controllati di Fase IIb e/o III su AR, AP, SA, SpA assiale nr, grave asma persistente e negli studi di Fase II/III sulla CU, nessun paziente trattato con golimumab ha sviluppato reazioni anafilattiche.

Anticorpi autoimmuni Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal con 1 anno di follow-up, il 3,5% dei pazienti trattati con golimumab e il 2,3% dei pazienti di controllo avevano una positività recente agli ANA (a titolazioni di 1:160 o superiori). La frequenza degli anticorpi anti-dsDNA a 1 anno di follow-up nei pazienti anti-dsDNA negativi al basale era l'1,1%.

Popolazione pediatrica Artrite idiopatica giovanile poliarticolare La sicurezza di golimumab è stata studiata in uno studio di Fase III su 173 pazienti con AIGP da 2 a 17 anni di età. Il follow-up medio è stato di circa due anni. In questo studio, il tipo e la frequenza degli eventi avversi riportati sono stati generalmente simili a quelli visti in studi negli adulti con AR.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In uno studio clinico sono state somministrate dosi singole fino a 10 mg/kg per via endovenosa, senza alcuna tossicità dose-limitante. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per individuare i segni e i sintomi degli eventi avversi e di istituire immediatamente un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), codice ATC: L04AB06

Meccanismo d'azione Golimumab è un anticorpo monoclonale umano che forma complessi stabili ad elevata affinità sia per la forma solubile, sia per quella transmembrana bioattiva del TNF- α umano, impedendo il legame del TNF- α ai suoi recettori.

Effetti farmacodinamici Il legame di golimumab al TNF umano ha mostrato di inibire l'espressione sulla superficie cellulare, indotta dal TNF- α , delle molecole di adesione, selettina E, molecola di adesione alle cellule vascolari di tipo 1 (VCAM) e molecola di adesione intracellulare di tipo 1 (ICAM) da parte delle cellule endoteliali umane. *In vitro*, anche la secrezione, indotta dal TNF, di interleuchina (IL)-6, IL-8 e fattore stimolante la crescita delle colonie granulocitarie e macrofagiche (GM-CSF) da parte delle cellule endoteliali umane, è stata inibita da golimumab.

Un miglioramento dei livelli di proteina C-reattiva (PCR) è stato osservato rispetto ai gruppi trattati con placebo e, il trattamento con Simponi ha generato riduzioni significative dei livelli sierici rispetto al basale di IL-6, ICAM-1, metallo proteinasi della matrice 3 (MMP) e fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF), rispetto al trattamento di controllo. Inoltre, nei pazienti con AR e SA i livelli di TNF- α si sono abbassati e nei pazienti con AP i livelli di IL-8 sono diminuiti. Queste variazioni sono state osservate nella prima valutazione (settimana 4) dopo la somministrazione iniziale di Simponi e sono generalmente durate fino alla settimana 24.

Efficacia clinica Artrite reumatoide L'efficacia di Simponi è stata dimostrata in tre studi clinici multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, condotti in più di 1500 pazienti di età ≥ 18 anni, con AR in fase attiva da moderata a grave, diagnosticata secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) per almeno un periodo di 3 mesi prima dello screening. I pazienti dovevano presentare almeno 4 articolazioni tumefatte e 4 articolazioni dolenti. Simponi o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane.

GO-FORWARD ha valutato 444 pazienti con AR in fase attiva, nonostante una dose stabile di almeno 15 mg/settimana di MTX e che non erano stati trattati in precedenza con alcun medicinale anti-TNF. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX o Simponi 100 mg + placebo. Dopo la settimana 24, i pazienti che ricevevano placebo + MTX venivano assegnati a Simponi 50 mg + MTX. Alla settimana 52 i pazienti entravano in uno studio in aperto con estensione nel lungo termine.

GO-AFTER ha valutato 445 pazienti trattati in precedenza con uno o più medicinali anti-TNF, adalimumab, etanercept, o infliximab. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo, Simponi 50 mg, o Simponi 100 mg. Durante lo studio, i pazienti hanno potuto continuare la terapia concomitante di

DMARD con MTX, sulfasalazina (SSZ), e/o idrossiclorochina (HCQ). Le motivazioni indicate per l'interruzione di precedenti terapie con anti-TNF sono state mancanza di efficacia (58%), intolleranza (13%), e/o motivi diversi da sicurezza o efficacia (29%, per lo più per ragioni finanziarie).

GO-BEFORE ha valutato 637 pazienti con AR in fase attiva, MTX-naïve e non trattati in precedenza con un medicinale anti-TNF. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX o Simponi 100 mg + placebo. Alla settimana 52, i pazienti entravano in uno studio in aperto con estensione a lungo termine nel quale i pazienti che ricevevano placebo + MTX e presentavano almeno 1 articolazione dolente o tumefatta venivano spostati al trattamento con Simponi 50 mg + MTX.

Nel GO-FORWARD gli endpoint (co)primari erano la percentuale di pazienti che ottenevano una risposta ACR 20 alla settimana 14 e il miglioramento dell'Health Assessment Questionnaire (HAQ) alla settimana 24 rispetto al basale. Nel GO-AFTER l'endpoint primario era la percentuale di pazienti che avevano ottenuto una risposta ACR 20 alla settimana 14. Nel GO-BEFORE, gli endpoint co-primari erano la percentuale di pazienti che avevano ottenuto una risposta ACR 50 alla settimana 24 e un cambiamento dal basale del punteggio Sharp modificato da van der Heijde (vdH-S) alla settimana 52. Oltre agli endpoint primari, sono state svolte valutazioni aggiuntive dell'impatto del trattamento con Simponi su segni e sintomi dell'artrite, risposta radiografica, funzionalità fisica e qualità di vita correlata allo stato di salute.

In linea generale, non sono state osservate differenze clinicamente significative nelle valutazioni dell'efficacia fra i regimi posologici con Simponi 50 mg e 100 mg in associazione con MTX, fino alla settimana 104 nel GO-FORWARD e nel GO-BEFORE e fino alla settimana 24 nel GO-AFTER. In ognuno degli studi sulla AR secondo il disegno dello studio, i pazienti nell'estensione a lungo termine potevano essere sottoposti ad uno switch tra le dosi di Simponi 50 mg e 100 mg a discrezione del medico dello studio.

Segni e sintomi I principali risultati relativi ai criteri ACR per la dose di Simponi da 50 mg alle settimane 14, 24 e 52 per gli studi GO-FORWARD, GO-AFTER e GO-BEFORE sono mostrati nella Tabella 2 e sono descritti qui di seguito. Le risposte sono state osservate nella prima valutazione (settimana 4), dopo la somministrazione iniziale di Simponi. Nello studio GO-FORWARD, tra gli 89 soggetti randomizzati a Simponi 50 mg + MTX, 48 risultavano essere ancora in trattamento alla settimana 104. Tra questi, 40, 33 e 24 pazienti avevano rispettivamente una risposta ACR 20/50/70 alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, sono state osservate percentuali di risposta ACR 20/50/70 simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

Nello studio GO-AFTER, la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta ACR 20, è stata maggiore fra i pazienti in terapia con Simponi rispetto a quelli trattati con placebo, a prescindere dal motivo segnalato per l'interruzione di una o più terapie anti-TNF.

Tabella 2

Principali risultati di efficacia delle parti controllate degli studi GO-FORWARD, GO-AFTER e GO-BEFORE

	GO-FORWARD AR in fase attiva nonostante MTX		GO-AFTER AR in fase attiva, trattata in precedenza con uno o più medicinali anti-TNF		GO-BEFORE AR in fase attiva, MTX Naïve	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
% di pazienti che hanno risposto						
ACR 20						
Settimana 14	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
Settimana 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Settimana 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Settimana 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Settimana 24	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
Settimana 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Settimana 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Settimana 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Settimana 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n corrisponde ai pazienti randomizzati; il numero effettivo di pazienti valutabili per ciascun endpoint può variare per timepoint.

* p ≤ 0,001

NA: Non Applicabile

Nello studio GO-BEFORE l'analisi primaria nei pazienti con artrite reumatoide da moderata a severa (gruppi in combinazione con Simponi 50 e 100 mg + MTX vs MTX da solo per ACR 50) non è risultata statisticamente significativa alla settimana 24 (p = 0,053). Alla settimana 52 in tutta la popolazione, la percentuale di pazienti nel gruppo Simponi 50 mg + MTX che ha ottenuto una risposta ACR era generalmente più alta ma non significativamente diversa quando confrontata con MTX da solo (vedere Tabella 2). Sono state condotte analisi aggiuntive nei sottogruppi rappresentativi della popolazione indicata di pazienti con AR grave, attiva e progressiva. Un effetto generalmente superiore è stato dimostrato con Simponi 50 mg + MTX versus MTX da solo nella popolazione indicata in confronto con la popolazione totale.

Negli studi GO-FORWARD e GO-AFTER, sono state osservate risposte statisticamente e clinicamente significative nella scala DAS28 (Disease Activity Scale) in ogni fase pre-specificata, alla settimana 14 e alla settimana 24 (p ≤ 0,001). Tra i pazienti che rimanevano in trattamento con Simponi, randomizzati all'inizio dello studio, le risposte DAS28 venivano mantenute fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, le risposte DAS28 sono state simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

Nello studio GO-BEFORE è stata valutata la risposta clinica maggiore, definita come mantenimento di una risposta ACR 70 su un periodo continuativo di 6 mesi. Alla settimana 52, il 15% dei pazienti del gruppo Simponi 50 mg + MTX raggiungeva una risposta clinica superiore rispetto al 7% dei pazienti del gruppo placebo + MTX (p = 0,018). Tra i 159 soggetti randomizzati a Simponi 50 mg + MTX, 96 erano ancora in trattamento alla settimana 104. Tra questi 85, 66 e 53 pazienti hanno avuto rispettivamente una risposta ACR 20/50/70 alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con

Simponi, sono state osservate percentuali di risposta ACR 20/50/70 simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

Risposta radiografica Nello studio GO-BEFORE le variazioni rispetto al basale nel punteggio vdH-S, un punteggio composto del danno strutturale che misura radiograficamente il numero e la dimensione delle erosioni articolari e il grado di riduzione dello spazio articolare nelle mani/polsi e piedi, è stato usato per valutare il grado di danno strutturale. I principali risultati per Simponi alle dosi di 50 mg alla settimana 52 sono presentati nella Tabella 3. Il numero dei pazienti con nessuna nuova erosione o modifica dal basale nel punteggio totale vdH-S ≤ 0 era significativamente più alto nel gruppo in trattamento con Simponi rispetto al gruppo di controllo ($p = 0,003$). Gli effetti radiografici osservati alla settimana 52 si sono mantenuti fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, gli effetti radiografici sono stati simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

Tabella 3

Media (DS) delle modifiche radiografiche dal basale alla settimana 52 nel punteggio vdH-S totale in tutta la popolazione dello studio GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Punteggio Totale		
Basale	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Modifiche dal basale	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Punteggio di erosione		
Basale	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Modifiche dal basale	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Punteggio JSN		
Basale	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Modifiche dal basale	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n corrisponde ai pazienti randomizzati

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Funzionalità fisica e qualità di vita correlata allo stato di salute La funzionalità fisica e l'invalidità sono state valutate come endpoint separato negli studi GO-FORWARD e GO-AFTER, usando l'indice d'invalidità dell'HAQ DI. In questi studi, alla settimana 24, Simponi ha mostrato un miglioramento dell'HAQ DI clinicamente e statisticamente significativo, rispetto al basale, se paragonato al gruppo di controllo. Tra i pazienti che rimanevano in trattamento con Simponi, randomizzati all'inizio dello studio, il miglioramento dell'HAQ DI è stato mantenuto fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, il miglioramento dell'HAQ DI è stato simile dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

Nello studio GO-FORWARD sono stati evidenziati miglioramenti clinicamente e statisticamente significativi nella qualità di vita correlata allo stato di salute, in base alla misurazione del punteggio della componente fisica di SF-36 nei pazienti trattati con Simponi versus placebo alla settimana 24. Tra i pazienti che rimanevano in trattamento con Simponi, randomizzati all'inizio dello studio, il miglioramento di SF-36 è stato mantenuto fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, il miglioramento della componente fisica di SF-36 è stato simile dalla settimana 104 fino alla settimana 256. Negli studi GO-FORWARD e GO-AFTER, sono stati osservati miglioramenti statisticamente significativi nell'affaticamento, secondo la scala FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue).

Artrite psoriasica L'efficacia e la sicurezza di Simponi sono state valutate in uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (GO-REVEAL), condotto in 405 pazienti adulti con AP in fase attiva (≥ 3 articolazioni tumefatte e ≥ 3 articolazioni dolenti), nonostante la terapia con antinfiammatori non steroidei (FANS) o DMARD. I pazienti di questo studio avevano una diagnosi di AP da almeno 6 mesi e almeno una lieve psoriasi. Sono stati arruolati i pazienti con ciascun sottotipo di artrite psoriasica, compresa artrite poliarticolare senza noduli reumatoidi (43%), artrite periferica asimmetrica (30%), artrite delle articolazioni interfalangee distali (DIP) (15%), spondilite con artrite periferica (11%) e artrite mutilante (1%). Non è stato consentito alcun trattamento precedente con un medicinale anti-TNF. Simponi o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo, Simponi 50 mg, o Simponi 100 mg. Dopo la settimana 24, i pazienti che ricevevano placebo venivano assegnati a Simponi 50 mg. Alla settimana 52 i pazienti entravano in uno studio di estensione in aperto a lungo termine.

Il 48% circa dei pazienti ha continuato la somministrazione di dosi stabili di metotrexato (≤ 25 mg/settimana). Gli endpoint co-primari sono stati la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta ACR 20 alla settimana 14 e la variazione rispetto al basale del punteggio totale vdH-S modificato per l'AP alla settimana 24. In generale, non sono state osservate differenze clinicamente significative nelle misure dell'efficacia fra i regimi di dosaggio con Simponi 50 mg e 100 mg fino alla settimana 104. Secondo il disegno dello studio, i pazienti nell'estensione a lungo termine potevano essere sottoposti ad uno switch tra le dosi di Simponi 50 mg e 100 mg a discrezione del medico dello studio.

Segni e sintomi I principali risultati per le dosi da 50 mg alle settimane 14 e 24 sono mostrati nella Tabella 4 e sono descritti qui di seguito.

Tabella 4

Principali risultati di efficacia dello studio GO-REVEAL

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
% di pazienti che hanno risposto		
ACR 20		
Settimana 14	9%	51%
Settimana 24	12%	52%

ACR 50		
Settimana 14	2%	30%
Settimana 24	4%	32%
ACR 70		
Settimana 14	1%	12%
Settimana 24	1%	19%
PASI ^b 75 ^c		
Settimana 14	3%	40%
Settimana 24	1%	56%

* $p < 0,05$ per tutti i confronti;

^a n corrisponde ai pazienti randomizzati; il numero effettivo di pazienti valutabili per ciascun endpoint può variare per timepoint

^b Psoriasis Area and Severity Index

^c Sulla base del sottogruppo di pazienti con un coinvolgimento dell'area della superficie corporea (BSA) $\geq 3\%$ al basale, 79 pazienti (69,9%) nel gruppo di trattamento con placebo e 109 (74,3%) in quello con Simponi 50 mg.

Le risposte sono state osservate alla prima valutazione (settimana 4), dopo la somministrazione iniziale di Simponi. Sono state riscontrate risposte ACR 20 simili alla settimana 14 nei pazienti con artrite poliarticolare in assenza di noduli reumatoidi e sottotipi di AP, artrite periferica asimmetrica. Il numero di pazienti con altri sottotipi di AP era troppo esiguo per consentire una valutazione significativa. Le risposte osservate nei gruppi di trattamento con Simponi erano simili nei pazienti trattati o meno con MTX concomitante. Tra i 146 pazienti randomizzati a Simponi 50 mg, 70 risultavano essere ancora in trattamento alla settimana 104. Tra questi 70 pazienti, 64, 46 e 31 pazienti avevano rispettivamente una risposta ACR 20/50/70. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, sono state osservate percentuali di risposta ACR 20/50/70 simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256. Sono state anche osservate risposte statisticamente significative nel DAS28 alle settimane 14 e 24 ($p < 0,05$). Alla settimana 24, nei pazienti trattati con Simponi, sono stati osservati miglioramenti nei parametri dell'attività periferica tipica dell'artrite psoriasica (ad es., numero di articolazioni tumefatte, numero di articolazioni dolenti, dattilite e entesite). Il trattamento con Simponi ha determinato un miglioramento significativo della funzionalità fisica, valutata dall'HAQ DI e a miglioramenti significativi della qualità di vita correlata allo stato di salute, in base ai punteggi riassuntivi delle componenti fisiche e mentali del SF-36. Tra i pazienti rimasti in trattamento con Simponi, al quale erano stati randomizzati all'inizio dello studio, le risposte DAS28 e HAQ DI venivano mantenute fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, le risposte DAS28 e HAQ DI sono state simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

Risposta radiografica Il danno strutturale di mani e piedi è stato radiologicamente valutato attraverso la variazione rispetto al basale del punteggio vdH-S, modificato per l'AP con l'aggiunta delle articolazioni interfalangee distali (DIP) della mano. Il trattamento con Simponi 50 mg riduce il tasso di progressione del danno articolare periferico in confronto al trattamento con placebo alla settimana 24 misurata come variazione rispetto al basale del punteggio totale vdH-S modificato (la media \pm punteggio DS era $0,27 \pm 1,3$ nel gruppo placebo confrontato con $-0,16 \pm 1,3$ nel gruppo di Simponi; $p = 0,011$). Dei 146 pazienti che sono stati randomizzati a Simponi 50 mg, i dati dei raggi X alla settimana 52 erano disponibili per 126 pazienti, di questi il 77% non mostrava alcuna progressione rispetto al basale. Alla settimana 104, i dati dei raggi X erano disponibili per 114 pazienti e il 77% non mostrava alcuna progressione rispetto al basale. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, percentuali simili di pazienti non hanno mostrato alcuna progressione rispetto al basale dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

Spondiloartrite assiale Spondilite anchilosante L'efficacia e la sicurezza di Simponi sono state valutate in uno studio clinico multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo (GO-RAISE), condotto in 356 pazienti adulti con spondilite anchilosante in fase attiva (definita come indice Bath dell'attività patologica della spondilite anchilosante (BASDAI) ≥ 4 e una VAS per dolore lombare totale ≥ 4 su una scala da 0 a 10 cm). I pazienti arruolati in questo studio avevano la patologia in fase attiva, nonostante la terapia attuale o precedente con FANS o DMARD e non erano stati trattati in precedenza con alcun medicinale anti-TNF. Simponi o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo, Simponi 50 mg, o Simponi 100 mg e hanno potuto continuare la terapia concomitante di DMARD (MTX, SSZ e/o HCQ). L'endpoint primario è stato la percentuale di pazienti con risposta ASAS 20 (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group) alla settimana 14. I dati di efficacia controllata con placebo sono stati raccolti e analizzati fino alla settimana 24. I principali risultati per la dose da 50 mg sono mostrati nella Tabella 5 e sono descritti qui di seguito. In linea generale, non sono state osservate differenze clinicamente significative nelle misure dell'efficacia fra i regimi posologici con Simponi 50 mg e 100 mg fino alla settimana 24. Secondo il disegno dello studio, i pazienti nell'estensione a lungo termine potevano essere sottoposti ad uno switch tra le dosi di Simponi 50 mg e 100 mg a discrezione del medico dello studio.

Tabella 5
Principali risultati di efficacia dello studio GO-RAISE

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
% di pazienti che hanno risposto		
ASAS 20		
Settimana 14	22%	59%
Settimana 24	23%	56%
ASAS 40		
Settimana 14	15%	45%
Settimana 24	15%	44%
ASAS 5/6		
Settimana 14	8%	50%
Settimana 24	13%	49%

* $p \leq 0,001$ per tutti i confronti

^a n corrisponde ai pazienti randomizzati; il numero effettivo di pazienti valutabili per ciascun endpoint può variare per timepoint

Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, la percentuale di pazienti con risposta ASAS 20 e ASAS 40 è stata simile dalla settimana 24 fino alla settimana 256.

Sono state osservate anche risposte statisticamente significative nel BASDAI 50, 70 e 90 ($p \leq 0,017$) alle settimane 14 e 24. Sono stati riscontrati miglioramenti delle principali misurazioni dell'attività patologica alla prima valutazione (settimana 4) dopo la somministrazione iniziale di Simponi che sono stati mantenuti fino alla settimana 24. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, sono state osservate percentuali simili di variazione rispetto al basale nel BASDAI dalla settimana 24 fino alla settimana 256. È stata osservata un'efficacia costante nei pazienti a prescindere dall'uso di DMARD (MTX, sulfasalazina e/o idrossiclorochina), presenza dell'antigene HLA-B27 o livelli basali di PCR in base alla valutazione delle risposte ASAS 20 alla settimana 14.

Il trattamento con Simponi ha portato a miglioramenti significativi nella funzionalità fisica come valutato dai cambiamenti rispetto al basale in BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) alle settimane 14 e 24. Anche la qualità di vita correlata allo stato di salute, misurato dal punteggio della componente fisica SF-36, è stata migliorata significativamente alle settimane 14 e 24. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, i miglioramenti nella funzionalità fisica e nella qualità di vita correlata allo stato di salute sono stati simili dalla settimana 24 fino alla settimana 256.

Spondiloartrite assiale non radiografica La sicurezza e l'efficacia di Simponi sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (GO-AHEAD) condotto su 197 pazienti adulti con grave SpA assiale nr in fase attiva (definiti come quei pazienti che soddisfacevano i criteri della classificazione ASAS per la diagnosi di spondiloartrite assiale ma che non soddisfacevano i criteri di New York modificati per la diagnosi di SA). I pazienti arruolati in questo studio avevano una malattia in fase attiva (definita in base ad un BASDAI ≥ 4 e ad una Scala Analogica Visiva (VAS) per il dolore dorsale complessivo ≥ 4 , ciascuna su di una scala da 0 a 10 cm) nonostante una terapia con FANS in corso o precedente e non erano stati precedentemente trattati con un qualsiasi medicinale biologico compresa la terapia anti-TNF. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con placebo o con Simponi 50 mg somministrato per via sottocutanea ogni 4 settimane. Alla settimana 16, i pazienti entravano in un periodo di trattamento in aperto nel quale tutti ricevevano Simponi 50 mg somministrato per via sottocutanea ogni 4 settimane fino alla settimana 48 con valutazioni di efficacia effettuate fino alla settimana 52 e follow-up di sicurezza fino alla settimana 60. Approssimativamente il 93% dei pazienti che avevano ricevuto Simponi all'inizio dell'estensione in aperto (settimana 16) rimanevano in trattamento fino alla fine dello studio (settimana 52). Le analisi sono state effettuate sia su tutta la popolazione trattata (AT, N = 197) che sulla popolazione con segni obiettivi di infiammazione (OSI, N = 158, come indicato da elevati livelli di PCR e/o dall'evidenza di sacroileite nella RMI effettuata al basale). I dati di efficacia controllati con placebo sono stati raccolti e analizzati fino alla settimana 16. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che otteneva una risposta ASAS 20 alla settimana 16. I principali risultati sono mostrati nella Tabella 6 e sono descritti di seguito.

Tabella 6

Principali risultati di efficacia dello studio GO-AHEAD alla settimana 16

Miglioramenti nei segni e nei sintomi				
	Tutta la popolazione trattata (AT)		Popolazione con segni obiettivi di infiammazione (OSI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
% di pazienti che hanno risposto				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS remissione parziale	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Inibizione dell'infiammazione nelle articolazioni sacro-iliache (SI) misurata con RMI				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Variazione media nel punteggio SPARCC ^d RMI dell'articolazione sacro-iliaca	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n corrisponde ai pazienti randomizzati e trattati

^b Spondilite anchilosante punteggio di attività della malattia con proteina C reattiva (AT-Placebo, N = 90; AT-Simponi 50 mg, N = 88; OSI-Placebo, N = 71; OSI-Simponi 50 mg, N = 71)

^c n corrisponde al numero di pazienti con dati di RMI al basale e alla settimana 16

^d SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

** $p < 0,0001$ per confronti Simponi vs placebo

* $p < 0,05$ per confronti Simponi vs placebo

Miglioramenti statisticamente significativi nei segni e nei sintomi di grave SpA assiale nr in fase attiva sono stati dimostrati nei pazienti trattati con Simponi 50 mg rispetto al placebo alla settimana 16 (Tabella 6). Miglioramenti sono stati osservati alla prima valutazione (settimana 4) dopo la somministrazione iniziale di Simponi. Il punteggio SPARCC misurato con RMI ha mostrato riduzioni statisticamente significative dell'infiammazione nell'articolazione SI alla settimana 16 nei pazienti trattati con Simponi 50 mg rispetto al placebo (Tabella 6). Il dolore valutato tramite il dolore dorsale complessivo e il dolore dorsale notturno su scala VAS e l'attività della malattia misurata tramite ASDAS-C hanno mostrato anche un miglioramento statisticamente significativo dal basale alla settimana 16 nei pazienti trattati con Simponi 50 mg rispetto al placebo ($p < 0,0001$).

Miglioramenti statisticamente significativi nella mobilità spinale valutata con il BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) e nella funzionalità fisica valutata con il BASFI sono stati dimostrati nei pazienti trattati con Simponi 50 mg rispetto ai pazienti trattati con placebo ($p < 0,0001$). I pazienti trattati con Simponi hanno riportato in modo significativo più miglioramenti nella qualità di vita correlata allo stato di salute valutati tramite ASQoL, EQ-5D e componenti fisiche e mentali del SF-36 e hanno riportato in modo significativo più miglioramenti nella produttività valutati tramite maggiori riduzioni della compromissione complessiva della capacità di lavorare e della compromissione dello svolgimento delle attività quotidiane valutate tramite il questionario

WPAI rispetto ai pazienti che ricevevano placebo.

Per tutti gli endpoint sopra descritti, risultati statisticamente significativi sono stati dimostrati anche nella popolazione OSI alla settimana 16.

In entrambe le popolazioni AT e OSI, i miglioramenti nei segni e sintomi, nella mobilità spinale, nella funzionalità fisica, nella qualità della vita e nella produttività osservati alla settimana 16 tra i pazienti trattati con Simponi 50 mg, persistevano in quei pazienti rimasti nello studio alla settimana 52.

Colite ulcerosa L'efficacia di Simponi è stata valutata in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo condotti in pazienti adulti. Lo studio di induzione (PURSUIT-Induction) ha valutato pazienti con colite ulcerosa in fase attiva di grado da moderato a grave (punteggio Mayo da 6 a 12; subpunteggio endoscopico ≥ 2) che avevano una risposta inadeguata o che non avevano tollerato le terapie convenzionali o che erano corticosteroidi dipendenti. Nella porzione dello studio di conferma della dose, 761 pazienti sono stati randomizzati a ricevere 400 mg di Simponi s.c. alla settimana 0 e 200 mg alla settimana 2, 200 mg di Simponi s.c. alla settimana 0 e 100 mg alla settimana 2 o placebo s.c. alle settimane 0 e 2. Era consentita la somministrazione concomitante di dosi stabili di aminosalicilati per via orale, corticosteroidi e/o agenti immunomodulatori. In questo studio è stata valutata l'efficacia di Simponi fino alla settimana 6.

I risultati dello studio di mantenimento (PURSUIT-Maintenance) si basavano sulla valutazione di 456 pazienti che avevano raggiunto una risposta clinica nella precedente induzione con Simponi. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere Simponi 50 mg, Simponi 100 mg o placebo somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane. Era consentita la somministrazione concomitante di dosi stabili di aminosalicilati per via orale e/o agenti immunomodulatori. I corticosteroidi dovevano essere gradatamente ridotti all'inizio dello studio di mantenimento. In questo studio è stata valutata l'efficacia di Simponi fino alla settimana 54. I pazienti che avevano completato lo studio di mantenimento fino alla settimana 54 hanno continuato il trattamento in uno studio di estensione, con efficacia valutata fino alla settimana 216. La valutazione dell'efficacia nello studio di estensione era basata sui cambiamenti nell'impiego dei corticosteroidi, sulla valutazione globale del medico (PGA) dell'attività della malattia e sul miglioramento della qualità della vita come misurato dal questionario sulla malattia infiammatoria dell'intestino (IBDQ).

Tabella 7

Principali risultati di efficacia degli studi PURSUIT - Induction e PURSUIT - Maintenance

PURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253	
Percentuale di pazienti			
Pazienti in risposta clinica alla settimana 6 ^a	30%	51%**	
Pazienti in remissione clinica alla settimana 6 ^b	6%	18%**	
Pazienti con guarigione della mucosa alla settimana 6 ^c	29%	42%*	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo ^d N = 154	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 100 mg N = 151
Percentuale di pazienti			
Mantenimento della risposta (Pazienti in risposta clinica fino alla settimana 54) ^e	31%	47%*	50%**
Remissione sostenuta (Pazienti in remissione clinica alle settimane 30 e 54) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = numero di pazienti

** $p \leq 0,001$

* $p \leq 0,01$

^a Definita come una riduzione rispetto al basale nel punteggio Mayo $\geq 30\%$ e ≥ 3 punti, accompagnata da una riduzione del subpunteggio del sanguinamento rettale ≥ 1 o un subpunteggio del sanguinamento rettale di 0 o 1.

^b Definita come punteggio Mayo ≤ 2 punti, con nessun subpunteggio individuale > 1

^c Definita come 0 o 1 nel subpunteggio endoscopico del punteggio Mayo.

^d Solo induzione con Simponi.

^e I pazienti sono stati valutati per l'attività della CU con il punteggio parziale Mayo ogni 4 settimane (la perdita di risposta era confermata con l'endoscopia). Pertanto, un paziente che manteneva la risposta era in uno stato di risposta clinica continua ad ogni valutazione clinica fino alla settimana 54.

^f Un paziente doveva essere in remissione alle settimane 30 e 54 (senza mostrare una perdita di risposta in qualsiasi punto temporale fino alla settimana 54) per ottenere una remissione sostenuta.

^g In pazienti di peso inferiore a 80 kg, una percentuale maggiore di pazienti che ricevevano una terapia di mantenimento da 50 mg mostrava una remissione clinica sostenuta rispetto a quelli che ricevevano placebo.

Più pazienti trattati con Simponi mostravano una guarigione sostenuta della mucosa (pazienti con guarigione della mucosa alle settimane 30 e 54) nel gruppo 50 mg (42%, p nominale $< 0,05$) e nel gruppo 100 mg (42%, $p < 0,005$) rispetto ai pazienti del gruppo placebo (27%).

Tra il 54% dei pazienti (247/456) che avevano ricevuto una terapia concomitante con corticosteroidi all'inizio del PURSUIT-Maintenance, la percentuale dei pazienti che avevano mantenuto una risposta clinica fino alla settimana 54 e non avevano ricevuto terapia concomitante con corticosteroidi alla settimana 54 è stata maggiore nel gruppo 50 mg (38%, 30/78) e nel gruppo 100 mg (30%, 25/82) rispetto al gruppo placebo (21%, 18/87). La percentuale di pazienti che avevano eliminato corticosteroidi entro la settimana 54 è stata maggiore nel gruppo 50 mg (41%, 32/78) e nel gruppo 100 mg (33%, 27/82) rispetto al gruppo placebo (22%, 19/87). Tra i pazienti che erano entrati nello studio di estensione, la percentuale dei soggetti che erano rimasti liberi da corticosteroidi era generalmente mantenuta fino alla settimana 216. I pazienti che non hanno raggiunto una risposta clinica alla settimana 6 durante gli studi PURSUIT-Induction sono stati trattati con Simponi 100 mg ogni 4 settimane nello studio PURSUIT-Maintenance. Alla settimana 14, il 28% di questi pazienti ha raggiunto una risposta definita dal punteggio parziale Mayo (riduzione fino a ≥ 3 punti rispetto all'inizio dell'induzione). Alla settimana 54, i risultati clinici osservati in questi pazienti sono stati simili ai risultati clinici riportati nei pazienti che avevano raggiunto una risposta clinica alla settimana 6. Alla settimana 6, Simponi ha migliorato in modo significativo la qualità di vita come misurato dalla variazione rispetto al basale in una misura specifica della malattia, IBDQ (questionario sulla malattia infiammatoria dell'intestino). Tra i pazienti che avevano ricevuto una terapia di mantenimento con Simponi, il miglioramento della qualità di vita come misurato dall'IBDQ è stato mantenuto fino alla settimana 54. Approssimativamente il 63% dei pazienti che avevano ricevuto Simponi all'inizio

dello studio di estensione (settimana 56), rimanevano in trattamento fino alla fine dello studio (ultima somministrazione di golimumab alla settimana 212). **Immunogenicità** Negli studi di Fase III su AR, AP e SA fino alla settimana 52, sono stati individuati anticorpi contro golimumab con il saggio immunoenzimatico (EIA) nel 5% (105/2.062) dei pazienti trattati con golimumab e dove testati, quasi tutti erano anticorpi neutralizzanti *in vitro*. Percentuali analoghe sono state evidenziate nelle indicazioni reumatologiche. La somministrazione concomitante di MTX ha determinato una percentuale di pazienti con anticorpi contro golimumab inferiore a quella dei pazienti che hanno ricevuto golimumab senza MTX (rispettivamente, il 3% circa [41/1.235] versus 8% [64/827]). Nella SpA assiale nr, anticorpi contro golimumab sono stati riscontrati nel 7% (14/193) dei pazienti trattati con golimumab fino alla settimana 52 con il saggio EIA. Negli studi di Fase II e III sulla CU fino alla settimana 54, sono stati individuati anticorpi contro golimumab con il saggio EIA nel 3% (26/946) dei pazienti trattati con golimumab. Il sessantotto per cento (21/31) dei pazienti anticorpo-positivi avevano anticorpi neutralizzanti *in vitro*. Il trattamento concomitante con immunomodulatori (azatioprina, 6-mercaptopurina e MTX) ha determinato una percentuale di pazienti con anticorpi contro golimumab inferiore rispetto a quella dei pazienti che avevano ricevuto golimumab senza immunomodulatori (rispettivamente, 1% (4/308) versus 3% (22/638)). Tra i pazienti che avevano continuato lo studio di estensione e che avevano campioni valutabili fino alla settimana 228, sono stati individuati anticorpi contro golimumab nel 4% (23/604) dei pazienti trattati con golimumab. L'ottantadue per cento (18/22) dei pazienti anticorpo-positivi avevano anticorpi neutralizzanti *in vitro*.

Un saggio EIA farmaco-tollerante è stato usato nello studio AIGp per l'individuazione di anticorpi contro golimumab. Considerata la maggiore sensibilità e il miglioramento della farmaco-tolleranza, ci si aspettava che una maggiore incidenza di anticorpi contro golimumab fosse rilevata con il saggio EIA farmaco-tollerante rispetto al saggio EIA. Nello studio AIGp di Fase III fino alla settimana 48, sono stati individuati anticorpi contro golimumab con il saggio EIA farmaco-tollerante nel 40% (69/172) dei bambini trattati con golimumab, di cui la maggioranza aveva un titolo inferiore a 1:1.000. Un effetto sulle concentrazioni sieriche di golimumab è stato visto a titoli > 1:100, mentre non è stato visto un effetto sull'efficacia fino a titoli > 1:1.000, anche se i numeri dei bambini con titoli > 1:1.000 erano bassi (N = 8). Tra i bambini che sono risultati positivi agli anticorpi contro golimumab, il 39% (25/65) aveva anticorpi neutralizzanti. L'incidenza più alta di anticorpi con il saggio EIA farmaco-tollerante, considerando che erano principalmente anticorpi a basso titolo, non ha avuto un impatto evidente sui livelli del farmaco, sull'efficacia e sulla sicurezza e pertanto non rappresenta alcun nuovo segnale di sicurezza. La presenza di anticorpi contro golimumab può aumentare il rischio di reazioni al sito di iniezione (vedere paragrafo 4.4). Il numero esiguo di pazienti positivi agli anticorpi contro golimumab limita la capacità di trarre conclusioni definitive relativamente alla relazione fra anticorpi anti-golimumab e misure di efficacia o sicurezza clinica. Poiché le analisi di immunogenicità sono specifiche per prodotto e saggio, il confronto delle percentuali di anticorpi con quelle di altri prodotti, non è appropriato.

Popolazione pediatrica Artrite idiopatica giovanile poliarticolare La sicurezza e l'efficacia di Simponi sono state valutate in uno studio con sospensione, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (GO-KIDS) in 173 bambini (da 2 a 17 anni di età) con AIGp attiva con almeno 5 articolazioni attive ed una risposta non adeguata a MTX. Sono stati inclusi nello studio bambini con AIG a decorso poliarticolare (poliartrite con fattore reumatoide positivo o negativo, oligoartrite estesa, artrite psoriasica giovanile o AIG sistemica senza sintomi sistemici in corso). Il numero mediano di articolazioni attive al basale era 12 e la PCR mediana era di 0,17 mg/dL. La parte 1 dello studio prevedeva una fase in aperto di 16 settimane nella quale i 173 bambini arruolati hanno ricevuto Simponi 30 mg/m² (massimo 50 mg) per via sottocutanea ogni 4 settimane e MTX. I 154 bambini che avevano raggiunto una risposta ACR Ped 30, alla settimana 16, sono entrati nella parte 2 dello studio, la fase con sospensione randomizzata, e hanno ricevuto Simponi 30 mg/m² (massimo 50 mg) + MTX o placebo + MTX ogni 4 settimane. Dopo riacutizzazione della malattia, i bambini hanno ricevuto Simponi 30 mg/m² (massimo 50 mg) + MTX. Alla settimana 48, i bambini sono entrati in una fase di estensione a lungo termine.

I bambini in questo studio hanno mostrato risposte ACR Ped 30, 50, 70 e 90 dalla settimana 4.

Alla settimana 16, l'87% dei bambini erano responders ACR Ped 30 e il 79%, il 66% e il 36% dei bambini erano responders ACR Ped 50, ACR Ped 70 e ACR Ped 90, rispettivamente. Alla settimana 16, il 34% dei bambini aveva una malattia non attiva definita in base alla presenza di tutti i seguenti parametri: assenza di articolazioni con artrite attiva; assenza di febbre, eruzione cutanea, sierosite, splenomegalia, epatomegalia o linfadenopatia generalizzata attribuibile a AIG; assenza di uveite attiva; VES normale (< 20 mm/ora) o PCR normale (< 1,0 mg/dL); valutazione globale di attività della malattia da parte del medico (punteggio VAS ≤ 5 mm); durata della rigidità mattutina < 15 minuti.

Alla settimana 16, tutte le componenti ACR Ped hanno mostrato un miglioramento clinicamente rilevante rispetto al basale (vedere Tabella 8).

Tabella 8

Miglioramenti rispetto al basale nelle componenti ACR Ped alla settimana 16^a

	Percentuale mediana di miglioramento
	Simponi 30 mg/m ² n ^b = 173
Valutazione globale della malattia da parte del medico (VAS ^c 0-10 cm)	88%
Valutazione globale del benessere generale da parte del soggetto/genitore (VAS 0-10 cm)	67%
Numero di articolazioni attive	92%
Numero di articolazioni con una limitata capacità di movimenti	80%
Funzionalità fisica in base al CHAQ ^d	50%
VES (mm/h) ^e	33%
^a basale = settimana 0	
^b "n" riflette i pazienti arruolati	
^c VAS: Scala Analogica Visiva	
^d CHAQ: Child Health Assessment Questionnaire	
^e VES (mm/h): velocità di eritrosedimentazione (millimetri per ora)	

L'endpoint primario dello studio, la percentuale di bambini che erano responder ACR Ped 30 alla settimana 16 e che non avevano presentato una riacutizzazione tra la settimana 16 e la settimana 48, non è stato raggiunto. La maggior parte dei bambini non aveva presentato una riacutizzazione tra la settimana 16 e la settimana 48 (59% nel gruppo Simponi + MTX e 53% nel gruppo placebo + MTX, rispettivamente; p = 0,41).

Un'analisi per sottogruppo pre-specificata dell'endpoint primario in base ai valori di PCR al basale (≥ 1 mg/dL vs < 1 mg/dL) ha dimostrato tassi più elevati di riacutizzazione nei pazienti trattati con placebo + MTX rispetto ai pazienti trattati con Simponi + MTX tra i soggetti con valori di PCR al basale ≥ 1 mg/dL (87% vs 40% p = 0,0068).

Alla settimana 48, il 53% e il 55% dei bambini nel gruppo Simponi + MTX e nel gruppo placebo + MTX, rispettivamente, erano responder ACR Ped 30 e

il 40% e il 28% dei bambini nel gruppo Simponi + MTX e nel gruppo placebo + MTX, rispettivamente, hanno ottenuto una malattia non attiva.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Simponi in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la colite ulcerosa (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento Dopo un'unica somministrazione di golimumab per via sottocutanea a soggetti sani o a pazienti con AR, il tempo medio per raggiungere le concentrazioni sieriche massime (T_{max}) variava fra 2 e 6 giorni. Un'iniezione sottocutanea di golimumab da 50 mg in soggetti sani ha prodotto una concentrazione sierica massima (C_{max}) media \pm deviazione standard di $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/mL}$.

Dopo un'unica iniezione sottocutanea da 100 mg, l'assorbimento di golimumab era simile nella parte superiore del braccio, nell'addome e nella coscia, con una biodisponibilità media assoluta del 51%. Poiché golimumab ha evidenziato parametri farmacocinetici quasi proporzionali alla dose dopo una somministrazione per via sottocutanea, si prevede che la biodisponibilità assoluta di una dose di golimumab da 50 mg o da 200 mg sia analoga.

Distribuzione Dopo un'unica somministrazione e.v., il volume medio di distribuzione era di $115 \pm 19 \text{ mL/kg}$.

Eliminazione La clearance sistemica di golimumab è stata stimata essere di $6,9 \pm 2,0 \text{ mL/die/kg}$. Il valore dell'emivita terminale è stato stimato essere di circa 12 ± 3 giorni nei soggetti sani e presentava valori analoghi nei pazienti con AR, AP, SA o CU.

Quando è stata somministrata per via sottocutanea una dose di golimumab da 50 mg in pazienti con AR, AP o SA ogni 4 settimane, le concentrazioni sieriche hanno raggiunto lo steady state entro la settimana 12. Con l'uso concomitante di MTX, il trattamento con golimumab da 50 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane ha prodotto una concentrazione sierica minima media (\pm deviazione standard) allo stato stazionario di circa $0,6 \pm 0,4 \mu\text{g/mL}$ nei pazienti con AR in fase attiva, nonostante la terapia con MTX, di circa $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/mL}$ nei pazienti con AP attiva, e di circa $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/mL}$ nei pazienti con SA. Concentrazioni sieriche medie di valle di golimumab allo steady state in pazienti con SpA assiale nr sono state simili a quelle osservate in pazienti con SA dopo somministrazione sottocutanea di 50 mg di golimumab ogni 4 settimane.

I pazienti con AR, AP o SA, che non hanno ricevuto MTX in concomitanza, avevano concentrazioni minime di golimumab allo stato stazionario più basse di circa il 30% rispetto a quelle dei pazienti che hanno ricevuto golimumab con MTX. In un limitato numero di pazienti con AR trattati con golimumab per via sottocutanea per un periodo superiore a 6 mesi, l'uso concomitante di MTX ha ridotto la clearance apparente di golimumab di circa il 36%. Tuttavia, le analisi farmacocinetiche della popolazione indicano che l'uso concomitante di FANS, corticosteroidi per via orale o sulfasalazina non ha influenzato la clearance apparente di golimumab.

A seguito di dosi di induzione da 200 mg e 100 mg di golimumab rispettivamente alla settimana 0 e 2, e successivamente dosi di mantenimento da 50 mg o 100 mg di golimumab per via sottocutanea ogni 4 settimane in pazienti con CU, le concentrazioni sieriche di golimumab hanno raggiunto lo steady state approssimativamente 14 settimane dopo l'inizio della terapia. Il trattamento con 50 mg o 100 mg di golimumab per via sottocutanea ogni 4 settimane durante il mantenimento ha dato luogo ad una concentrazione sierica media di valle allo steady state di circa $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/mL}$ e $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/mL}$, rispettivamente.

In pazienti con CU trattati con 50 mg o 100 mg di golimumab per via sottocutanea ogni 4 settimane, l'uso concomitante di immunomodulatori non ha avuto un effetto sostanziale sui livelli di valle di golimumab allo stato stazionario.

I pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-golimumab generalmente hanno avuto basse concentrazioni sieriche di valle di golimumab allo steady state (vedere paragrafo 5.1).

Linearità Golimumab, in pazienti con AR, ha mostrato parametri farmacocinetici approssimativamente proporzionali alla dose nel range di dosaggio di 0,1 – 10,0 mg/kg dopo un'unica dose endovenosa. A seguito di una dose singola s.c. in soggetti sani, parametri farmacocinetici approssimativamente proporzionali alla dose sono stati osservati anche nel range di dose compreso tra 50 mg e 400 mg.

Effetto del peso sulla farmacocinetica Vi è una tendenza verso una clearance apparente di golimumab più elevata con l'aumento del peso (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica La farmacocinetica di golimumab è stata determinata in 173 bambini con AIGp di età compresa tra 2 e 17 anni. Nello studio AIGp, i bambini trattati con golimumab 30 mg/m^2 (massimo 50 mg) per via sottocutanea ogni 4 settimane avevano concentrazioni mediane di valle di golimumab allo stato stazionario che erano simili tra i differenti gruppi di età e che erano anche simili o lievemente più alte di quelle viste in pazienti adulti con AR trattati con 50 mg di golimumab ogni 4 settimane. I modelli e le simulazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche di popolazione in bambini con AIGp hanno confermato la relazione tra esposizioni sieriche di golimumab ed efficacia clinica e confermano che il regime posologico di 50 mg di golimumab ogni 4 settimane nei bambini con AIGp di almeno 40 kg di peso permette di raggiungere esposizioni simili a quelle che hanno mostrato di essere efficaci negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

Non sono stati condotti studi di mutagenesi, fertilità animale, né studi di cancerogenesi a lungo termine con golimumab.

In uno studio sulla fertilità e sulla funzionalità riproduttiva generale del topo, utilizzando un anticorpo analogo che inibisce selettivamente l'attività funzionale del $\text{TNF}\alpha$ murino, il numero di femmine di topo gravide si era ridotto. Non è noto se questi risultati fossero dovuti agli effetti sui maschi e/o sulle femmine.

In uno studio sulla tossicità in fase evolutiva, condotto nei topi dopo la somministrazione dello stesso anticorpo analogo e nelle scimmie cynomolgus impiegando golimumab, non c'è stata alcuna indicazione di tossicità materna, embriotossicità o teratogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sorbitolo (E420), Istidina, Istidina cloridrato monoidrato, Polisorbato 80, Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$).

Non congelare.

Tenere la penna preriempita o la siringa preriempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.

Simponi può essere conservato a temperature fino a un massimo di 25°C per un singolo periodo fino a 30 giorni, ma senza superare la data di scadenza

originaria stampata sulla scatola. La nuova data di scadenza deve essere scritta sulla scatola (fino a 30 giorni dalla data di rimozione dal frigorifero). Una volta che Simponi è stato conservato a temperatura ambiente, non deve essere conservato nuovamente in frigorifero. Simponi deve essere eliminato se non utilizzato entro i 30 giorni di conservazione a temperatura ambiente.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Simponi 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita 0,5 mL di soluzione in una siringa preriempita (vetro di tipo 1) con un ago fisso (acciaio inossidabile) e un cappuccio per l'ago (gomma contenente lattice), in una penna preriempita. Simponi è disponibile in confezioni contenenti 1 penna preriempita e multiconfezioni contenenti 3 (3 confezioni da 1) penne preriempite.

Simponi 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita 0,5 mL di soluzione in una siringa preriempita (vetro di tipo 1) con un ago fisso (acciaio inossidabile) e un cappuccio per l'ago (gomma contenente lattice). Simponi è disponibile in confezioni contenenti 1 siringa preriempita e multiconfezioni contenenti 3 (3 confezioni da 1) siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Simponi è fornito in una penna preriempita monouso chiamata SmartJect o in una siringa preriempita monouso. Ciascuna confezione è provvista di istruzioni per l'uso che descrivono completamente l'utilizzo della penna o della siringa. Una volta tolta la penna preriempita o la siringa preriempita dal frigorifero, occorre lasciare che raggiunga la temperatura ambiente attendendo per 30 minuti, prima di iniettare Simponi. La penna o la siringa non deve essere agitata.

La soluzione è da limpida a lievemente opalescente, da incolore a giallo chiaro e può contenere qualche piccola particella di proteina translucida o bianca. Questo aspetto non è insolito per soluzioni contenenti proteine. Simponi non deve essere usato se la soluzione ha un colore alterato, è torbida o contiene particelle estranee visibili.

Le istruzioni complete per la preparazione e la somministrazione di Simponi in una penna preriempita o in una siringa preriempita, vengono fornite nel foglio illustrativo.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/546/001 1 penna preriempita

EU/1/09/546/002 3 penne preriempite

EU/1/09/546/003 1 siringa preriempita

EU/1/09/546/004 3 siringhe preriempite

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 1 ottobre 2009

Data del rinnovo più recente: 19 giugno 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

3 aprile 2020

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.



www.msdsalute.it
www.msd-italia.it

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (RRL)

Classe H - Prezzo al pubblico: 1 Penna preriempita 50 mg € 1.723,33. 1 Siringa preriempita 50 mg € 1.723,33.

Tali prezzi potrebbero essere soggetti a variazioni determinate da provvedimenti legislativi.

L'estensione al trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare è da considerarsi non rimborsata dal SSN.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Simponi 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita.

Simponi 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Simponi 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita da 1 mL contiene 100 mg di golimumab*.

Simponi 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita da 1 mL contiene 100 mg di golimumab*.

*Anticorpo monoclonale umano IgG1κ prodotto da una linea cellulare di ibridomi murini con tecnologia DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni penna preriempita contiene: 41 mg di sorbitolo per una dose da 100 mg.

Ogni siringa preriempita contiene: 41 mg di sorbitolo per una dose da 100 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita (iniezione), SmartJect

Soluzione iniettabile in siringa preriempita (iniezione)

La soluzione è da limpida a lievemente opalescente, da incolore a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide (AR)

Simponi, in associazione con metotrexato (MTX), è indicato per:

- il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva di grado da moderato a grave, in pazienti adulti, quando la risposta ai farmaci anti-reumatici che modificano la malattia (DMARD Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug), incluso MTX, sia stata inadeguata.
- il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX.

Simponi, in associazione con MTX, ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno articolare misurato tramite raggi X e di migliorare la funzionalità fisica.

Per le informazioni riguardanti l'indicazione per l'artrite idiopatica giovanile poliarticolare, vedere l'RCP di Simponi 50 mg.

Artrite psoriasica (AP) Simponi, singolarmente o in associazione con metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva, negli adulti, qualora sia stata inadeguata la risposta a precedenti trattamenti DMARD. Simponi ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno articolare periferico, misurato con i raggi X in pazienti con sottotipi di malattia poliarticolare simmetrica (vedere paragrafo 5.1) e di migliorare la funzionalità fisica.

Spondiloartrite assiale Spondilite anchilosante (SA) Simponi è indicato per il trattamento della spondilite anchilosante grave in fase attiva, negli adulti che non hanno risposto in modo adeguato alle terapie convenzionali.

Spondiloartrite assiale non radiografica (SpA assiale nr) Simponi è indicato per il trattamento di pazienti adulti con grave spondiloartrite assiale non radiografica in fase attiva con segni obiettivi di infiammazione come indicato da elevati livelli di proteina C reattiva (PCR) e/o dall'evidenza nella risonanza magnetica per immagini (RMI), che hanno avuto una risposta inadeguata o sono intolleranti ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Colite ulcerosa (CU) Simponi è indicato per il trattamento della colite ulcerosa in fase attiva di grado da moderato a grave, in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da medici specialisti esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite psoriasica, della spondilite anchilosante, della spondiloartrite assiale non radiografica o della colite ulcerosa. Ai pazienti trattati con Simponi deve essere consegnata la Scheda di Promemoria per il Paziente.

Posologia Artrite reumatoide Simponi 50 mg somministrato una volta al mese, nello stesso giorno di ogni mese.

Simponi deve essere somministrato in concomitanza con MTX.

Artrite psoriasica, spondilite anchilosante o spondiloartrite assiale non radiografica

Simponi 50 mg somministrato una volta al mese, nello stesso giorno di ogni mese.

Per tutte le indicazioni sopra riportate, i dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene raggiunta solitamente entro 12-14 settimane dall'inizio del trattamento (dopo 3-4 dosi). È necessario valutare se continuare la terapia nei pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico entro questo arco di tempo.

Pazienti con peso corporeo superiore a 100 kg Per tutte le indicazioni sopra riportate, nei pazienti con AR, AP, SA o SpA assiale nr con un peso superiore ai 100 kg, che non raggiungono una risposta clinica adeguata dopo 3 o 4 dosi, può essere preso in considerazione un aumento della dose di golimumab fino a 100 mg una volta al mese, considerando l'aumentato rischio di alcune reazioni avverse gravi con la dose da 100 mg rispetto alla dose da 50 mg (vedere paragrafo 4.8). È necessario valutare se continuare la terapia nei pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico dopo aver ricevuto 3-4 dosi supplementari da 100 mg.

Colite ulcerosa Pazienti con peso corporeo inferiore a 80 kg Simponi somministrato come dose iniziale da 200 mg, seguita da 100 mg alla settimana 2. I pazienti che hanno risposto in modo adeguato devono ricevere 50 mg alla settimana 6 e successivamente ogni 4 settimane. I pazienti che non hanno risposto in modo adeguato possono trarre beneficio continuando la terapia con 100 mg alla settimana 6 e successivamente ogni 4 settimane (vedere paragrafo 5.1). Pazienti con peso corporeo superiore o uguale a 80 kg Simponi somministrato come dose iniziale da 200 mg, seguita da 100 mg alla settimana 2, poi successivamente 100 mg ogni 4 settimane (vedere paragrafo 5.1).

Durante il trattamento di mantenimento, i corticosteroidi possono essere gradatamente ridotti in conformità con le linee guida di pratica clinica.

I dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene raggiunta solitamente entro 12-14 settimane di trattamento (dopo 4 dosi). È necessario valutare se continuare la terapia nei pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico entro questo periodo di tempo.

Dose dimenticata

Se un paziente dimentica di iniettarsi Simponi nel giorno programmato, la dose dimenticata deve essere iniettata non appena il paziente se ne ricorda. I pazienti devono essere istruiti a non iniettarsi una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

La dose successiva deve essere somministrata in base alle seguenti istruzioni:

- se il ritardo di somministrazione della dose è inferiore a 2 settimane, il paziente deve iniettarsi la dose dimenticata e continuare a seguire il proprio programma originale.
- se il ritardo di somministrazione della dose è superiore a 2 settimane, il paziente deve iniettarsi la dose dimenticata e occorrerà definire un nuovo programma di somministrazione a partire dalla data di questa iniezione.

Popolazioni speciali Anziano (≥ 65 anni) Non è richiesto nessun aggiustamento della dose nell'anziano.

Compromissione renale ed epatica

Simponi non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla dose.

Popolazione pediatrica Simponi 100 mg non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 18 anni.

Metodo di somministrazione Simponi è per uso sottocutaneo. Dopo un'adeguata formazione sulla tecnica di iniezione sottocutanea, i pazienti possono effettuare da soli la somministrazione se il loro medico stabilisce che ne sono in grado, con un appropriato controllo da parte del medico, se necessario. Ai pazienti deve essere spiegato di iniettare l'intera quantità di Simponi in conformità alle istruzioni complete per l'uso, fornite nel foglio illustrativo. Qualora sia richiesta la somministrazione di iniezioni multiple, le iniezioni devono essere somistrate in siti corporei diversi.

Per le istruzioni sulla somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Tubercolosi (TB) in fase attiva o altre infezioni gravi quali sepsi e infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza cardiaca da moderata a grave (Classe III/IV NYHA - New York Heart Association) (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità Per migliorare la tracciabilità dei prodotti medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere registrati (o dichiarati) chiaramente nella cartella clinica del paziente.

Infezioni Prima, durante e dopo il trattamento con golimumab, i pazienti devono essere strettamente monitorati per le infezioni, tra cui la tubercolosi. Poiché l'eliminazione di golimumab può richiedere fino a 5 mesi, il monitoraggio deve continuare durante questo periodo. L'ulteriore trattamento con golimumab non deve essere somministrato qualora un paziente sviluppi infezioni gravi o sepsi (vedere paragrafo 4.3). Golimumab non deve essere somministrato a pazienti con infezione clinicamente importante, in fase attiva. È necessaria cautela se si considera di utilizzare golimumab in pazienti con infezione cronica o anamnesi di infezioni ricorrenti. I pazienti devono essere informati in modo appropriato dei potenziali fattori di rischio di infezione ed evitare l'esposizione a tali fattori. I pazienti che assumono inibitori del TNF sono più soggetti a infezioni gravi. In pazienti trattati con golimumab, sono state segnalate infezioni batteriche (incluse sepsi e polmonite), micobatteriche (inclusa TB), infezioni fungine invasive e infezioni opportunistiche, comprese quelle ad esito fatale. Alcune di queste infezioni gravi si sono sviluppate in pazienti in terapia immunosoppressiva concomitante che, oltre alla loro patologia di base, può predisporli alle infezioni. I pazienti che sviluppano una nuova infezione in corso di trattamento con golimumab devono essere attentamente monitorati e sottoporsi ad un'accurata valutazione diagnostica. La somministrazione di golimumab deve essere interrotta se un paziente sviluppa una nuova infezione grave o sepsi e deve essere iniziata un'appropriate terapia antimicrobica o antifungina fino a quando l'infezione non sia sotto controllo. Per i pazienti che hanno vissuto o viaggiato in regioni dove le infezioni fungine invasive quali istoplasmosi, coccidioidomicosi o blastomicosi sono endemiche, i benefici e i rischi del trattamento con golimumab devono essere attentamente valutati prima di iniziare la terapia con golimumab. Nei pazienti ad alto rischio trattati con golimumab, deve essere sospettata un'infezione fungina invasiva se sviluppano una grave malattia sistemica. Se possibile, la diagnosi e la somministrazione di una terapia antifungina empirica in questi pazienti devono essere fatte consultando un medico esperto nella cura di pazienti con infezioni fungine invasive.

Tubercolosi In pazienti trattati con golimumab sono stati riportati casi di tubercolosi. Va evidenziato che nella maggioranza di questi casi, si trattava di tubercolosi extrapulmonare, sia localizzata, sia diffusa. Prima di iniziare il trattamento con golimumab, tutti i pazienti devono essere valutati per tubercolosi sia attiva, sia inattiva ("latente"). Questa valutazione deve includere una dettagliata anamnesi che comprenda una storia personale di tubercolosi o un possibile precedente contatto con una fonte di contagio di tubercolosi e precedenti e/o concomitanti terapie immunosoppressive. In tutti i pazienti devono essere effettuati appropriati test diagnostici, quali ad esempio test cutanei o ematici della tubercolina e radiografia del torace (possono essere applicabili linee guida locali). Si raccomanda che l'effettuazione di questi test venga riportata sulla Scheda di Promemoria per il Paziente. Si ricorda ai medici prescrittori il rischio di falsi negativi del test cutaneo della tubercolina, in particolare in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi. Qualora sia diagnosticata una tubercolosi in fase attiva, la terapia con golimumab non deve essere iniziata (vedere paragrafo 4.3). In caso di sospetta tubercolosi latente deve essere consultato un medico con esperienza nel trattamento della tubercolosi. In tutte le situazioni sotto descritte, il rapporto beneficio/rischio della terapia con golimumab deve essere valutato molto attentamente. Qualora fosse diagnosticata una tubercolosi inattiva ("latente"), prima di iniziare la terapia con golimumab deve essere iniziata una terapia antitubercolare per una tubercolosi latente, in accordo alle linee guida locali. In pazienti che hanno molti o significativi fattori di rischio per la tubercolosi e hanno un test negativo per la tubercolosi latente, una terapia anti-tubercolosi deve essere considerata prima dell'inizio di golimumab. L'uso di una terapia anti-tubercolosi deve anche essere considerato prima dell'inizio della terapia con golimumab in pazienti con un'anamnesi di tubercolosi latente o attiva, per i quali non può essere confermato un adeguato corso di trattamento. Casi di tubercolosi in fase attiva si sono verificati in pazienti trattati con golimumab durante e dopo il trattamento per una tubercolosi latente. I pazienti trattati con golimumab devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di tubercolosi attiva, compresi i pazienti che sono risultati negativi al test per la tubercolosi latente, i pazienti che sono in trattamento per la tubercolosi latente o i pazienti che sono stati precedentemente trattati per l'infezione da tubercolosi. Tutti i pazienti devono essere informati di richiedere il consiglio del medico se, durante o dopo il trattamento con golimumab, appaiono segni/sintomi che suggeriscono la presenza di tubercolosi (ad es., tosse persistente, deperimento/perdita di peso, leggera febbre).

Riattivazione del virus dell'epatite B La riattivazione dell'epatite B si è verificata in pazienti trattati con un antagonista del TNF, incluso golimumab, che erano portatori cronici di questo virus (cioè positivi all'antigene di superficie). Si sono verificati alcuni casi ad esito fatale. I pazienti devono essere valutati per l'infezione da HBV prima di iniziare il trattamento con golimumab. Per i pazienti positivi al test per l'infezione da HBV si raccomanda di consultare un medico esperto nel trattamento dell'epatite B. I portatori di virus dell'epatite B che richiedono un trattamento con golimumab devono essere strettamente monitorati riguardo i segni e i sintomi dell'infezione attiva da virus dell'epatite B per tutta la durata della terapia e per diversi mesi successivi al termine della stessa. Non sono disponibili dati sufficienti su pazienti portatori del virus dell'epatite B trattati con terapia antivirale in associazione alla terapia con un antagonista del TNF per prevenire la riattivazione del virus dell'epatite B. In pazienti che sviluppano la riattivazione del virus dell'epatite B, il trattamento con golimumab deve essere interrotto e deve essere iniziata un'efficace terapia antivirale con appropriato trattamento di supporto.

Neoplasie maligne e malattie linfoproliferative

Non è noto il ruolo potenziale della terapia con inibitori del TNF nello sviluppo delle neoplasie maligne. Sulla base delle attuali conoscenze, non si può escludere il possibile rischio di sviluppare linfomi, leucemia o altre neoplasie maligne nei pazienti trattati con un antagonista del TNF. Occorre prestare

attenzione nel prendere in considerazione una terapia con inibitori del TNF in pazienti con anamnesi di neoplasia maligna o nel valutare di continuare il trattamento nei pazienti che sviluppano una neoplasia maligna.

Neoplasie maligne pediatriche Dopo l'immissione in commercio del medicinale, neoplasie maligne, di cui alcune fatali, sono state riportate tra i bambini, gli adolescenti e i giovani adulti (fino a 22 anni di età) trattati con medicinali inibitori del TNF (inizio della terapia \leq 18 anni di età). Approssimativamente metà dei casi erano linfomi. Gli altri casi erano rappresentati da una varietà di diverse neoplasie maligne e includevano rare neoplasie maligne di solito associate con l'immunosoppressione. Un rischio per lo sviluppo di neoplasie maligne nei bambini e negli adolescenti trattati con inibitori del TNF non può essere escluso.

Linfoma e leucemia Nelle fasi controllate di studi clinici con tutti i medicinali inibitori del TNF, compreso golimumab, è stato osservato un numero maggiore di casi di linfoma tra i pazienti che avevano ricevuto un trattamento anti-TNF, rispetto ai pazienti di controllo. Durante gli studi clinici di Fase IIb e III condotti con Simponi su AR, AP e SA, l'incidenza di linfoma nei pazienti trattati con golimumab era maggiore rispetto a quella attesa nella popolazione generale. Sono stati riportati casi di leucemia nei pazienti trattati con golimumab. Esiste un aumentato rischio di fondo per il linfoma e la leucemia nei pazienti affetti da artrite reumatoide con malattia infiammatoria di lunga data, molto attiva, che complica la stima del rischio.

Dopo l'immissione in commercio del medicinale sono stati segnalati rari casi di linfoma epatosplenico a cellule T (HSTCL) in pazienti trattati con altri medicinali inibitori del TNF (vedere paragrafo 4.8). Questa rara forma di linfoma a cellule T ha un decorso estremamente aggressivo ed un esito solitamente fatale. La maggior parte dei casi si sono verificati in adolescenti e giovani adulti maschi quasi tutti in trattamento concomitante con azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP) per una malattia infiammatoria dell'intestino. Il rischio potenziale dell'associazione di AZA o 6-MP e golimumab deve essere attentamente considerato. Non è possibile escludere un rischio di sviluppo del linfoma epatosplenico a cellule T nei pazienti trattati con inibitori del TNF.

Neoplasie maligne diverse dal linfoma Nelle fasi controllate di studi clinici di Fase IIb e III, condotti con Simponi sulla AR, AP, SA e CU l'incidenza delle neoplasie maligne diverse da linfoma (escluso il tumore cutaneo non melanoma) è stata simile fra il gruppo di trattamento con golimumab e quello di controllo.

Displasia/carcinoma del colon Non è noto se il trattamento con golimumab influenzi il rischio di sviluppare displasia o tumore del colon. Tutti i pazienti con colite ulcerosa che presentano un aumento del rischio di sviluppare displasia o carcinoma del colon (per esempio, pazienti con colite ulcerosa di lungo decorso o colangite sclerosante primaria) o che hanno un'anamnesi di displasia o di carcinoma del colon devono essere controllati in rapporto a tale displasia a intervalli regolari prima di iniziare la terapia e durante il corso della malattia. Questa valutazione deve includere una colonscopia e biopsie in accordo alle raccomandazioni locali. Nei pazienti con displasia di recente diagnosi in trattamento con golimumab, i rischi e i benefici nel singolo paziente devono essere attentamente valutati e si deve considerare se la terapia deve essere continuata. In uno studio clinico esplorativo in cui si è valutato l'utilizzo di golimumab in pazienti con grave asma persistente, è stato segnalato un maggior numero di casi di neoplasie maligne nei pazienti trattati con golimumab rispetto ai pazienti del gruppo di controllo (vedere paragrafo 4.8). Non è noto il significato di questi risultati. In uno studio clinico esplorativo in cui si è valutato l'utilizzo di un altro medicinale anti-TNF, infliximab, nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) di grado da moderato a grave, è stato segnalato un maggior numero di casi di neoplasie maligne, principalmente a carico di polmoni o testa e collo, nei pazienti trattati con infliximab rispetto ai pazienti del gruppo di controllo. Tutti i pazienti erano assidui fumatori da lungo tempo. Pertanto, occorre prestare attenzione nel valutare l'impiego di un antagonista del TNF in pazienti affetti da BPCO, così come in pazienti con un maggior rischio di neoplasia maligna in quanto fumatori assidui.

Tumori della pelle Melanoma e carcinoma a cellule di Merkel sono stati riportati in pazienti trattati con medicinali inibitori del TNF, compreso golimumab (vedere paragrafo 4.8). È raccomandato un esame periodico della pelle, in modo particolare per i pazienti con fattori di rischio per il tumore della pelle.

Insufficienza cardiaca congestizia (Congestive heart failure, CHF) Sono stati riportati casi di peggioramento della insufficienza cardiaca congestizia (CHF) e nuovi casi di CHF con gli inibitori del TNF, compreso golimumab. Alcuni casi hanno avuto un esito fatale. In uno studio clinico con un altro antagonista del TNF, sono stati osservati un peggioramento dell'insufficienza cardiaca congestizia e un aumento della mortalità dovuta alla CHF. Golimumab non è stato studiato in pazienti con CHF. Golimumab deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca lieve (classe I/II NYHA). I pazienti devono essere strettamente controllati e il trattamento con golimumab deve essere interrotto nei pazienti che presentano nuovi sintomi o un peggioramento dei sintomi dell'insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.3).

Eventi neurologici L'impiego di medicinali inibitori del TNF, compreso golimumab, è stato associato a casi di nuova insorgenza o esacerbazione di sintomi clinici e/o a evidenze radiografiche di patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, inclusa la sclerosi multipla e patologie demielinizzanti periferiche. In pazienti con patologie demielinizzanti preesistenti o di recente manifestazione, i benefici e i rischi del trattamento con anti-TNF devono essere valutati con attenzione prima di iniziare la terapia con golimumab. L'interruzione della terapia con golimumab deve essere presa in considerazione se si sviluppano queste patologie (vedere paragrafo 4.8).

Interventi chirurgici L'esperienza sulla sicurezza del trattamento con golimumab nei pazienti che sono stati sottoposti a intervento chirurgico, compresa l'artroplastica, è limitata. Qualora si pianifichi un intervento chirurgico deve essere presa in considerazione la lunga emivita di eliminazione. Un paziente che richieda un intervento chirurgico nel corso del trattamento con golimumab, deve essere strettamente monitorato per l'aumentato rischio di infezioni e devono essere prese in considerazione misure appropriate.

Immunosoppressione Esiste la possibilità che i medicinali inibitori del TNF, compreso golimumab, colpiscano le difese dell'ospite contro infezioni e neoplasie maligne, poiché il TNF media l'infiammazione e modula le risposte immunitarie cellulari.

Reazioni autoimmuni La relativa deficienza del TNF α provocata dalla terapia anti-TNF può comportare l'avvio di un processo autoimmune. Qualora un paziente presenti sintomi predittivi di una sindrome simil-lupus in seguito al trattamento con golimumab e risulti positivo per gli anticorpi anti DNA a doppia elica, il trattamento con golimumab deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni ematologiche In pazienti in trattamento con inibitori del TNF, incluso golimumab, sono stati segnalati casi di pancitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica e trombocitopenia. Tutti i pazienti devono essere informati di rivolgersi immediatamente al medico nel caso sviluppassero segni o sintomi compatibili con discrasie ematiche (ad es., febbre persistente, ecchimosi, sanguinamento, pallore). L'interruzione della terapia con golimumab deve essere presa in considerazione in pazienti con confermate alterazioni ematologiche significative.

Somministrazione concomitante di antagonisti del TNF e anakinra Negli studi clinici di associazione di anakinra e un altro medicinale inibitore del TNF, etanercept, si sono verificate infezioni gravi e neutropenia, senza un beneficio clinico aggiuntivo. Data la natura degli eventi avversi osservati con questa terapia di associazione, possono verificarsi tossicità simili con l'associazione di anakinra e altri medicinali inibitori del TNF. L'associazione di golimumab e anakinra non è raccomandata.

Somministrazione concomitante di antagonisti del TNF e abatacept Negli studi clinici, l'utilizzo combinato di antagonisti del TNF e abatacept è stato associato a un aumento del rischio di infezioni, comprese le infezioni gravi, rispetto agli antagonisti del TNF utilizzati da soli, senza un aumento del beneficio clinico. L'associazione di golimumab e abatacept non è raccomandata.

Somministrazione concomitante con altre terapie biologiche Ci sono informazioni insufficienti riguardo l'uso concomitante di golimumab con altre terapie biologiche usate per trattare le stesse condizioni di golimumab. L'uso concomitante di golimumab con queste terapie biologiche non è raccomandato a

causa della possibilità di un aumento del rischio di infezione e di altre potenziali interazioni farmacologiche.

Sostituzione tra biologici DMARD Si deve usare cautela e i pazienti devono continuare ad essere monitorati quando si passa da un biologico all'altro, poiché la sovrapposizione dell'attività biologica può ulteriormente aumentare il rischio di eventi avversi, compresa l'infezione.

Vaccinazioni/agenti infettivi terapeutici I pazienti trattati con golimumab possono ricevere vaccinazioni concomitanti, esclusi i vaccini vivi (vedere paragrafi 4.5 e 4.6). In pazienti trattati con terapia anti-TNF, sono disponibili dati limitati sulla risposta ad una vaccinazione con vaccini vivi o sulla trasmissione secondaria dell'infezione con la somministrazione di vaccini vivi. L'uso di vaccini vivi può provocare infezioni cliniche, comprese le infezioni disseminate.

Altri usi di agenti infettivi terapeutici come i batteri vivi attenuati (ad es., instillazioni endovesicali con BCG per il trattamento del cancro) possono provocare infezioni cliniche, comprese infezioni disseminate. Si raccomanda di non somministrare gli agenti infettivi terapeutici in concomitanza con golimumab.

Reazioni allergiche Dopo l'immissione in commercio del medicinale, gravi reazioni di ipersensibilità sistemica (inclusa reazione anafilattica) sono state riportate in seguito alla somministrazione di golimumab. Alcune di queste reazioni si sono verificate dopo la prima somministrazione di golimumab. In caso di reazione anafilattica o di altre reazioni allergiche gravi, si deve interrompere immediatamente la somministrazione di golimumab e iniziare una terapia appropriata.

Sensibilità al lattice Il cappuccio dell'ago sulla penna preimpilata o sulla siringa preimpilata è prodotto con lattice contenente gomma naturale essiccata e può causare reazioni allergiche nei soggetti sensibili al lattice.

Popolazioni speciali Anziani (≥ 65 anni) Negli studi di Fase III su AR, AP, SA e CU, non sono state osservate differenze complessive negli eventi avversi (EA), negli eventi avversi gravi (EAG) e nelle infezioni gravi in pazienti di età pari o superiore a 65 anni in terapia con golimumab, rispetto ai pazienti più giovani. Tuttavia, si deve usare cautela nel trattamento degli anziani e prestare particolare attenzione alla comparsa di infezioni. Non ci sono stati pazienti di età pari o superiore a 45 anni nello studio sulla SpA assiale nr.

Compromissione renale ed epatica Non sono stati condotti studi specifici con golimumab nei pazienti affetti da compromissione renale o epatica. Golimumab deve essere usato con cautela in soggetti con funzionalità epatica compromessa (vedere paragrafo 4.2).

Eccipienti Simponi contiene sorbitolo (E420). In pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, l'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato (vedere paragrafo 2).

Potenziale di errori di trattamento Simponi è registrato in dosaggi da 50 mg e 100 mg per somministrazione sottocutanea. È importante che venga usato il giusto dosaggio per somministrare la dose corretta come indicato nella posologia. (vedere paragrafo 4.2). Si deve prestare attenzione nel fornire il giusto dosaggio per assicurare che i pazienti non siano sottodosati o sovradosati.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Uso concomitante con altre terapie biologiche Non è raccomandata l'associazione di golimumab con altre terapie biologiche usate per trattare le stesse condizioni di golimumab, compresi anakinra e abatacept (vedere paragrafo 4.4).

Vaccini vivi/agenti infettivi terapeutici I vaccini vivi non devono essere somministrati contemporaneamente a golimumab (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Gli agenti infettivi terapeutici non devono essere somministrati contemporaneamente a golimumab (vedere paragrafo 4.4).

Metotrexato Benché l'uso concomitante di metotrexato (MTX) generi un aumento delle concentrazioni minime di golimumab allo stato stazionario (steady state) in pazienti con AR, AP o SA, i dati non suggeriscono la necessità di aggiustamento della dose di golimumab o di MTX (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili Le donne potenzialmente fertili devono ricorrere a un adeguato metodo contraccettivo per prevenire una gravidanza e continuarne l'uso per almeno 6 mesi dopo l'ultima somministrazione di golimumab.

Gravidanza Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di golimumab in donne in gravidanza. A causa della sua inibizione del TNF, la somministrazione di golimumab durante la gravidanza può influire sulle normali risposte immunitarie del neonato. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). L'uso di golimumab non è raccomandato nelle donne in gravidanza; golimumab deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se strettamente necessario.

Golimumab attraversa la placenta. Successivamente al trattamento con un anticorpo monoclonale inibitore del TNF durante la gravidanza, l'anticorpo è stato ritrovato fino a 6 mesi nel siero dei lattanti nati da donne trattate. Conseguentemente, questi lattanti possono avere un aumento del rischio di infezione. La somministrazione di vaccini vivi nei lattanti esposti *in utero* a golimumab non è raccomandata per i 6 mesi successivi all'ultima iniezione di golimumab alla madre durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Allattamento al seno Non è noto se golimumab sia escreto nel latte materno o assorbito sistematicamente dopo l'ingestione. È stato dimostrato che golimumab passa nel latte delle scimmie e, poiché le immunoglobuline umane sono escrete nel latte, le donne non devono allattare al seno durante il trattamento e fino ad almeno 6 mesi dopo il trattamento con golimumab.

Fertilità Non sono stati condotti negli animali studi sulla fertilità con golimumab. Uno studio di fertilità nei topi, usando un anticorpo analogo che inibisce selettivamente l'attività funzionale del TNF $_{\alpha}$ murino, non ha mostrato effetti rilevanti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Simponi altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. A seguito della somministrazione di Simponi, tuttavia si possono verificare capogiri (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza Nel periodo controllato degli studi pivotal su AR, AP, SA, SpA assiale nr e CU, l'infezione del tratto respiratorio superiore è stata la più comune reazione avversa (AR) riportata nel 12,6% dei pazienti trattati con golimumab rispetto all'11,0% dei pazienti di controllo. Le AR più gravi riportate per golimumab includono le infezioni gravi (comprese sepsi, polmonite, TB, infezioni fungine invasive e infezioni opportunistiche), malattie demielinizzanti, riattivazione dell'HBV, CHF, processi autoimmuni (sindrome simil-lupus), reazioni ematologiche, grave ipersensibilità sistemica (compresa reazione anafilattica), vasculite, linfoma e leucemia (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse Le AR osservate negli studi clinici e riportate a livello mondiale dopo l'immissione in commercio di golimumab sono elencate nella Tabella 1. Nell'ambito della Classificazione per Sistemi e Organi, le AR sono elencate in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1

Tabella delle AR

Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione delle vie respiratorie superiori (rinofaringite, faringite, laringite e rinite)
Comune:	Infezioni batteriche (come cellulite), infezione delle vie respiratorie inferiori (come polmonite), infezioni virali (come influenza e herpes), bronchite, sinusite, infezioni micotiche superficiali, ascesso
Non comune:	Sepsi incluso shock settico, pielonefrite
Raro:	Tubercolosi, infezioni opportunistiche (come infezioni fungine invasive [istoplasmosi, coccidioidomicosi, pneumocistosi], batteriche, infezione da micobatteri atipici e protozoaria), riattivazione dell'epatite B, artrite batterica, borsite infettiva
Tumori benigni, maligni e non specificati	
Non comune:	Neoplasie (come cancro della pelle, carcinoma a cellule squamose e nevo melanocitico)
Raro:	Linfoma, leucemia, melanoma, carcinoma a cellule di Merkel
Non nota:	Linfoma epatosplenico a cellule T*
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune:	Leucopenia (inclusa neutropenia), anemia
Non comune:	Trombocitopenia, pancitopenia
Raro:	Anemia aplastica, agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario	
Comune:	Reazioni allergiche (broncospasmo, ipersensibilità, orticaria), autoanticorpo positivo
Raro:	Reazioni di ipersensibilità sistemiche gravi (inclusa reazione anafilattica), vasculite (sistemica), sarcoidosi
Patologie endocrine	
Non comune:	Patologia della tiroide (come ipotiroidismo, ipertiroidismo e gozzo)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune:	Aumento della glicemia, aumento dei lipidi
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Depressione, insonnia
Patologie del sistema nervoso	
Comune:	Capogiri, mal di testa, parestesia
Non comune:	Patologie dell'equilibrio
Raro:	Malattie demielinizzanti (centrali e periferiche), disgeusia
Patologie dell'occhio	
Non comune:	Patologie della vista (come offuscamento della vista e diminuzione della acuità visiva), congiuntivite, allergia oculare (come prurito e irritazione)
Patologie cardiache	
Non comune:	Aritmia, coronaropatia ischemica
Raro:	Insufficienza cardiaca congestizia (nuova insorgenza o peggioramento)
Patologie vascolari	
Comune:	Iperensione
Non comune:	Trombosi (come venosa profonda e aortica), arrossamento
Raro:	Fenomeno di Raynaud
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	Asma e relativi sintomi (come sibilo e iperreattività bronchiale)
Non comune:	Malattia polmonare interstiziale
Patologie gastrointestinali	
Comune:	Dispepsia, dolore gastrointestinale e addominale, nausea, patologie gastrointestinali infiammatorie (come gastrite e colite), stomatite
Non comune:	Costipazione, malattia da reflusso gastroesofageo
Patologie epatobiliari	
Comune:	Aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi
Non comune:	Colelitiasi, patologie epatiche
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	Prurito, eruzione cutanea, alopecia, dermatite
Non comune:	Reazioni cutanee bollose, psoriasi (nuova insorgenza o peggioramento della preesistente psoriasi palmo/plantare e pustolosa), orticaria
Raro:	Reazioni lichenoidi, esfoliazione cutanea, vasculite (cutanea)
Non nota:	Peggioramento dei sintomi della dermatomiosite
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	
Raro:	Sindrome simil-lupus

Patologie renali e urinarie	
Raro:	Patologie della vescica, patologie renali
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	Patologia della mammella, patologie mestruali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune:	Piressia, astenia, reazioni al sito di iniezione (come eritema al sito di iniezione, orticaria, indurimento, dolore, ecchimosi, prurito, irritazione e parestesia), dolore toracico
Raro:	Guarigione difficoltosa
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune:	Fratture ossee

* Osservata con altri medicinali inibitori del TNF.

In questo paragrafo, la durata mediana del follow-up (approssimativamente 4 anni) viene generalmente presentata per tutti gli usi di golimumab. Laddove l'uso di golimumab viene descritto per dose, la durata mediana del follow-up varia (approssimativamente 2 anni per una dose da 50 mg, approssimativamente 3 anni per una dose da 100 mg) in quanto i pazienti potevano essere sottoposti ad uno switch tra le dosi.

Descrizione di reazioni avverse selezionate *Infezioni* Nel periodo controllato degli studi pivotal, l'infezione delle vie respiratorie superiori è stata la più comune reazione avversa segnalata nel 12,6% dei pazienti trattati con golimumab (incidenza per 100 soggetti/anno: 60,8; IC al 95%: 55,0-67,1) rispetto all'11,0% dei pazienti di controllo (incidenza per 100 soggetti/anno: 54,5; IC al 95%: 46,1-64,0). Nelle fasi controllate e non controllate degli studi con un follow-up mediano di approssimativamente 4 anni, l'incidenza per 100 soggetti/anno delle infezioni del tratto respiratorio superiore è stata di 34,9 eventi; IC al 95%: 33,8-36,0 per i pazienti trattati con golimumab. Nel periodo controllato degli studi pivotal le infezioni sono state osservate nel 23,0% dei pazienti trattati con golimumab (incidenza per 100 soggetti/anno: 132,0; IC al 95%: 123,3, 141,1) rispetto al 20,2% dei pazienti di controllo (incidenza per 100 soggetti/anno: 122,3; IC al 95%: 109,5-136,2). Nelle fasi controllate e non controllate degli studi con un follow-up mediano di approssimativamente 4 anni, l'incidenza per 100 soggetti/anno delle infezioni è stata di 81,1 eventi; IC al 95%: 79,5-82,8 per i pazienti trattati con golimumab. Nel periodo controllato degli studi su AR, AP, SA e SpA assiale nr, le infezioni gravi sono state osservate nell'1,2% dei pazienti trattati con golimumab e nell'1,2% dei pazienti di controllo. L'incidenza delle infezioni gravi per 100 soggetti/anno durante il follow-up nel periodo controllato degli studi su AR, AP, SA e nr-Axial SpA è stata di 7,3; IC al 95%: 4,6-11,1 per il gruppo trattato con 100 mg di golimumab, di 2,9; IC al 95%: 1,2-6,0 per il gruppo trattato con 50 mg di golimumab e di 3,6; IC al 95%: 1,5-7,0 per il gruppo placebo. Nel periodo controllato degli studi sulla CU di induzione con golimumab, sono state osservate infezioni gravi nello 0,8% dei pazienti trattati con golimumab rispetto all'1,5% dei pazienti di controllo. Le infezioni gravi, osservate nei pazienti trattati con golimumab, comprendevano tubercolosi, infezioni batteriche comprese sepsi e polmoniti, infezioni micotiche invasive e altre infezioni opportunistiche. Alcune di queste infezioni sono state fatali. Nelle parti controllate e non controllate degli studi pivotal con un follow-up mediano fino a 3 anni, c'è stata una maggiore incidenza di infezioni gravi, incluse le infezioni opportunistiche e la TB nei pazienti trattati con 100 mg di golimumab rispetto ai pazienti trattati con 50 mg di golimumab. L'incidenza per 100 soggetti/anno di tutte le infezioni gravi è stata di 4,1; IC al 95%: 3,6-4,5, per i pazienti trattati con 100 mg di golimumab e di 2,5; IC al 95%: 2,0-3,1, per i pazienti trattati con 50 mg di golimumab.

Neoplasie maligne *Linfoma* L'incidenza di linfoma nei pazienti trattati con golimumab durante gli studi pivotal è stata maggiore rispetto a quella attesa nella popolazione in generale. Nelle parti controllate e non controllate di questi studi con un follow-up mediano fino a 3 anni, una maggiore incidenza di linfoma è stata osservata nei pazienti trattati con 100 mg di golimumab rispetto ai pazienti trattati con 50 mg di golimumab. Il linfoma è stato diagnosticato in 11 soggetti (1 nei gruppi di trattamento con golimumab 50 mg e 10 nei gruppi di trattamento con golimumab 100 mg) con un'incidenza (IC al 95%) per 100 soggetti/anno di follow-up di 0,03 (0,00-0,15) e 0,13 (0,06-0,24) eventi rispettivamente per golimumab 50 mg e golimumab 100 mg e 0,00 (0,00-0,57) eventi per il placebo. La maggior parte dei linfomi si è verificata nello studio GO-AFTER nel quale sono stati arruolati pazienti esposti in precedenza a medicinali anti-TNF e con una durata più lunga e più refrattaria della malattia (vedere paragrafo 4.4).

Neoplasie maligne diverse dal linfoma Nei periodi controllati degli studi pivotal e per approssimativamente 4 anni di follow-up, l'incidenza delle neoplasie maligne diverse da linfoma (escluso il tumore cutaneo non melanoma) è stata simile tra il gruppo di trattamento con golimumab e quello di controllo. Per approssimativamente 4 anni di follow-up, l'incidenza di neoplasie maligne diverse dal linfoma (escluso il tumore cutaneo non melanoma) è stata simile a quella della popolazione generale. Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal con un follow-up mediano fino a 3 anni il tumore cutaneo non melanoma è stato diagnosticato in 5 soggetti trattati con placebo, in 10 trattati con golimumab 50 mg e in 31 trattati con golimumab 100 mg con un'incidenza (IC al 95%) per 100 soggetti/anno di follow-up pari a 0,36 (0,26-0,49) per golimumab combinato e 0,87 (0,28-2,04) per il placebo.

Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal con un follow-up mediano fino a 3 anni sono state diagnosticate neoplasie maligne oltre al melanoma, al tumore cutaneo non melanoma e al linfoma in 5 soggetti trattati con placebo, in 21 trattati con golimumab 50 mg e in 34 trattati con golimumab 100 mg con un'incidenza (IC al 95%) per 100 soggetti/anno di follow-up pari a 0,48 (0,36-0,62) per golimumab combinato e 0,87 (0,28-2,04) per il placebo (vedere paragrafo 4.4).

Casi segnalati negli studi clinici in presenza di asma In uno studio clinico esplorativo, pazienti affetti da asma grave persistente hanno ricevuto una dose di carico di golimumab (150% della dose in trattamento assegnata) per via sottocutanea alla settimana 0, seguita da golimumab 200 mg, golimumab 100 mg o golimumab 50 mg ogni 4 settimane per via sottocutanea fino alla settimana 52. Sono state segnalate otto neoplasie maligne nel gruppo di trattamento con golimumab in associazione (n = 230) e nessuna nel gruppo di trattamento con placebo (n = 79). Il linfoma è stato segnalato in 1 paziente, il tumore cutaneo non melanoma in 2 pazienti e altre neoplasie maligne in 5 pazienti. Non c'è stato alcun accorpamento specifico di alcun tipo di neoplasia maligna. Nella fase dello studio controllata con placebo, l'incidenza (IC al 95%) di tutte le neoplasie maligne per 100 soggetti/anno di follow-up è stata di 3,19 (1,38-6,28) nel gruppo di trattamento con golimumab. In questo studio, l'incidenza (IC al 95%) per 100 soggetti/anno di follow-up in pazienti trattati con golimumab è stata di 0,40 (0,01-2,20) per il linfoma, 0,79 (0,10-2,86) per il tumore cutaneo non melanoma e 1,99 (0,64-4,63) per le altre neoplasie maligne. Per i soggetti trattati con placebo, l'incidenza (IC al 95%) di queste neoplasie maligne per 100 soggetti/anno di follow-up è stata di 0,00 (0,00-2,94). Non è noto il significato di questi risultati.

Eventi neurologici Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal con un follow-up mediano fino a 3 anni, è stata osservata una maggiore incidenza di demielinizzazioni in pazienti trattati con 100 mg di golimumab rispetto ai pazienti trattati con 50 mg di golimumab (vedere paragrafo 4.4).

Aumenti degli enzimi epatici Nei periodi controllati degli studi pivotal su AR e AP, sono stati osservati lievi aumenti di ALT (> 1 e < 3 volte il limite superiore della norma (ULN)) in percentuali simili nei pazienti trattati con golimumab e in quelli di controllo negli studi su AR e AP (da 22,1% a 27,4% di pazienti); negli studi sulla SA e sulla SpA assiale nr, lievi aumenti di ALT sono stati osservati maggiormente nei pazienti trattati con golimumab (26,9%) rispetto a

quelli di controllo (10,6%). Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal su AR e AP, con un follow-up mediano di approssimativamente 5 anni, l'incidenza dei lievi aumenti di ALT era simile per i pazienti trattati con golimumab e quelli di controllo negli studi su AR e AP. Nel periodo controllato degli studi pivotal sulla CU di induzione con golimumab, lievi aumenti di ALT (> 1 e < 3 volte il ULN) sono stati osservati in percentuali simili nei pazienti trattati con golimumab e in quelli di controllo (rispettivamente da 8,0% a 6,9%). Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal su CU con un follow-up mediano di approssimativamente 2 anni, la percentuale di pazienti con lievi aumenti di ALT è stata del 24,7% nei pazienti che ricevevano golimumab durante il periodo di mantenimento dello studio sulla CU. Nel periodo controllato degli studi pivotal sull'AR e sulla SA, gli aumenti di ALT \geq 5 volte l'ULN sono stati non comuni e sono stati osservati in un numero di pazienti trattati con golimumab maggiore (da 0,4% a 0,9%) rispetto ai pazienti di controllo (0,0%). Questa tendenza non è stata osservata nella popolazione con AP. Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal su AR, AP e SA con un follow-up mediano di 5 anni, l'incidenza degli aumenti di ALT \geq 5 volte l'ULN era simile sia per i pazienti trattati con golimumab, sia per i pazienti di controllo. In generale, questi aumenti sono stati asintomatici e le anomalie sono diminuite o si sono risolte con la continuazione o l'interruzione di golimumab o con la modifica dei medicinali concomitanti. Non sono stati riportati casi nei periodi controllati e non controllati dello studio sulla SpA assiale nr (fino a 1 anno). Nei periodi controllati degli studi pivotal sulla CU, di induzione con golimumab, aumenti di ALT \geq 5 x ULN sono stati osservati in percentuali simili nei pazienti trattati con golimumab e nei pazienti trattati con placebo (rispettivamente da 0,3% a 1,0%). Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal su CU con un follow-up mediano di approssimativamente 2 anni, la percentuale di pazienti con aumenti di ALT \geq 5 x ULN è stata dello 0,8% nei pazienti che ricevevano golimumab durante il periodo di mantenimento dello studio sulla CU. Negli studi pivotal su AR, AP, SA e SpA assiale nr, un paziente in uno studio sulla AR con anomalie epatiche preesistenti e medicinali con fattore di confondimento, trattato con golimumab, ha sviluppato epatite letale non infettiva con ittero. Il ruolo di golimumab come fattore contribuente o di aggravamento non può essere escluso. *Reazioni al sito di iniezione* Nei periodi controllati degli studi pivotal sono state osservate reazioni al sito di iniezione nel 5,4% dei pazienti trattati con golimumab, rispetto al 2,0% dei pazienti di controllo. La presenza di anticorpi contro golimumab può aumentare il rischio di reazioni al sito di iniezione. La maggior parte delle reazioni al sito di iniezione è stata lieve e moderata e la maggior parte delle manifestazioni frequenti era rappresentata da eritema al sito di iniezione. Le reazioni al sito di iniezione generalmente non richiedono la sospensione del trattamento con il medicinale. Negli studi controllati di Fase IIb e/o III su AR, AP, SA, SpA assiale nr, grave asma persistente e negli studi di Fase II/III sulla CU, nessun paziente trattato con golimumab ha sviluppato reazioni anafilattiche. *Anticorpi autoimmuni* Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal con 1 anno di follow-up, il 3,5% dei pazienti trattati con golimumab e il 2,3% dei pazienti di controllo avevano una positività recente agli ANA (a titolazioni di 1:160 o superiori). La frequenza degli anticorpi anti-dsDNA a 1 anno di follow-up nei pazienti anti-dsDNA negativi al basale era l'1,1%.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In uno studio clinico sono state somministrate dosi singole fino a 10 mg/kg per via endovenosa, senza alcuna tossicità dose-limitante. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per individuare i segni e i sintomi degli eventi avversi e di istituire immediatamente un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), codice ATC: L04AB06

Meccanismo d'azione Golimumab è un anticorpo monoclonale umano che forma complessi stabili ad elevata affinità sia per la forma solubile, sia per quella transmembrana bioattiva del TNF- α umano, impedendo il legame del TNF- α ai suoi recettori.

Effetti farmacodinamici Il legame di golimumab al TNF umano ha mostrato di inibire l'espressione sulla superficie cellulare, indotta dal TNF- α , delle molecole di adesione, selettina E, molecola di adesione alle cellule vascolari di tipo 1 (VCAM) e molecola di adesione intracellulare di tipo 1 (ICAM) da parte delle cellule endoteliali umane. *In vitro*, anche la secrezione, indotta dal TNF, di interleuchina (IL)-6, IL-8 e fattore stimolante la crescita delle colonie granulocitarie e macrofagiche (GM-CSF) da parte delle cellule endoteliali umane, è stata inibita da golimumab. Un miglioramento dei livelli di proteina C-reattiva (PCR) è stato osservato rispetto ai gruppi trattati con placebo e, il trattamento con Simponi ha generato riduzioni significative dei livelli sierici rispetto al basale di IL-6, ICAM-1, metallo proteinasi della matrice 3 (MMP) e fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF), rispetto al trattamento di controllo. Inoltre, nei pazienti con AR e SA i livelli di TNF- α si sono abbassati e nei pazienti con AP i livelli di IL-8 sono diminuiti. Queste variazioni sono state osservate nella prima valutazione (settimana 4) dopo la somministrazione iniziale di Simponi e sono generalmente durate fino alla settimana 24.

Efficacia clinica Artrite reumatoide L'efficacia di Simponi è stata dimostrata in tre studi clinici multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, condotti in più di 1500 pazienti di età \geq 18 anni, con AR in fase attiva da moderata a grave, diagnosticata secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) per almeno un periodo di 3 mesi prima dello screening. I pazienti dovevano presentare almeno 4 articolazioni tumefatte e 4 articolazioni dolenti. Simponi o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane.

GO-FORWARD ha valutato 444 pazienti con AR in fase attiva, nonostante una dose stabile di almeno 15 mg/settimana di MTX e che non erano stati trattati in precedenza con alcun medicinale anti-TNF. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX o Simponi 100 mg + placebo. Dopo la settimana 24, i pazienti che ricevevano placebo + MTX venivano assegnati a Simponi 50 mg + MTX. Alla settimana 52 i pazienti entravano in uno studio in aperto con estensione nel lungo termine.

GO-AFTER ha valutato 445 pazienti trattati in precedenza con uno o più medicinali anti-TNF, adalimumab, etanercept, o infliximab. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo, Simponi 50 mg, o Simponi 100 mg. Durante lo studio, i pazienti hanno potuto continuare la terapia concomitante di DMARD con MTX, sulfasalazina (SSZ), e/o idrossiclorochina (HCQ). Le motivazioni indicate per l'interruzione di precedenti terapie con anti-TNF sono state mancanza di efficacia (58%), intolleranza (13%), e/o motivi diversi da sicurezza o efficacia (29%, per lo più per ragioni finanziarie).

GO-BEFORE ha valutato 637 pazienti con AR in fase attiva, MTX-naïve e non trattati in precedenza con un medicinale anti-TNF. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX o Simponi 100 mg + placebo. Alla settimana 52, i pazienti entravano in uno studio in aperto con estensione a lungo termine nel quale i pazienti che ricevevano placebo + MTX e presentavano almeno 1 articolazione dolente o tumefatta venivano spostati al trattamento con Simponi 50 mg + MTX.

Nel GO-FORWARD gli endpoint (co)primari erano la percentuale di pazienti che ottenevano una risposta ACR 20 alla settimana 14 e il miglioramento dell'Health Assessment Questionnaire (HAQ) alla settimana 24 rispetto al basale. Nel GO-AFTER l'endpoint primario era la percentuale di pazienti che avevano ottenuto una risposta ACR 20 alla settimana 14. Nel GO-BEFORE, gli endpoint co-primari erano la percentuale di pazienti che avevano ottenuto una risposta ACR 50 alla settimana 24 e un cambiamento dal basale del punteggio Sharp modificato da van der Heijde (vdH-S) alla settimana 52. Oltre

agli endpoint primari, sono state svolte valutazioni aggiuntive dell'impatto del trattamento con Simponi su segni e sintomi dell'artrite, risposta radiografica, funzionalità fisica e qualità di vita correlata allo stato di salute. In linea generale, non sono state osservate differenze clinicamente significative nelle valutazioni dell'efficacia fra i regimi posologici con Simponi 50 mg e 100 mg in associazione con MTX, fino alla settimana 104 nel GO-FORWARD e nel GO-BEFORE e fino alla settimana 24 nel GO-AFTER. In ognuno degli studi sulla AR secondo il disegno dello studio, i pazienti nell'estensione a lungo termine potevano essere sottoposti ad uno switch tra le dosi di Simponi 50 mg e 100 mg a discrezione del medico dello studio.

Segni e sintomi I principali risultati relativi ai criteri ACR per la dose di Simponi da 50 mg alle settimane 14, 24 e 52 per gli studi GO-FORWARD, GO-AFTER e GO-BEFORE sono mostrati nella Tabella 2 e sono descritti qui di seguito. Le risposte sono state osservate nella prima valutazione (settimana 4), dopo la somministrazione iniziale di Simponi.

Nello studio GO-FORWARD, tra gli 89 soggetti randomizzati a Simponi 50 mg + MTX, 48 risultavano essere ancora in trattamento alla settimana 104. Tra questi, 40, 33 e 24 pazienti avevano rispettivamente una risposta ACR 20/50/70 alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, sono state osservate percentuali di risposta ACR 20/50/70 simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

Nello studio GO-AFTER, la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta ACR 20, è stata maggiore fra i pazienti in terapia con Simponi rispetto a quelli trattati con placebo, a prescindere dal motivo segnalato per l'interruzione di una o più terapie anti-TNF.

Tabella 2

Principali risultati di efficacia delle parti controllate degli studi GO-FORWARD, GO-AFTER e GO-BEFORE

	GO-FORWARD AR in fase attiva nonostante MTX		GO-AFTER AR in fase attiva, trattata in precedenza con uno o più medicinali anti-TNF		GO-BEFORE AR in fase attiva, MTX Naïve	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
% di pazienti che hanno risposto						
ACR 20						
Settimana 14	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
Settimana 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Settimana 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Settimana 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Settimana 24	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
Settimana 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Settimana 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Settimana 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Settimana 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n corrisponde ai pazienti randomizzati; il numero effettivo di pazienti valutabili per ciascun endpoint può variare per timepoint.

* p ≤ 0,001

NA: Non Applicabile

Nello studio GO-BEFORE l'analisi primaria nei pazienti con artrite reumatoide da moderata a severa (gruppi in combinazione con Simponi 50 e 100 mg + MTX vs MTX da solo per ACR 50) non è risultata statisticamente significativa alla settimana 24 (p = 0,053). Alla settimana 52 in tutta la popolazione, la percentuale di pazienti nel gruppo Simponi 50 mg + MTX che ha ottenuto una risposta ACR era generalmente più alta ma non significativamente diversa quando confrontata con MTX da solo (vedere Tabella 2). Sono state condotte analisi aggiuntive nei sottogruppi rappresentativi della popolazione indicata di pazienti con AR grave, attiva e progressiva. Un effetto generalmente superiore è stato dimostrato con Simponi 50 mg + MTX versus MTX da solo nella popolazione indicata in confronto con la popolazione totale.

Negli studi GO-FORWARD e GO-AFTER, sono state osservate risposte statisticamente e clinicamente significative nella scala DAS28 (Disease Activity Scale) in ogni fase pre-specificata, alla settimana 14 e alla settimana 24 (p ≤ 0,001). Tra i pazienti che rimanevano in trattamento con Simponi, randomizzati all'inizio dello studio, le risposte DAS28 venivano mantenute fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, le risposte DAS28 sono state simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

Nello studio GO-BEFORE è stata valutata la risposta clinica maggiore, definita come mantenimento di una risposta ACR 70 su un periodo continuativo di 6 mesi. Alla settimana 52, il 15% dei pazienti del gruppo Simponi 50 mg + MTX raggiungeva una risposta clinica superiore rispetto al 7% dei pazienti del gruppo placebo + MTX (p = 0,018). Tra i 159 soggetti randomizzati a Simponi 50 mg + MTX, 96 erano ancora in trattamento alla settimana 104. Tra questi 85, 66 e 53 pazienti hanno avuto rispettivamente una risposta ACR 20/50/70 alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, sono state osservate percentuali di risposta ACR 20/50/70 simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

Risposta radiografica Nello studio GO-BEFORE le variazioni rispetto al basale nel punteggio vdH-S, un punteggio composito del danno strutturale che misura radiograficamente il numero e la dimensione delle erosioni articolari e il grado di riduzione dello spazio articolare nelle mani/polsi e piedi, è stato usato per valutare il grado di danno strutturale. I principali risultati per Simponi alle dosi di 50 mg alla settimana 52 sono presentati nella Tabella 3.

Il numero dei pazienti con nessuna nuova erosione o modifica dal basale nel punteggio totale vdH-S ≤ 0 era significativamente più alto nel gruppo in trattamento con Simponi rispetto al gruppo di controllo (p = 0,003). Gli effetti radiografici osservati alla settimana 52 si sono mantenuti fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, gli effetti radiografici sono stati simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

Tabella 3

Media (DS) delle modifiche radiografiche dal basale alla settimana 52 nel punteggio vdH-S totale in tutta la popolazione dello studio GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Punteggio Totale		
Basale	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Modifiche dal basale	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Punteggio di erosione		
Basale	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Modifiche dal basale	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Punteggio JSN		
Basale	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Modifiche dal basale	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n corrisponde ai pazienti randomizzati

* p = 0,015

** p = 0,044

Funzionalità fisica e qualità di vita correlata allo stato di salute La funzionalità fisica e l'invalidità sono state valutate come endpoint separato negli studi GO-FORWARD e GO-AFTER, usando l'indice d'invalidità dell'HAQ DI. In questi studi, alla settimana 24, Simponi ha mostrato un miglioramento dell'HAQ DI clinicamente e statisticamente significativo, rispetto al basale, se paragonato al gruppo di controllo. Tra i pazienti che rimanevano in trattamento con Simponi, randomizzati all'inizio dello studio, il miglioramento dell'HAQ DI è stato mantenuto fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, il miglioramento dell'HAQ DI è stato simile dalla settimana 104 fino alla settimana 256. Nello studio GO-FORWARD sono stati evidenziati miglioramenti clinicamente e statisticamente significativi nella qualità di vita correlata allo stato di salute, in base alla misurazione del punteggio della componente fisica di SF-36 nei pazienti trattati con Simponi versus placebo alla settimana 24. Tra i pazienti che rimanevano in trattamento con Simponi, randomizzati all'inizio dello studio, il miglioramento di SF-36 è stato mantenuto fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, il miglioramento della componente fisica di SF-36 è stato simile dalla settimana 104 fino alla settimana 256. Negli studi GO-FORWARD e GO-AFTER, sono stati osservati miglioramenti statisticamente significativi nell'affaticamento, secondo la scala FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue). **Artrite psoriasica** L'efficacia e la sicurezza di Simponi sono state valutate in uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (GO-REVEAL), condotto in 405 pazienti adulti con AP in fase attiva (≥ 3 articolazioni tumefatte e ≥ 3 articolazioni dolenti), nonostante la terapia con antinfiammatori non steroidei (FANS) o DMARD. I pazienti di questo studio avevano una diagnosi di AP da almeno 6 mesi e almeno una lieve psoriasi. Sono stati arruolati i pazienti con ciascun sottotipo di artrite psoriasica, compresa artrite poliarticolare senza noduli reumatoidi (43%), artrite periferica asimmetrica (30%), artrite delle articolazioni interfalangee distali (DIP) (15%), spondilite con artrite periferica (11%) e artrite mutilante (1%). Non è stato consentito alcun trattamento precedente con un medicinale anti-TNF. Simponi o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo, Simponi 50 mg, o Simponi 100 mg. Dopo la settimana 24, i pazienti che ricevevano placebo venivano assegnati a Simponi 50 mg. Alla settimana 52 i pazienti entravano in uno studio di estensione in aperto a lungo termine. Il 48% circa dei pazienti ha continuato la somministrazione di dosi stabili di metotrexato (≤ 25 mg/settimana). Gli endpoint co-primari sono stati la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta ACR 20 alla settimana 14 e la variazione rispetto al basale del punteggio totale vdH-S modificato per l'AP alla settimana 24. In generale, non sono state osservate differenze clinicamente significative nelle misure dell'efficacia fra i regimi di dosaggio con Simponi 50 mg e 100 mg fino alla settimana 104. Secondo il disegno dello studio, i pazienti nell'estensione a lungo termine potevano essere sottoposti ad uno switch tra le dosi di Simponi 50 mg e 100 mg a discrezione del medico dello studio.

Segni e sintomi I principali risultati per la dose da 50 mg alle settimane 14 e 24 sono mostrati nella Tabella 4 e sono descritti qui di seguito.

Tabella 4

Principali risultati di efficacia dello studio GO-REVEAL

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
% di pazienti che hanno risposto		
ACR 20		
Settimana 14	9%	51%
Settimana 24	12%	52%
ACR 50		
Settimana 14	2%	30%
Settimana 24	4%	32%
ACR 70		
Settimana 14	1%	12%
Settimana 24	1%	19%
PASI^b 75^c		
Settimana 14	3%	40%
Settimana 24	1%	56%

* $p < 0,05$ per tutti i confronti;

^a n corrisponde ai pazienti randomizzati; il numero effettivo di pazienti valutabili per ciascun endpoint può variare per timepoint

^b Psoriasis Area and Severity Index

^c Sulla base del sottogruppo di pazienti con un coinvolgimento dell'area della superficie corporea (BSA) $\geq 3\%$ al basale, 79 pazienti (69,9%) nel gruppo di trattamento con placebo e 109 (74,3%) in quello con Simponi 50 mg.

Le risposte sono state osservate alla prima valutazione (settimana 4), dopo la somministrazione iniziale di Simponi. Sono state riscontrate risposte ACR 20 simili alla settimana 14 nei pazienti con artrite poliarticolare in assenza di noduli reumatoidi e sottotipi di AP, artrite periferica asimmetrica. Il numero di pazienti con altri sottotipi di AP era troppo esiguo per consentire una valutazione significativa. Le risposte osservate nei gruppi di trattamento con Simponi erano simili nei pazienti trattati o meno con MTX concomitante. Tra i 146 pazienti randomizzati a Simponi 50 mg, 70 risultavano essere ancora in trattamento alla settimana 104. Tra questi 70 pazienti, 64, 46 e 31 pazienti avevano rispettivamente una risposta ACR 20/50/70. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, sono state osservate percentuali di risposta ACR 20/50/70 simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256. Sono state anche osservate risposte statisticamente significative nel DAS28 alle settimane 14 e 24 ($p < 0,05$). Alla settimana 24, nei pazienti trattati con Simponi, sono stati osservati miglioramenti nei parametri dell'attività periferica tipica dell'artrite psoriasica (ad es., numero di articolazioni tumefatte, numero di articolazioni dolenti, dattilite e entesite). Il trattamento con Simponi ha determinato un miglioramento significativo della funzionalità fisica, valutata dall'HAQ DI e a miglioramenti significativi della qualità di vita correlata allo stato di salute, in base ai punteggi riassuntivi delle componenti fisiche e mentali del SF-36. Tra i pazienti rimasti in trattamento con Simponi, al quale erano stati randomizzati all'inizio dello studio, le risposte DAS28 e HAQ DI venivano mantenute fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, le risposte DAS28 e HAQ DI sono state simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

Risposta radiografica Il danno strutturale di mani e piedi è stato radiologicamente valutato attraverso la variazione rispetto al basale del punteggio vdH-S, modificato per l'AP con l'aggiunta delle articolazioni interfalangee distali (DIP) della mano.

Il trattamento con Simponi 50 mg riduce il tasso di progressione del danno articolare periferico in confronto al trattamento con placebo alla settimana 24 misurata come variazione rispetto al basale del punteggio totale vdH-S modificato (la media \pm punteggio DS era $0,27 \pm 1,3$ nel gruppo placebo confrontato con $-0,16 \pm 1,3$ nel gruppo di Simponi; $p = 0,011$). Dei 146 pazienti che sono stati randomizzati a Simponi 50 mg, i dati dei raggi X alla settimana 52 erano disponibili per 126 pazienti, di questi il 77% non mostrava alcuna progressione rispetto al basale. Alla settimana 104, i dati dei raggi X erano disponibili per 114 pazienti e il 77% non mostrava alcuna progressione rispetto al basale. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, percentuali simili di pazienti non hanno mostrato alcuna progressione rispetto al basale dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

Spondiloartrite-assiale Spondilite anchilosante L'efficacia e la sicurezza di Simponi sono state valutate in uno studio clinico multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo (GO-RAISE), condotto in 356 pazienti adulti con spondilite anchilosante in fase attiva (definita come indice Bath dell'attività patologica della spondilite anchilosante (BASDAI) ≥ 4 e una VAS per dolore lombare totale ≥ 4 su una scala da 0 a 10 cm). I pazienti arruolati in questo studio avevano la patologia in fase attiva, nonostante la terapia attuale o precedente con FANS o DMARD e non erano stati trattati in precedenza con alcun medicinale anti-TNF. Simponi o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo, Simponi 50 mg, o Simponi 100 mg e hanno potuto continuare la terapia concomitante di DMARD (MTX, SSZ e/o HCQ). L'endpoint primario è stato la percentuale di pazienti con risposta ASAS 20 (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group) alla settimana 14. I dati di efficacia controllata con placebo sono stati raccolti e analizzati fino alla settimana 24.

I principali risultati per la dose da 50 mg sono mostrati nella Tabella 5 e sono descritti qui di seguito. In linea generale, non sono state osservate differenze clinicamente significative nelle misure dell'efficacia fra i regimi posologici con Simponi 50 mg e 100 mg fino alla settimana 24. Secondo il disegno dello studio, i pazienti nell'estensione a lungo termine potevano essere sottoposti ad uno switch tra le dosi di Simponi 50 mg e 100 mg a discrezione del medico dello studio.

Tabella 5
Principali risultati di efficacia dello studio GO-RAISE

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
% di pazienti che hanno risposto		
ASAS 20		
Settimana 14	22%	59%
Settimana 24	23%	56%
ASAS 40		
Settimana 14	15%	45%
Settimana 24	15%	44%
ASAS 5/6		
Settimana 14	8%	50%
Settimana 24	13%	49%

* $p \leq 0,001$ per tutti i confronti

^a n corrisponde ai pazienti randomizzati; il numero effettivo di pazienti valutabili per ciascun endpoint può variare per timepoint

Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, la percentuale di pazienti con risposta ASAS 20 e ASAS 40 è stata simile dalla settimana 24 fino alla settimana 256.

Sono state osservate anche risposte statisticamente significative nel BASDAI 50, 70 e 90 ($p \leq 0,017$) alle settimane 14 e 24. Sono stati riscontrati miglioramenti delle principali misurazioni dell'attività patologica alla prima valutazione (settimana 4) dopo la somministrazione iniziale di Simponi che sono stati mantenuti fino alla settimana 24. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, sono state osservate percentuali simili di variazione

rispetto al basale nel BASDAI dalla settimana 24 fino alla settimana 256. È stata osservata un'efficacia costante nei pazienti a prescindere dall'uso di DMARD (MTX, sulfasalazina e/o idrossiclorochina), presenza dell'antigene HLA-B27 o livelli basali di PCR in base alla valutazione delle risposte ASAS 20 alla settimana 14. Il trattamento con Simponi ha portato a miglioramenti significativi nella funzionalità fisica come valutato dai cambiamenti rispetto al basale in BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) alle settimane 14 e 24. Anche la qualità di vita correlata allo stato di salute, misurato dal punteggio della componente fisica SF-36, è stata migliorata significativamente alle settimane 14 e 24. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, i miglioramenti nella funzionalità fisica e nella qualità di vita correlata allo stato di salute sono stati simili dalla settimana 24 fino alla settimana 256.

Spondiloartrite assiale non radiografica La sicurezza e l'efficacia di Simponi sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (GO-AHEAD) condotto su 197 pazienti adulti con grave SpA assiale nr in fase attiva (definiti come quei pazienti che soddisfacevano i criteri della classificazione ASAS per la diagnosi di spondiloartrite assiale ma che non soddisfacevano i criteri di New York modificati per la diagnosi di SA). I pazienti arruolati in questo studio avevano una malattia in fase attiva (definita in base ad un BASDAI ≥ 4 e ad una Scala Analogica Visiva (VAS) per il dolore dorsale complessivo ≥ 4 , ciascuna su di una scala da 0 a 10 cm) nonostante una terapia con FANS in corso o precedente e non erano stati precedentemente trattati con un qualsiasi medicinale biologico compresa la terapia anti-TNF. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con placebo o con Simponi 50 mg somministrato per via sottocutanea ogni 4 settimane. Alla settimana 16, i pazienti entravano in un periodo di trattamento in aperto nel quale tutti ricevevano Simponi 50 mg somministrato per via sottocutanea ogni 4 settimane fino alla settimana 48 con valutazioni di efficacia effettuate fino alla settimana 52 e follow-up di sicurezza fino alla settimana 60. Approssimativamente il 93% dei pazienti che avevano ricevuto Simponi all'inizio dell'estensione in aperto (settimana 16) rimanevano in trattamento fino alla fine dello studio (settimana 52). Le analisi sono state effettuate sia su tutta la popolazione trattata (AT, N = 197) che sulla popolazione con segni obiettivi di infiammazione (OSI, N = 158, come indicato da elevati livelli di PCR e/o dall'evidenza di sacroileite nella RMI effettuata al basale). I dati di efficacia controllati con placebo sono stati raccolti e analizzati fino alla settimana 16. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che otteneva una risposta ASAS 20 alla settimana 16. I principali risultati sono mostrati nella Tabella 6 e sono descritti di seguito.

Tabella 6
Principali risultati di efficacia dello studio GO-AHEAD alla settimana 16

Miglioramenti nei segni e nei sintomi				
	Tutta la popolazione trattata (AT)		Popolazione con segni obiettivi di infiammazione (OSI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
% di pazienti che hanno risposto				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS remissione parziale	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Inibizione dell'infiammazione nelle articolazioni sacro-iliache (SI) misurata con RMI				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Variatione media nel punteggio SPARCC ^d RMI dell'articolazione sacro-iliaca	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n corrisponde ai pazienti randomizzati e trattati

^b Spondilite anchilosante punteggio di attività della malattia con proteina C reattiva (AT-Placebo, N = 90; AT-Simponi 50 mg, N = 88; OSI-Placebo, N = 71; OSI-Simponi 50 mg, N = 71)

^c n corrisponde al numero di pazienti con dati di RMI al basale e alla settimana 16

^d SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

** p < 0,0001 per confronti Simponi vs placebo

* p < 0,05 per confronti Simponi vs placebo

Miglioramenti statisticamente significativi nei segni e nei sintomi di grave SpA assiale nr in fase attiva sono stati dimostrati nei pazienti trattati con Simponi 50 mg rispetto al placebo alla settimana 16 (Tabella 6). Miglioramenti sono stati osservati alla prima valutazione (settimana 4) dopo la somministrazione iniziale di Simponi. Il punteggio SPARCC misurato con RMI ha mostrato riduzioni statisticamente significative dell'infiammazione nell'articolazione SI alla settimana 16 nei pazienti trattati con Simponi 50 mg rispetto al placebo (Tabella 6). Il dolore valutato tramite il dolore dorsale complessivo e il dolore dorsale notturno su scala VAS e l'attività della malattia misurata tramite ASDAS-C hanno mostrato anche un miglioramento statisticamente significativo dal basale alla settimana 16 nei pazienti trattati con Simponi 50 mg rispetto al placebo (p < 0,0001). Miglioramenti statisticamente significativi nella mobilità spinale valutata con il BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) e nella funzionalità fisica valutata con il BASFI sono stati dimostrati nei pazienti trattati con Simponi 50 mg rispetto ai pazienti trattati con placebo (p < 0,0001). I pazienti trattati con Simponi hanno riportato in modo significativo più miglioramenti nella qualità di vita correlata allo stato di salute valutati tramite ASQoL, EQ-5D e componenti fisiche e mentali del SF-36 e hanno riportato in modo significativo più miglioramenti nella produttività valutati tramite maggiori riduzioni della compromissione complessiva della capacità di lavorare e della compromissione dello svolgimento delle attività quotidiane valutate tramite il questionario WPAI rispetto ai pazienti che ricevevano placebo. Per tutti gli endpoint sopra descritti, risultati statisticamente significativi sono stati dimostrati anche nella popolazione OSI alla settimana 16.

In entrambe le popolazioni AT e OSI, i miglioramenti nei segni e sintomi, nella mobilità spinale, nella funzionalità fisica, nella qualità della vita e nella produttività osservati alla settimana 16 tra i pazienti trattati con Simponi 50 mg, persistevano in quei pazienti rimasti nello studio alla settimana 52.

Colite ulcerosa L'efficacia di Simponi è stata valutata in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo condotti in pazienti adulti. Lo studio di induzione (PURSUIT-Induction) ha valutato pazienti con colite ulcerosa in fase attiva di grado da moderato a grave (punteggio Mayo da 6 a 12; subpunteggio endoscopico ≥ 2) che avevano una risposta inadeguata o che non avevano tollerato le terapie convenzionali o che erano corticosteroidi dipendenti. Nella porzione dello studio di conferma della dose, 761 pazienti sono stati randomizzati a ricevere 400 mg di Simponi s.c. alla settimana 0 e 200 mg alla settimana 2, 200 mg di Simponi s.c. alla settimana 0 e 100 mg alla settimana 2 o placebo s.c. alle settimane 0 e 2. Era consentita la somministrazione concomitante di dosi stabili di aminosalicilati per via orale, corticosteroidi e/o agenti immunomodulatori. In questo studio è stata valutata l'efficacia di Simponi fino alla settimana 6. I risultati dello studio di mantenimento (PURSUIT-Maintenance) si basavano sulla valutazione di 456 pazienti che avevano raggiunto una risposta clinica nella precedente induzione con Simponi. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere Simponi 50 mg, Simponi 100 mg o placebo somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane. Era consentita la somministrazione concomitante di dosi stabili di aminosalicilati per via orale e/o agenti immunomodulatori. I corticosteroidi dovevano essere gradatamente ridotti all'inizio dello studio di mantenimento. In questo studio è stata valutata l'efficacia di Simponi fino alla settimana 54. I pazienti che avevano completato lo studio di mantenimento fino alla settimana 54 hanno continuato il trattamento in uno studio di estensione, con efficacia valutata fino alla settimana 216. La valutazione dell'efficacia nello studio di estensione era basata sui cambiamenti nell'impiego dei corticosteroidi, sulla valutazione globale del medico (PGA) dell'attività della malattia e sul miglioramento della qualità della vita come misurato dal questionario sulla malattia infiammatoria dell'intestino (IBDQ).

Tabella 7

Principali risultati di efficacia degli studi PURSUIT - Induction e PURSUIT - Maintenance

PURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253	
Percentuale di pazienti			
Pazienti in risposta clinica alla settimana 6 ^a	30%	51%**	
Pazienti in remissione clinica alla settimana 6 ^b	6%	18%**	
Pazienti con guarigione della mucosa alla settimana 6 ^c	29%	42%*	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo ^d N = 154	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 100 mg N = 151
Percentuale di pazienti			
Mantenimento della risposta (Pazienti in risposta clinica fino alla settimana 54) ^e	31%	47%*	50%**
Remissione sostenuta (Pazienti in remissione clinica alle settimane 30 e 54) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = numero di pazienti

** $p \leq 0,001$

* $p \leq 0,01$

^a Definita come una riduzione rispetto al basale nel punteggio Mayo $\geq 30\%$ e ≥ 3 punti, accompagnata da una riduzione del subpunteggio del sanguinamento rettale ≥ 1 o un 0 subpunteggio del sanguinamento rettale di 0 o 1.

^b Definita come punteggio Mayo ≤ 2 punti, con nessun subpunteggio individuale > 1

^c Definita come 0 o 1 nel subpunteggio endoscopico del punteggio Mayo.

^d Solo induzione con Simponi.

^e I pazienti sono stati valutati per l'attività della CU con il punteggio parziale Mayo ogni 4 settimane (la perdita di risposta era confermata con l'endoscopia). Pertanto, un paziente che manteneva la risposta era in uno stato di risposta clinica continua ad ogni valutazione clinica fino alla settimana 54.

^f Un paziente doveva essere in remissione alle settimane 30 e 54 (senza mostrare una perdita di risposta in qualsiasi punto temporale fino alla settimana 54) per ottenere una remissione sostenuta.

^g In pazienti di peso inferiore a 80 kg, una percentuale maggiore di pazienti che ricevevano una terapia di mantenimento da 50 mg mostrava una remissione clinica sostenuta rispetto a quelli che ricevevano placebo.

Più pazienti trattati con Simponi mostravano una guarigione sostenuta della mucosa (pazienti con guarigione della mucosa alle settimane 30 e 54) nel gruppo 50 mg (42%, p nominale $< 0,05$) e nel gruppo 100 mg (42%, $p < 0,005$) rispetto ai pazienti del gruppo placebo (27%).

Tra il 54% dei pazienti (247/456) che avevano ricevuto una terapia concomitante con corticosteroidi all'inizio del PURSUIT-Maintenance, la percentuale dei pazienti che avevano mantenuto una risposta clinica fino alla settimana 54 e non avevano ricevuto terapia concomitante con corticosteroidi alla settimana 54 è stata maggiore nel gruppo 50 mg (38%, 30/78) e nel gruppo 100 mg (30%, 25/82) rispetto al gruppo placebo (21%, 18/87). La percentuale di pazienti che avevano eliminato corticosteroidi entro la settimana 54 è stata maggiore nel gruppo 50 mg (41%, 32/78) e nel gruppo 100 mg (33%, 27/82) rispetto al gruppo placebo (22%, 19/87). Tra i pazienti che erano entrati nello studio di estensione, la percentuale dei soggetti che erano rimasti liberi da corticosteroidi era generalmente mantenuta fino alla settimana 216.

I pazienti che non hanno raggiunto una risposta clinica alla settimana 6 durante gli studi PURSUIT-Induction sono stati trattati con Simponi 100 mg ogni 4 settimane nello studio PURSUIT-Maintenance. Alla settimana 14, il 28% di questi pazienti ha raggiunto una risposta definita dal punteggio parziale Mayo (riduzione fino a ≥ 3 punti rispetto all'inizio dell'induzione). Alla settimana 54, i risultati clinici osservati in questi pazienti sono stati simili ai risultati clinici riportati nei pazienti che avevano raggiunto una risposta clinica alla settimana 6.

Alla settimana 6, Simponi ha migliorato in modo significativo la qualità di vita come misurato dalla variazione rispetto al basale in una misura specifica della malattia, IBDQ (questionario sulla malattia infiammatoria dell'intestino). Tra i pazienti che avevano ricevuto una terapia di mantenimento con Simponi, il miglioramento della qualità di vita come misurato dall'IBDQ è stato mantenuto fino alla settimana 54.

Approssimativamente il 63% dei pazienti che avevano ricevuto Simponi all'inizio dello studio di estensione (settimana 56), rimanevano in trattamento fino alla fine dello studio (ultima somministrazione di golimumab alla settimana 212).

Immunogenicità Negli studi di Fase III su AR, AP e SA fino alla settimana 52, sono stati individuati anticorpi contro golimumab, nel 5% (105/2.062) dei pazienti trattati con golimumab e dove testati, quasi tutti erano anticorpi neutralizzanti *in vitro*. Percentuali analoghe sono state evidenziate nelle indicazioni

reumatologiche. La somministrazione concomitante di MTX ha determinato una percentuale di pazienti con anticorpi contro golimumab inferiore a quella dei pazienti che hanno ricevuto golimumab senza MTX (rispettivamente, il 3% circa [41/1.235] versus 8% [64/827]). Nella SpA assiale nr, anticorpi contro golimumab sono stati riscontrati nel 7% (14/193) dei pazienti trattati con golimumab fino alla settimana 52. Negli studi di Fase II e III sulla CU fino alla settimana 54, sono stati individuati anticorpi contro golimumab nel 3% (26/946) dei pazienti trattati con golimumab. Il sessantotto per cento (21/31) dei pazienti anticorpo-positivi avevano anticorpi neutralizzanti *in vitro*. Il trattamento concomitante con immunomodulatori (azatioprina, 6-mercaptopurina e MTX) ha determinato una percentuale di pazienti con anticorpi contro golimumab inferiore rispetto a quella dei pazienti che avevano ricevuto golimumab senza immunomodulatori (rispettivamente, 1% (4/308) versus 3% (22/638)). Tra i pazienti che avevano continuato lo studio di estensione e che avevano campioni valutabili fino alla settimana 228, sono stati individuati anticorpi contro golimumab nel 4% (23/604) dei pazienti trattati con golimumab. L'ottantadue per cento (18/22) dei pazienti anticorpo-positivi avevano anticorpi neutralizzanti *in vitro*. La presenza di anticorpi contro golimumab può aumentare il rischio di reazioni al sito di iniezione (vedere paragrafo 4.4). Il numero esiguo di pazienti positivi agli anticorpi contro golimumab limita la capacità di trarre conclusioni definitive relativamente alla relazione fra anticorpi anti-golimumab e misure di efficacia o sicurezza clinica.

Poiché le analisi di immunogenicità sono specifiche per prodotto e saggio, il confronto delle percentuali di anticorpi con quelle di altri prodotti, non è appropriato.

Popolazione pediatrica L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Simponi in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la colite ulcerosa (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento Dopo un'unica somministrazione di golimumab per via sottocutanea a soggetti sani o a pazienti con AR, il tempo medio per raggiungere le concentrazioni sieriche massime (T_{max}) variava fra 2 e 6 giorni. Un'iniezione sottocutanea di golimumab da 50 mg in soggetti sani ha prodotto una concentrazione sierica massima (C_{max}) media \pm deviazione standard di $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/mL}$.

Dopo un'unica iniezione sottocutanea da 100 mg, l'assorbimento di golimumab era simile nella parte superiore del braccio, nell'addome e nella coscia, con una biodisponibilità media assoluta del 51%. Poiché golimumab ha evidenziato parametri farmacocinetici quasi proporzionali alla dose dopo una somministrazione per via sottocutanea, si prevede che la biodisponibilità assoluta di una dose di golimumab da 50 mg o da 200 mg sia analoga.

Distribuzione Dopo un'unica somministrazione e.v., il volume medio di distribuzione era di $115 \pm 19 \text{ mL/kg}$.

Eliminazione La clearance sistemica di golimumab è stata stimata essere di $6,9 \pm 2,0 \text{ mL/die/kg}$. Il valore dell'emivita terminale è stato stimato essere di circa 12 ± 3 giorni nei soggetti sani e presentava valori analoghi nei pazienti con AR, AP, SA o CU.

Quando è stata somministrata per via sottocutanea una dose di golimumab da 50 mg in pazienti con AR, AP o SA ogni 4 settimane, le concentrazioni sieriche hanno raggiunto lo steady state entro la settimana 12. Con l'uso concomitante di MTX, il trattamento con golimumab da 50 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane ha prodotto una concentrazione sierica minima media (\pm deviazione standard) allo stato stazionario di circa $0,6 \pm 0,4 \mu\text{g/mL}$ nei pazienti con AR in fase attiva, nonostante la terapia con MTX, di circa $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/mL}$ nei pazienti con AP attiva, e di circa $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/mL}$ nei pazienti con SA. Concentrazioni sieriche medie di valle di golimumab allo steady state in pazienti con SpA assiale nr sono state simili a quelle osservate in pazienti con SA dopo somministrazione sottocutanea di 50 mg di golimumab ogni 4 settimane. I pazienti con AR, AP o SA, che non hanno ricevuto MTX in concomitanza, avevano concentrazioni minime di golimumab allo stato stazionario più basse di circa il 30% rispetto a quelle dei pazienti che hanno ricevuto golimumab con MTX. In un limitato numero di pazienti con AR trattati con golimumab per via sottocutanea per un periodo superiore a 6 mesi, l'uso concomitante di MTX ha ridotto la clearance apparente di golimumab di circa il 36%. Tuttavia, le analisi farmacocinetiche della popolazione indicano che l'uso concomitante di FANS, corticosteroidi per via orale o sulfasalazina non ha influenzato la clearance apparente di golimumab. A seguito di dosi di induzione da 200 mg e 100 mg di golimumab rispettivamente alla settimana 0 e 2, e successivamente dosi di mantenimento da 50 mg o 100 mg di golimumab per via sottocutanea ogni 4 settimane in pazienti con CU, le concentrazioni sieriche di golimumab hanno raggiunto lo steady state approssimativamente 14 settimane dopo l'inizio della terapia. Il trattamento con 50 mg o 100 mg di golimumab per via sottocutanea ogni 4 settimane durante il mantenimento ha dato luogo ad una concentrazione sierica media di valle allo steady state di circa $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/mL}$ e $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/mL}$, rispettivamente.

In pazienti con CU trattati con 50 mg o 100 mg di golimumab per via sottocutanea ogni 4 settimane, l'uso concomitante di immunomodulatori non ha avuto un effetto sostanziale sui livelli di valle di golimumab allo stato stazionario.

I pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-golimumab generalmente hanno avuto basse concentrazioni sieriche di valle di golimumab allo steady state (vedere paragrafo 5.1). **Linearità** Golimumab, in pazienti con AR, ha mostrato parametri farmacocinetici approssimativamente proporzionali alla dose nel range di dosaggio di 0,1 – 10,0 mg/kg dopo un'unica dose endovenosa. A seguito di una dose singola s.c. in soggetti sani, parametri farmacocinetici approssimativamente proporzionali alla dose sono stati osservati anche nel range di dose compreso tra 50 mg e 400 mg.

Effetto del peso sulla farmacocinetica Vi è una tendenza verso una clearance apparente di golimumab più elevata con l'aumento del peso (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, tossicità riproduttiva e dello sviluppo. Non sono stati condotti studi di mutagenesi, fertilità animale, né studi di cancerogenesi a lungo termine con golimumab.

In uno studio sulla fertilità e sulla funzionalità riproduttiva generale del topo, utilizzando un anticorpo analogo che inibisce selettivamente l'attività funzionale del TNF α murino, il numero di femmine di topo gravide si era ridotto. Non è noto se questi risultati fossero dovuti agli effetti sui maschi e/o sulle femmine.

In uno studio sulla tossicità in fase evolutiva, condotto nei topi dopo la somministrazione dello stesso anticorpo analogo e nelle scimmie cynomolgus impiegando golimumab, non c'è stata alcuna indicazione di tossicità materna, embriotossicità o teratogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sorbitolo (E420)

Istidina

Istidina cloridrato monoidrato

Polisorbato 80

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Tenere la penna preriempita o la siringa preriempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.

Simponi può essere conservato a temperature fino a un massimo di 25°C per un singolo periodo fino a 30 giorni, ma senza superare la data di scadenza originaria stampata sulla scatola. La nuova data di scadenza deve essere scritta sulla scatola (fino a 30 giorni dalla data di rimozione dal frigorifero).

Una volta che Simponi è stato conservato a temperatura ambiente, non deve essere conservato nuovamente in frigorifero. Simponi deve essere eliminato se non utilizzato entro i 30 giorni di conservazione a temperatura ambiente.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Simponi 100 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

1 mL di soluzione in una siringa preriempita (vetro di tipo 1) con un ago fisso (acciaio inossidabile) e un cappuccio per l'ago (gomma contenente lattice), in una penna preriempita. Simponi è disponibile in confezioni contenenti 1 penna preriempita e multiconfezioni contenenti 3 (3 confezioni da 1) penne preriempite.

Simponi 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 mL di soluzione in una siringa preriempita (vetro di tipo 1) con un ago fisso (acciaio inossidabile) e un cappuccio per l'ago (gomma contenente lattice). Simponi è disponibile in confezioni contenenti 1 siringa preriempita e multiconfezioni contenenti 3 (3 confezioni da 1) siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Simponi è fornito in una penna preriempita monouso chiamata SmartJect o in una siringa preriempita monouso. Ciascuna confezione è provvista di istruzioni per l'uso che descrivono completamente l'utilizzo della penna o della siringa. Una volta tolta la penna preriempita o la siringa preriempita dal frigorifero, occorre lasciare che raggiunga la temperatura ambiente attendendo per 30 minuti, prima di iniettare Simponi. La penna o la siringa non deve essere agitata.

La soluzione è da limpida a lievemente opalescente, da incolore a giallo chiaro e può contenere qualche piccola particella di proteina translucida o bianca. Questo aspetto non è insolito per soluzioni contenenti proteine. Simponi non deve essere usato se la soluzione ha un colore alterato, è torbida o contiene particelle estranee visibili.

Le istruzioni complete per la preparazione e la somministrazione di Simponi in una penna preriempita o in una siringa preriempita, vengono fornite nel foglio illustrativo.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/546/005 1 penna preriempita

EU/1/09/546/006 3 penne preriempite

EU/1/09/546/007 1 siringa preriempita

EU/1/09/546/008 3 siringhe preriempite

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 1 ottobre 2009

Data del rinnovo più recente: 19 giugno 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

3 aprile 2020

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.



www.msdsalute.it
www.msd-italia.it

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (RRL)
Classe H - Prezzo al pubblico: 1 Penna preimpita 100 mg € 1.723,33.

Tale prezzo potrebbe essere soggetto a variazioni determinate da provvedimenti legislativi.
L'estensione al trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare è da considerarsi non rimborsata dal SSN.



Simponi[®]

golimumab

