Simponi 100 mg-Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede 1-ml-Fertigspritze enthält 100 mg Golimumab*.

* Humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus einer murinen Hybridom-Zelllinie gewonnen wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Fertigspritze enthält 41 mg Sorbitol pro 100 mg-Dosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung in einer Fertigspritze (Injektionszubereitung)

Die Lösung ist klar bis leicht opalisierend und farblos bis hellgelb.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis (RA)

Simponi ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur:

- Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD), einschließlich MTX, unzureichend gewesen ist.
- Behandlung der schweren, aktiven und progredienten rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind.

Es wurde gezeigt, dass Simponi in Kombination mit MTX die in Röntgenaufnahmen bestimmte Progressionsrate von Gelenkschäden verringert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert.

Psoriasis-Arthritis (PsA)

Simponi ist zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist. Simponi verringert nachweislich die Progressionsrate der peripheren Gelenkschäden, bestimmt anhand von Röntgenaufnahmen bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung (siehe Abschnitt 5.1) und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Axiale Spondyloarthritis

Ankylosierende Spondylitis (AS)

Simponi ist angezeigt zur Behandlung der schweren, aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen , die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA)

Simponi ist indiziert zur Behandlung Erwachsener mit schwerer, aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven, durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesenen Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf eine Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber solchen Substanzen besteht.

Colitis ulcerosa (CU)

Simponi ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Simponi ist von qualifizierten Ärzten, die in der Diagnose und der Behandlung der Rheumatoiden Arthritis, der Psoriasis-Arthritis, der ankylosierenden Spondylitis, der nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis bzw. der Colitis ulcerosa erfahren sind, einzuleiten und zu überwachen. Patienten, die Simponi erhalten, muss die Hinweiskarte für Patienten ausgehändigt werden.

Dosierung

Rheumatoide Arthritis

Simponi 50 mg wird einmal im Monat, und zwar jeweils am selben Tag des Monats, verabreicht. Simponi ist in Kombination mit MTX zu verabreichen.

Psoriasis-Arthritis, ankylosierende Spondylitis oder nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis

Simponi 50 mg wird einmal im Monat, und zwar jeweils am selben Tag des Monats, verabreicht.

Für alle oben genannten Indikationen wird den verfügbaren Daten zufolge ein klinisches Ansprechen auf die Therapie üblicherweise innerhalb von 12 bis 14 Behandlungswochen (d.h. nach 3 – 4 Dosen) erzielt. Die Fortführung der Behandlung ist bei Patienten, bei denen innerhalb dieser Zeit kein therapeutischer Nutzen belegt werden kann, zu überdenken.

Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg

Für alle oben genannten Indikationen ist bei Patienten mit RA, PsA, AS oder nr-axSpA und einem Körper-

gewicht von mehr als 100 kg, die nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, eine Erhöhung der Dosis von Golimumab auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen, wobei das erhöhte Risiko für das Auftreten bestimmter schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter der 100-mg-Dosis im Vergleich zur 50-mg-Dosis zu berücksichtigen ist (siehe Abschnitt 4.8). Die Fortführung der Behandlung ist bei Patienten, bei denen nach der Anwendung von 3 bis 4 zusätzlichen 100-mg-Dosen kein therapeutischer Nutzen belegt werden kann, zu überdenken.

Colitis ulcerosa

Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 80 kg

Simponi wird mit einer initialen Dosis von 200 mg verabreicht, gefolgt von 100 mg nach 2 Wochen und einer anschließenden Erhaltungsdosis von 50 mg alle 4 Wochen (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit einem Körpergewicht von 80 kg oder mehr

Simponi wird mit einer initialen Dosis von 200 mg verabreicht, gefolgt von 100 mg nach 2 Wochen und einer anschließenden Erhaltungsdosis von 100 mg alle 4 Wochen (siehe Abschnitt 5.1).

Während der Erhaltungstherapie können Kortikosteroide entsprechend den klinischen Leitlinien ausgeschlichen werden.

Den verfügbaren Daten zufolge wird ein klinisches Ansprechen auf die Therapie üblicherweise innerhalb von 12 bis 14 Behandlungswochen (d.h. nach 4 Dosen) erzielt. Die Fortführung der Behandlung ist bei Patienten, bei denen innerhalb dieser Zeit kein therapeutischer Nutzen belegt werden kann, zu überdenken.

Ausgelassene Dosis

Wenn ein Patient die Injektion von Simponi am vorgesehenen Datum vergisst, muss er die vergessene Dosis injizieren, sobald er sich daran erinnert. Die Patienten sind anzuweisen, nicht die doppelte Dosis zu injizieren, um die vergessene Dosis auszugleichen.

Die Anwendung der nächsten Dosis muss gemäß den folgenden Anweisungen erfolgen:

- Wenn die Dosis weniger als 2 Wochen überfällig ist, sollte der Patient die vergessene Dosis injizieren und bei seinem ursprünglichen Schema bleiben.
- Wenn die Dosis mehr als 2 Wochen überfällig ist, sollte der Patient die vergessene Dosis injizieren, und beginnend mit dem Datum dieser Injektion sollte ein neues Schema etabliert werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen (≥65 Jahre)

Eine Dosisanpassung bei älteren Menschen ist nicht erforderlich.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Bei diesen Patientengruppen wurde Simponi nicht untersucht. Es können keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Simponi bei Patienten unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Simponi ist zur subkutanen Anwendung bestimmt. Nach einer ordnungsgemäßen Schulung in subkutaner Injektionstechnik können sich die Patienten Simponi selbst injizieren, wenn der Arzt dies für angemessen erachtet; mit ärztlicher Überwachung, falls erforderlich. Die Patienten sind anzuweisen, die gesamte Dosis von Simponi gemäß der in der Packungsbeilage enthaltenen ausführlichen Anleitung zur Verabreichung zu injizieren. Falls mehrere Injektionen erforderlich sind, sollten die Injektionen an verschiedenen Körperstellen vorgenommen werden.

Hinweise zur Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive Tuberkulose (TB) oder andere schwere Infektionen wie eine Sepsis und opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Mittelschwere oder schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV) (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infektionen

Die Patienten müssen vor, während und nach der Behandlung mit Simponi engmaschig auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, überwacht werden. Da die Elimination von Golimumab bis zu 5 Monate dauern kann, ist die Beobachtung über diesen Zeitraum fortzusetzen. Bei Auftreten einer schwerwiegenden Infektion oder einer Sepsis muss die Behandlung mit Simponi abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Simponi darf nicht bei Patienten mit einer klinisch relevanten akuten Infektion angewendet werden. Bei der Erwägung der Anwendung von Simponi bei Patienten mit einer chronischen Infektion bzw. mit einer anamnestisch bekannten rezidivierenden Infektion ist Vorsicht geboten. Die Patienten sind auf mögliche Risikofaktoren für das Auftreten von Infektionen hinzuweisen, die es zu vermeiden gilt.

Patienten, die TNF-Blocker anwenden, sind anfälliger für schwerwiegende Infektionen. Unter der Behandlung mit Simponi wurden bakterielle Infektionen (einschließlich Sepsis und Pneumonie), mykobakterielle Infektionen (einschließlich TB), systemische Mykosen und opportunistische Infektionen, darunter auch Infekti-

onen mit letalem Verlauf, beschrieben. In einigen Fällen traten diese schwerwiegenden Infektionen bei Patienten unter einer begleitenden immunsuppressiven Therapie auf, die zusätzlich zur Grunderkrankung das Auftreten von Infektionen begünstigen kann. Patienten, bei denen während einer Behandlung mit Simponi eine neue Infektion auftritt, sind engmaschig zu überwachen und einer vollständigen diagnostischen Evaluierung zu unterziehen. Bei Auftreten einer neuen schwerwiegenden Infektion oder einer Sepsis ist die Anwendung von Simponi zu unterbrechen und eine geeignete antimikrobielle oder antimykotische Therapie einzuleiten, bis die Infektion unter Kontrolle ist. Bei Patienten, die in Gebieten gewohnt haben oder in Gebiete gereist sind, in denen systemische Mykosen, wie z.B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose, endemisch vorkommen, ist das Nutzen-Risko-Verhältnis einer Behandlung mit Simponi vor deren Einleitung sorgfältig abzuwägen.

Tuberkulose

Es wurden Fälle von Tuberkulose bei mit Simponi behandelten Patienten beschrieben. Es ist zu beachten, dass es sich bei den meisten dieser beschriebenen Tuberkulosefälle um eine extrapulmonale Tuberkulose handelte, die sich entweder als lokal begrenzte oder disseminierte Erkrankung manifestierte.

Vor der Einleitung einer Therapie mit Simponi müssen alle Patienten hinsichtlich einer aktiven und inaktiven („latenten“) Tuberkulose beurteilt werden. Diese Beurteilung muss eine ausführliche klinische Anamnese umfassen, die folgende Aspekte berücksichtigt: Vorliegen einer Tuberkulose in der Anamnese oder möglicher früherer Kontakt zu Tuberkulosekranken sowie vorherige und/oder bestehende immunsuppressive Therapie. Geeignete Screening-Tests, d.h. ein Tuberkulin-Hauttest oder ein Tuberkulose-Bluttest und eine Thoraxröntgenaufnahme, sind bei allen Patienten durchzuführen (möglicherweise gelten hierfür lokale Empfehlungen). Es wird empfohlen, die Durchführung dieser Untersuchungen in der Hinweiskarte des Patienten festzuhalten. Die verschreibenden Ärzte werden an das Risiko falsch negativer Tuberkulin-Hauttest-Ergebnisse insbesondere bei schwerkranken oder immunsupprimierten Patienten erinnert.

Wird eine aktive Tuberkulose diagnostiziert, darf keine Therapie mit Simponi eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Verdacht auf eine latente Tuberkulose ist ein Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Tuberkulose zu konsultieren. In allen nachfolgend beschriebenen Situationen ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Therapie mit Simponi sehr sorgfältig abzuwägen.

Wird eine inaktive („latente“) Tuberkulose diagnostiziert, muss vor der Einleitung der Therapie mit Simponi eine Behandlung der latenten Tuberkulose mit einer Anti-Tuberkulose-Therapie entsprechend den lokalen Empfehlungen begonnen werden.

Bei Patienten, die mehrere bzw. signifikante Risikofaktoren für eine Tuberkulose aufweisen und negativ auf eine latente Tuberkulose getestet wurden, ist vor Beginn der Behandlung mit Simponi eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Erwägung zu ziehen. Bei Patienten mit einer anamnestisch bekannten latenten oder aktiven Tuberkulose, zu der keine Bestätigung über eine angemessene Therapie vorliegt, ist ebenfalls vor der Behandlung mit Simponi eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Erwägung zu ziehen.

Bei Patienten, die mit Simponi behandelt wurden, traten während und nach der Behandlung einer latenten Tuberkulose Fälle aktiver Tuberkulose auf. Patienten unter Simponi sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven Tuberkulose überwacht werden, einschließlich derjenigen Patienten, die negativ auf eine latente Tuberkulose getestet wurden, Patienten unter Therapie einer latenten Tuberkulose oder Patienten, die zuvor aufgrund einer Tuberkuloseinfektion behandelt wurden.

Alle Patienten sind darüber zu informieren, dass sie ärztlichen Rat einholen müssen, wenn während oder nach der Behandlung mit Simponi Anzeichen/Symptome (z.B. anhaltender Husten, Auszehrung / Gewichtsabnahme, leichtes Fieber) auftreten, die auf eine Tuberkulose hindeuten.

Reaktivierung einer Hepatitis-B-Virus-Infektion

Eine Reaktivierung einer Hepatitis B trat bei Patienten auf, die chronische Träger dieses Virus (d.h. Oberflächenantigen-positiv) sind und die mit einem TNF-Blocker, einschließlich Simponi, behandelt wurden. In einigen Fällen kam es zu einem letalen Verlauf.

Die Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Simponi eingeleitet wird. Bei Patienten, die positiv auf eine HBV-Infektion getestet werden, wird empfohlen, einen in der Behandlung der Hepatitis B erfahrenen Arzt zu konsultieren.

Träger des Hepatitis-B-Virus, die eine Therapie mit Simponi benötigen, sind während der gesamten Behandlungsdauer und bis mehrere Monate nach Therapieende engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion zu überwachen. Adäquate Daten über die Behandlung von Patienten, die HBV-Träger sind, mit einem TNF-Blocker in Verbindung mit einer antiviralen Therapie zur Verhinderung einer HBV-Reaktivierung liegen nicht vor. Bei Patienten, bei denen es zu einer HBV-Reaktivierung kommt, ist die Therapie mit Simponi abzusetzen und eine effektive antivirale Therapie mit angemessener unterstützender Behandlung ist einzuleiten.

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Die mögliche Bedeutung einer Therapie mit TNF-Blockern bei der Entwicklung maligner Erkrankungen ist nicht bekannt. Basierend auf dem derzeitigen Erkenntnisstand kann ein potenzielles Risiko für die Entwicklung von Lymphomen, Leukämie oder sonstigen Malignomen bei Patienten, die mit einem TNF-Blocker behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit malignen Erkrankungen in der Anamnese

sowie bei Patienten, bei denen eine maligne Erkrankung auftritt und die weiterbehandelt werden sollen, ist bei der Erwägung der Anwendung von TNF-Blockern Vorsicht geboten.

Maligne Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

Nach Markteinführung wurden maligne Erkrankungen, einige mit tödlichem Ausgang, bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis zu 22 Jahren) beschrieben, die mit TNF-Blockern behandelt wurden (Beginn der Therapie im Alter von ≤18 Jahren). Ungefähr die Hälfte der Fälle waren Lymphome. Bei den anderen Fällen handelte es sich um sehr unterschiedliche maligne Erkrankungen, darunter seltene maligne Erkrankungen, die in der Regel mit Immunsuppression einhergehen. Ein Risiko für die Entwicklung maligner Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen, die mit TNF-Blockern behandelt werden, kann nicht ausgeschlossen werden.

Lymphom und Leukämie

In den kontrollierten Zeitabschnitten von klinischen Studien zu allen TNF-Blockern, einschließlich Simponi, wurden bei den Patienten, die einen TNF-Blocker erhielten, mehr Fälle von Lymphomen beschrieben als bei den Patienten in den Kontrollgruppen. Im Rahmen der klinischen Studien der Phasen IIb und III zu Simponi bei RA, PsA und AS war die Inzidenz an Lymphomen bei den mit Simponi behandelten Patienten höher als in der Allgemeinbevölkerung erwartet. Nach Markteinführung wurden Fälle von Leukämie bei Patienten berichtet, die mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden. Es besteht ein erhöhtes Grundrisiko für Lymphome und Leukämie bei Patienten, die an einer langjährigen, hochaktiven, entzündlichen rheumatoiden Arthritis leiden, was eine Risikoeinschätzung erschwert.

Nach der Markteinführung wurden seltene Fälle von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen (HSTCL) bei Patienten berichtet, die mit anderen TNF-Blockern behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Diese seltene Form eines T-Zell-Lymphoms hat einen sehr aggressiven Krankheitsverlauf und verläuft meistens tödlich. Die Mehrheit der Fälle trat bei männlichen Jugendlichen und jungen erwachsenen Männern auf, fast alle unter Begleitbehandlung mit Azathioprin (AZA) oder 6-Mercaptopurin (6-MP) bei entzündlicher Darmerkrankung. Das potenzielle Risiko der Kombination von AZA oder 6-MP und Simponi sollte sorgfältig abgewogen werden. Ein Risiko für die Entwicklung eines hepatosplenalen T-Zell-Lymphoms bei Patienten, die mit TNF-Blockern behandelt werden, kann nicht ausgeschlossen werden.

Andere maligne Erkrankungen außer Lymphomen

In den kontrollierten Zeitabschnitten von klinischen Studien der Phasen IIb und III zur Anwendung von Simponi bei RA, PsA, AS und CU entsprach die Inzidenz an anderen malignen Erkrankungen als Lymphomen (mit Ausnahme der Inzidenz an nicht melanomatösem Hautkrebs) unter Simponi der Inzidenz in den Kontrollgruppen.

Kolondysplasie/-karzinom

Es ist nicht bekannt, ob eine Behandlung mit Golimumab das Risiko für die Entwicklung einer Dysplasie oder eines Kolonkarzinoms beeinflusst. Alle Patienten mit Colitis ulcerosa, die ein erhöhtes Risiko für eine Dysplasie oder ein Kolonkarzinom haben (z.B. Patienten mit seit langer Zeit bestehender Colitis ulcerosa oder primär sklerosierender Cholangitis) oder die in der Vorgeschichte eine Dysplasie oder ein Kolonkarzinom aufweisen, sollten vor der Therapie und während des Krankheitsverlaufs in regelmäßigen Intervallen auf Dysplasien untersucht werden. Diese Untersuchung sollte eine Koloskopie und Biopsien gemäß lokalen Empfehlungen einschließen. Bei Patienten mit neu diagnostizierter Dysplasie, die mit Simponi behandelt werden, müssen Risiko und Nutzen für den einzelnen Patienten sorgfältig überprüft und ein Therapieabbruch in Erwägung gezogen werden.

In einer explorativen klinischen Studie zur Evaluierung der Anwendung von Simponi bei Patienten mit schwerem persistierenden Asthma bronchiale wurden bei den mit Simponi behandelten Patienten häufiger maligne Erkrankungen beschrieben als bei den Patienten der Kontrollgruppe (siehe Abschnitt 4.8). Die Signifikanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

In einer explorativen klinischen Studie zur Beurteilung der Anwendung eines anderen TNF-Blockers, Infliximab, bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) wurden bei den mit Infliximab behandelten Patienten häufiger maligne Erkrankungen - meist in der Lunge oder im Kopf- und Halsbereich - beschrieben als bei den Patienten der Kontrollgruppe. Alle Patienten hatten eine Vorgeschichte als starke Raucher. Daher ist im Hinblick auf die Anwendung eines jeglichen TNF-Blockers bei Patienten mit COPD sowie bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für maligne Erkrankungen infolge starken Rauchens Vorsicht geboten.

Hautkrebs

Bei Patienten die mit TNF-Blockern behandelt werden, einschließlich Simponi, wurden Melanome berichtet. Von Merkelzell-Karzinomen wurde bei Patienten berichtet, die mit anderen TNF-Blockern behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Es wird zu regelmäßigen Hautuntersuchungen geraten, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für Hautkrebs.

Dekompensierte Herzinsuffizienz

Fälle von exazerbierender und neu auftretender dekompensierter Herzinsuffizienz sind unter der Anwendung von TNF-Blockern, einschließlich Simponi, beschrieben worden. In einer klinischen Studie zu einem anderen TNF-Blocker wurden Exazerbationen der dekompensierten Herzinsuffizienz und eine erhöhte Letalität infolge einer dekompensierten Herzinsuffizienz beschrieben. Bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz

wurde Simponi nicht untersucht. Bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I/II) ist Simponi mit Vorsicht anzuwenden. Die Patienten sind engmaschig zu überwachen. Bei Patienten, die neue Symptome einer Herzinsuffizienz entwickeln oder deren Symptome sich verschlechtern, muss Simponi abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Neurologische Ereignisse

Die Anwendung von TNF-Blockern, einschließlich Simponi, wurde mit Fällen einer Erstmanifestation oder einer Exazerbation der klinischen Symptome und/oder dem radiologischen Nachweis einer demyelinisierenden Erkrankung des Zentralnervensystems, einschließlich Multipler Sklerose sowie peripherer demyelinisierender Erkrankungen, in Zusammenhang gebracht. Bei Patienten mit einer vorbestehenden oder vor Kurzem neu aufgetretenen demyelinisierenden Erkrankung ist vor der Einleitung der Therapie mit Simponi das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung mit einem TNF-Blocker sorgfältig abzuwägen. Das Absetzen von Simponi ist zu erwägen, falls sich eine dieser Erkrankungen entwickelt (siehe Abschnitt 4.8).

Chirurgischer Eingriff

Es liegen nur begrenzte Daten zur Verträglichkeit der Therapie mit Simponi bei Patienten vor, die sich einem chirurgischen Eingriff, einschließlich Gelenkersatz, unterzogen haben. Die lange Halbwertzeit ist zu berücksichtigen, wenn ein chirurgischer Eingriff geplant wird. Ist bei einem Patienten während der Behandlung mit Simponi ein chirurgischer Eingriff erforderlich, so ist der Patient engmaschig auf Infektionen zu überwachen, und es sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

Immunsuppression

Es besteht die Möglichkeit, dass TNF-Blocker, einschließlich Simponi, die körpereigenen Abwehrmechanismen gegen Infektionen und maligne Erkrankungen beeinträchtigen, da TNF Entzündungsreaktionen vermittelt und die zellulären Immunantworten moduliert.

Autoimmunprozesse

Der durch die Behandlung mit einem TNF-Blocker bedingte relative TNF-alpha-Mangel kann zur Auslösung eines Autoimmunprozesses führen. Treten bei einem Patienten nach der Behandlung mit Simponi Symptome auf, die auf ein Lupus-ähnliches Syndrom hindeuten, und wird der Patient positiv auf Antikörper gegen doppelsträngige DNA (dsDNA) getestet, so ist die Therapie mit Simponi abzusetzen (siehe Abschnitt 4.8).

Hämatologische Reaktionen

Nach Markteinführung wurde über Panzytopenie, Leukopenie, Neutropenie, aplastische Anämie und Thrombozytopenie bei Patienten berichtet, die TNF-Blocker erhalten. Über Zytopenien, einschließlich Panzytopenie wurde im Zusammenhang mit Simponi in klinischen Studien selten berichtet. Allen Patienten muss geraten werden, sich sofort in ärztliche Behandlung zu geben, wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf Blutkrankheiten (z.B. anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe) hindeuten. Ein Abbruch der Therapie mit Simponi sollte bei Patienten mit bestätigten erheblichen hämatologischen Auffälligkeiten erfolgen.

Gleichzeitige Gabe von TNF-Antagonisten und Anakinra

In klinischen Studien wurden schwerwiegende Infektionen und Neutropenie bei gleichzeitiger Gabe von Anakinra und einem anderen TNF-Blocker, Etanercept, ohne zusätzlichen klinischen Nutzen beobachtet. Aufgrund der Art der unerwünschten Ereignisse unter dieser Kombinationstherapie, können ähnliche Toxizitäten auch bei der Kombination von Anakinra und anderen TNF-Blockern resultieren. Daher sollte Simponi nicht in Kombination mit Anakinra angewendet werden.

Gleichzeitige Gabe von TNF-Antagonisten und Abatacept

In klinischen Studien wurde ein erhöhtes Risiko für Infektionen, einschließlich schwerwiegenden Infektionen, mit der gleichzeitigen Gabe von TNF-Antagonisten und Abatacept in Verbindung gebracht, ohne zusätzlichen klinischen Nutzen im Vergleich zur alleinigen Gabe von TNF-Antagonisten. Daher sollte Simponi nicht in Kombination mit Abatacept angewendet werden.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen biologischen Arzneimitteln

Es liegen unzureichende Informationen zur gleichzeitigen Anwendung von Simponi mit anderen biologischen Arzneimitteln vor, die zur Behandlung derselben Erkrankungen wie Simponi eingesetzt werden. Von der gleichzeitigen Anwendung von Simponi mit diesen biologischen Arzneimitteln wird aufgrund eines möglicherweise erhöhten Risikos von Infektionen und anderen potentiellen pharmakologischen Interaktionen abgeraten.

Wechsel zwischen biologischen DMARDs

Es wird zur Vorsicht geraten und Patienten müssen weiterhin überwacht werden, wenn von einem biologischen DMARD auf ein anderes gewechselt wird, da eine überlappende biologische Aktivität das Risiko für Nebenwirkungen, einschließlich Infektionen, weiter erhöhen kann.

Impfungen/Infektiöse therapeutische Agenzien

Patienten, die mit Simponi behandelt werden, dürfen gleichzeitig Impfungen erhalten. Ausgenommen sind Lebendimpfstoffe (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6). Es liegen begrenzte Daten zum Ansprechen auf Impfungen mit Lebendimpfstoffen oder zur Sekundärübertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe bei unter Anti-TNF-Behandlung stehenden Patienten vor. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen könnte zu klinischen Infektionen, einschließlich disseminierten Infektionen, führen. Andere Anwendungen von infektiösen therapeutischen Agenzien wie attenuierten (abgeschwächten) Bakterien (z.B. Blaseninstillation mit BCG zur Krebsbehandlung) könnten zu klinischen Infektionen, einschließlich disseminierten Infektionen, führen. Es wird

empfohlen, infektiöse therapeutische Agenzien nicht gleichzeitig mit Simponi zu verabreichen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Im Rahmen der Anwendung nach der Marktzulassung sind schwerwiegende systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktische Reaktion) nach der Verabreichung von Simponi beschrieben worden. Einige dieser Reaktionen traten nach der ersten Verabreichung von Simponi auf. Sollten eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, ist die Anwendung von Simponi unverzüglich abzubrechen und eine geeignete Therapie einzuleiten.

Latexempfindlichkeit

Die Nadelkappe der Fertigspritze wird aus latexhaltigem trockenem Naturkautschuk hergestellt und kann bei latexempfindlichen Personen allergische Reaktionen auslösen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen (≥65 Jahre)

In den Phase-III-Studien zur RA, PsA, AS und CU ergaben sich unter der Behandlung von Simponi insgesamt keine Unterschiede im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse (UEs), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwerwiegende Infektionen bei Patienten mit einem Lebensalter ab 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten. Jedoch ist bei der Behandlung älterer Menschen Vorsicht und besondere Aufmerksamkeit in Bezug auf das Auftreten von Infektionen geboten. In die Studie zur Anwendung bei nr-axSpA waren keine Patienten im Alter von 45 Jahren und älter eingeschlossen.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Es wurden keine spezifischen Studien zur Anwendung von Simponi bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz durchgeführt. Bei der Anwendung von Simponi bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile

Simponi enthält Sorbitol (E 420). Patienten mit der seltenen hereditären Fruktose-Intoleranz sollten Simponi nicht anwenden.

Mögliche Anwendungsfehler

Simponi ist in den Stärken 50 mg und 100 mg für die subkutane Verabreichung zugelassen. Wichtig ist, die richtige Stärke zu verwenden, damit die unter „Dosierung“ genannte korrekte Dosis verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.2). Um sicherzustellen, dass die Patienten nicht unter-oder überdosiert werden, muss auf die Verabreichung der richtigen Stärke besonders geachtet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Gleichzeitige Gabe mit anderen biologischen Arzneimitteln

Die Kombination von Simponi mit anderen biologischen Arzneimitteln zur Behandlung derselben Erkrankungen wie Simponi, einschließlich Anakinra und Abatacept, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Lebendimpfstoffe/Infektiöse therapeutische Agenzien

Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Simponi angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Infektiöse therapeutische Agenzien sollten nicht gleichzeitig mit Simponi verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Methotrexat

Die begleitende Anwendung von MTX bei Patienten mit RA, PsA oder AS führt zwar zu höheren Serum-Talspiegeln im Fließgleichgewicht von Simponi, allerdings deuten die Daten nicht auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung von Simponi oder MTX hin (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen zuverlässige Empfängnisverhütungsmaßnahmen anwenden und diese nach der letzten Behandlung mit Golimumab über mindestens 6 Monate fortführen.

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Golimumab bei Schwangeren vor. Aufgrund der TNF-Hemmung könnte durch die Anwendung von Golimumab während der Schwangerschaft die normale Immunantwort des Neugeborenen beeinflusst werden. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, die Geburt oder die postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Golimumab bei Schwangeren wird nicht empfohlen; Golimumab darf in der Schwangerschaft nur dann verabreicht werden, wenn dies eindeutig medizinisch indiziert ist. Golimumab ist plazentagängig. Nach der Behandlung mit einem TNF-blockierenden monoklonalen Antikörper während der Schwangerschaft wurde der Antikörper noch bis zu 6 Monate im Serum der Säuglinge nachgewiesen, die von den behandelten Frauen geboren wurden. Somit könnten diese Säuglinge ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Eine Verabreichung von Lebendimpfstoffen an Säuglinge, die in utero Golimumab ausgesetzt waren, ist für 6 Monate nach der letzten während der Schwangerschaft erfolgten Golimumab-Injektion nicht zu empfehlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Golimumab in die Muttermilch übergeht oder nach der Aufnahme systemisch resor-

biert wird. Es wurde gezeigt, dass Golimumab bei Affen in die Muttermilch übergeht, und da Humanimmunglobuline in die Muttermilch ausgeschieden werden, dürfen Frauen während und mindestens 6 Monate nach der Behandlung mit Golimumab nicht stillen.

Fertilität

Mit Golimumab sind keine Fertilitätsstudien bei Tieren durchgeführt worden. Eine Fertilitätsstudie bei Mäusen, in der ein analoger Antikörper angewendet wurde, der die funktionelle Aktivität des murinen TNFα selektiv hemmt, zeigte keine relevanten Wirkungen bezüglich der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Simponi besitzt möglicherweise in geringem Maß Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Verabreichung von Simponi kann es zu Schwindel kommen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Im kontrollierten Abschnitt der Pivotalstudien zur RA, PsA, AS, nr-axSpA und CU war eine Infektion der oberen Atemwege die am häufigsten beschriebene unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW). Sie trat bei 12,6% der mit Golimumab behandelten Patienten auf verglichen mit 11,0% der Patienten in den Kontrollgruppen. Zu den schwerwiegendsten UAWs, die unter Golimumab beschriebenen wurden, zählen schwerwiegende Infektionen (einschließlich Sepsis, Pneumonie, TB, invasive Pilzinfektionen und opportunistische Infektionen), demyelinisierende Erkrankungen, Lymphome, Reaktivierung von HBV, dekompensierte Herzinsuffizienz, Autoimmunprozesse (Lupus-ähnliches Syndrom) und hämatologische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Übersicht über die unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Die in klinischen Studien und im Rahmen der weltweiten Anwendung von Golimumab nach der Marktzulassung beobachteten UAWs sind in Tabelle 1 aufgelistet. Innerhalb der genannten Systemorganklassen sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach der Häufigkeit gemäß folgender Festlegung aufgeführt: Sehr häufig (≥1/10); Häufig (≥1/100, <1/10); Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); Selten (≥1/10.000, <1/1.000); Sehr selten (<1/10.000); Unbekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1

Tabellarische Liste der UAWs

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Infektion der oberen Atemwege (Nasopharyngitis, Pharyngitis, Laryngitis und Rhinitis)
Häufig:	Bakterielle Infektionen (z.B. Entzündung des Unterhautzellgewebes), Infektion der unteren Atemwege (z.B. Pneumonie), virale Infektionen (z.B. Grippe und Herpes), Bronchitis, Sinusitis, oberflächliche Pilzinfektionen, Abszess
Gelegentlich:	Sepsis einschließlich septischer Schock, Pyelonephritis
Selten:	Tuberkulose, opportunistische Infektionen (z. B. invasive Pilzinfektionen [Histoplasmose, Kokzidioidomykose, Pneumozystose], bakterielle, atypische mykobakterielle Infektion und Protozoeninfektion), Hepatitis-B-Reaktivierung, bakterielle Arthritis, infektiöse Bursitis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	
Gelegentlich:	Neubildungen (z.B. Hautkrebs, Plattenepithelkarzinom und melanozytisches Muttermal)
Selten:	Lymphom, Leukämie, Melanom
Unbekannt:	Merkelzell-Karzinom*, hepatosplenales T-Zell-Lymphom*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig:	Anämie
Gelegentlich:	Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie
Selten:	Aplastische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig:	Allergische Reaktionen (Bronchospasmus, Überempfindlichkeit, Urtikaria), Auto-Antikörper-Positiv
Selten:	Schwerwiegende systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktische Reaktion), Vaskulitis (systemisch), Sarkoidose
Endokrine Erkrankungen	
Gelegentlich:	Schilddrüsenerkrankungen (z.B. Hypothyreose, Hyperthyreose und Kropf)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich:	Blutglukose erhöht, Lipide erhöht
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Depression, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien
Gelegentlich:	Gleichgewichtsstörung

Selten:	Demyelinisierende Erkrankungen (zentral und peripher), Geschmacksstörung
Augenerkrankungen	
Gelegentlich:	Sehstörungen (z.B. verzerrtes Sehen und verminderte Sehschärfe), Konjunktivitis, allergische Reaktion am Auge (z.B. Juckreiz und Reizung)
Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	Arrhythmie, ischaemische Koronararterienerkrankungen
Selten	Dekompensierte Herzinsuffizienz (Neuauftreten oder Verschlechterung)
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypertonie
Gelegentlich:	Thrombose (z.B. tiefe Venen- und arterielle Thrombose), Erröten
Selten:	Raynaud-Syndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Asthma und damit verbundene Symptome (z.B. Giemen und bronchiale Hyperaktivität)
Gelegentlich:	Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Dyspepsie, gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Übelkeit, entzündliche Magen- und Darmerkrankungen (z.B. Gastritis und Kolitis), Stomatitis
Gelegentlich:	Obstipation, gastroösophageale Refluxerkrankung
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Erhöhte Alanin-Aminotransferase(ALT/GPT)-Werte, erhöhte Aspartat-Aminotransferase(AST/GOT)-Werte
Gelegentlich:	Cholelithiasis, Lebererkrankungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Juckreiz, Hautausschlag, Alopezie, Dermatitis
Gelegentlich:	Bullöse Hautreaktionen, Psoriasis (Neuauftreten oder Verschlechterung einer bereits bestehenden Psoriasis, palmar/plantar und pustulöse Form), Urtikaria
Selten:	Hautablösung, Vaskulitis (kutan)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	
Selten:	Lupus-ähnliches Syndrom
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Selten:	Harnblasenerkrankungen, Nierenerkrankungen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich:	Brusterkrankungen, Menstruationsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Fieber, Asthenie, Reaktion an der Injektionsstelle (z.B. Erythem, Urtikaria, Induration, Schmerz, Bluterguss, Juckreiz, Reizung und Parästhesie), Beschwerden im Brustbereich
Selten:	verzögerte Wundheilung
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Häufig:	Knochenbrüche

*: Beobachtet bei anderen TNF-Blockern, jedoch nicht in klinischen Studien mit Golimumab

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Infektionen

Die am häufigsten beschriebene Nebenwirkung im kontrollierten Abschnitt der Pivotalstudien war eine Infektion der oberen Atemwege. Diese trat bei 12,6% der mit Golimumab behandelten Patienten auf (Inzidenz pro 100 Patientenjahre: 60,8; 95%-KI: 55,0-67,1) im Vergleich zu 11,0% der Patienten in den Kontrollgruppen (Inzidenz pro 100 Patientenjahre: 54,5; 95%-KI: 46,1-64,0). In den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Studien mit einer medianen Nachbeobachtung von ca. 2 Jahren betrug die Inzidenz an Infektionen der oberen Atemwege pro 100 Patientenjahre bei den mit Golimumab behandelten Patienten 36,0 Ereignisse; 95%-KI: 34,9-37,2.

Im kontrollierten Abschnitt der Pivotalstudien wurden bei 23,0% der mit Golimumab behandelten Patienten (Inzidenz pro 100 Patientenjahre: 132,0; 95%-KI: 123,3-141,1) im Vergleich zu 20,2% der Patienten in den Kontrollgruppen (Inzidenz pro 100 Patientenjahre: 122,3; 95%-KI: 109,5-136,2) Infektionen beobachtet. In den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Studien mit einer medianen Nachbeobachtung von ca. 2 Jahren betrug die Inzidenz an Infektionen pro 100 Patientenjahre bei den mit Golimumab behandelten Patienten 83,5 Ereignisse; 95%-KI: 81,8- 85,3.

Im kontrollierten Abschnitt der Studien zur RA, PsA, AS und nr-axSpA wurden bei 1,2% der mit Golimumab behandelten Patienten und bei 1,2% der Patienten in den Kontrollgruppen schwerwiegende Infektionen beobachtet. Die Inzidenz an schwerwiegenden Infektionen pro 100 Patientenbeobachtungsjahre betrug in den kontrollierten Abschnitten der Studien zu RA, PsA, AS und nr-axSpA 7,3; 95%-KI: 4,6 - 11,1 bei der Behand-

lungsgruppe unter Golimumab 100 mg, 2,9; 95%-KI: 1,2 -6,0 bei der Behandlungsgruppe unter Golimumab 50 mg und 3,6; 95%-KI: 1,5-7,0 bei der Placebogruppe. Im kontrollierten Abschnitt der Studien zur Induktionsbehandlung bei CU mit Golimumab wurden bei 0,8% der mit Golimumab behandelten Patienten im Vergleich zu 1,5% der Patienten in den Kontrollgruppen schwerwiegende Infektionen beobachtet. Zu den unter Golimumab beobachteten schwerwiegenden Infektionen zählten: Tuberkulose, bakterielle Infektionen einschließlich Sepsis und Pneumonie, invasive Pilzinfektionen und andere opportunistische Infektionen. Einige dieser Infektionen verliefen tödlich. In den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien mit einer medianen Nachbeobachtung von ca. 2 Jahren wurde bei Patienten, die Golimumab 100 mg erhielten, eine höhere Inzidenz an schwerwiegenden Infektionen, einschließlich opportunistischen Infektionen und TB, beschrieben als bei Patienten, die Golimumab 50 mg erhielten. Die Inzidenz aller schwerwiegenden Infektionen pro 100 Patientenjahre betrug 4,3; 95%-KI: 3,8 - 4,8 bei den Patienten, die Golimumab 100 mg erhielten, und 2,6; 95%-KI: 2,1-3,2 bei den Patienten, die Golimumab 50 mg erhielten.

Maligne Erkrankungen

Lymphom

In den Pivotalstudien war die Inzidenz an Lymphomen bei den mit Golimumab behandelten Patienten höher als in der Allgemeinbevölkerung erwartet. In den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten dieser Studien mit einer medianen Nachbeobachtung von ca. 2 Jahren wurde bei Patienten, die Golimumab 100 mg erhielten, eine höhere Lymphom-Inzidenz beschrieben als bei Patienten, die Golimumab 50 mg erhielten. Lymphome wurden bei 9 Patienten (1 in den Behandlungsgruppen mit Golimumab 50 mg und 8 in den Behandlungsgruppen mit Golimumab 100 mg) diagnostiziert. Die Inzidenz (95%-KI) pro 100 Patientenbeobachtungsjahre betrug für Golimumab 50 mg 0,03 (0,00 – 0,16), für Golimumab 100 mg 0,12 (0,05 – 0,24) Ereignisse und für Placebo 0,00 (0,00 – 0,59). Der Großteil der Lymphome trat in der Studie GO-AFTER auf, für die Patienten mit vorheriger Exposition zu TNF-Blockern, mit längerer Dauer der Erkrankung und mit stärker therapierefraktärer Erkrankung rekrutiert wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere maligne Erkrankungen außer Lymphomen

In den kontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien sowie bis zum Ablauf einer ca. 2-jährigen Beobachtung entsprach die Inzidenz an anderen malignen Erkrankungen als Lymphomen (mit Ausnahme der Inzidenz an nicht melanomatösem Hautkrebs) unter Golimumab der Inzidenz in den Kontrollgruppen. Bis zum Ablauf einer ca. 2-jährigen Nachbeobachtung war die Inzidenz an anderen malignen Erkrankungen als Lymphomen (mit Ausnahme der Inzidenz an nicht melanomatösem Hautkrebs) vergleichbar mit derjenigen der Gesamtbevölkerung.

Bei 5 mit Placebo, 10 mit Golimumab 50 mg und 29 mit Golimumab 100 mg behandelten Patienten wurde in den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien mit einer medianen Nachbeobachtung von ca. 2 Jahren ein nicht melanomatöser Hautkrebs diagnostiziert. Die Inzidenz (95%-KI) pro 100 Patientenbeobachtungsjahre betrug für Golimumab (kombiniert) 0,38 (0,27-0,52) und für Placebo 0,90 (0,29-2,10).

Maligne Erkrankungen, bei denen es sich nicht um ein Melanom, einen nicht melanomatösen Hautkrebs oder ein Lymphom handelte, wurden in den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien mit einer medianen Nachbeobachtung von ca. 2 Jahren bei 5 mit Placebo, 19 mit Golimumab 50 mg und 30 mit Golimumab 100 mg behandelten Patienten diagnostiziert. Die Inzidenz (95%-KI) pro 100 Patientenbeobachtungsjahre betrug für Golimumab (kombiniert) 0,47 (0,35-0,63) und für Placebo 0,90 (0,29-2,10) (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien zur Anwendung bei Asthma bronchiale beschriebene Fälle

Im Rahmen einer explorativen klinischen Studie erhielten Patienten mit schwerem persistierenden Asthma bronchiale in Woche 0 subkutan eine Aufsättigungsdosis von Golimumab (150% der zugewiesenen Behandlungsdosis) und danach alle 4 Wochen bis Woche 52 subkutan Golimumab 200 mg, Golimumab 100 mg bzw. Golimumab 50 mg. In der kombinierten Gruppe der mit Golimumab behandelten Patienten (n = 230) wurden 8 maligne Erkrankungen berichtet, in der Placebogruppe (n = 79) keine. Ein Lymphom wurde bei 1 Patienten beschrieben, Hautkrebs (nichtmelanomatös) bei 2 Patienten und andere maligne Erkrankungen bei 5 Patienten. Es kam zu keinem gehäuften Auftreten einer bestimmten Art maligner Erkrankungen.

Im Rahmen des placebokontrollierten Zeitabschnitts der Studie betrug die Inzidenz (95%-KI) an malignen Erkrankungen jeglicher Art pro 100 Patientenbeobachtungsjahre in der Golimumab-Gruppe 3,19 (1,38 bis 6,28). Bei den in dieser Studie mit Golimumab behandelten Patienten betrug die Inzidenz an Lymphomen 0,40 (95%-KI: 0,01 – 2,20), die Inzidenz an Hautkrebs (nichtmelanomatös) 0,79 (95%-KI: 0,10 – 2,86) und die Inzidenz an anderen malignen Erkrankungen 1,99 (95%-KI: 0,64 – 4,63) pro 100 Patientenbeobachtungsjahre. Bei den Patienten der Placebogruppe betrug die Inzidenz an diesen Erkrankungen 0,00 (95%-KI: 0,00 bis 2,94) pro 100 Patientenbeobachtungsjahre. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Neurologische Ereignisse

In den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von ca. 2 Jahren wurde eine höhere Inzidenz an Demyelinisierung bei Patienten beobachtet, die 100 mg Golimumab erhielten, als bei Patienten, die 50 mg Golimumab erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Erhöhte Leberwerte

Im kontrollierten Abschnitt der Pivotalstudien zur RA und PsA kam es bei einem ähnlichen Anteil der Patien-

ten in der Golimumab- wie in der Kontrollgruppe (22,1 bis 27,4% der Patienten) zu einem leichten Anstieg der ALT (> 1x und < 3x obere Normgrenze [ONG]); in den Studien zur AS und nr-axSpA war der Anteil der Patienten, bei denen ein leichter Anstieg der ALT auftrat, bei den mit Golimumab behandelten Patienten (26,9%) höher als bei den Patienten in den Kontrollgruppen (10,6%). In den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien zur RA bzw. PsA mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von ca. 5 Jahren war die Inzidenz an leichten ALT-Erhöhungen bei den mit Golimumab behandelten Patienten ähnlich wie bei den Patienten in den Kontrollgruppen. Im kontrollierten Abschnitt der Pivotalstudien zur Induktionsbehandlung bei CU mit Golimumab kam es bei einem vergleichbaren Anteil der Patienten in der Golimumab- wie in der Kontrollgruppe (8,0% bzw. 6,9%) zu einem leichten Anstieg der ALT (> 1 und < 3 x ONG). In den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien zur CU mit einer mittleren Nachbeobachtung von 1 Jahr betrug die Inzidenz an leichten ALT-Erhöhungen 19,4% bei den Patienten, die Golimumab während der Erhaltungsphase der CU-Studie erhielten.
Im kontrollierten Abschnitt der Pivotalstudien zur RA und AS kam es gelegentlich zu einer Erhöhung der ALT auf ≥5x ONG, und zwar bei einem größeren Anteil der mit Golimumab behandelten Patienten (0,4 bis 0,9%) als der Patienten in den Kontrollgruppen (0,0%). Eine solche Tendenz wurde in der PsA-Patientengruppe nicht beobachtet. In den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien zur RA, PsA und AS mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 5 Jahren war die Inzidenz an ALT-Erhöhungen ≥5x ONG bei den mit Golimumab behandelten Patienten ähnlich wie bei den Patienten in den Kontrollgruppen. Im Allgemeinen waren diese Erhöhungen nicht von Symptomen begleitet und die Veränderungen bildeten sich sowohl unter Fortführung der Therapie als auch nach dem Absetzen von Golimumab oder einer Modifikation der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel teilweise oder vollständig zurück. In den kontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien zur Induktionsbehandlung bei CU mit Golimumab trat ein Anstieg der ALT ≥5 x ONG bei einem ähnlichen Anteil der Patienten unter Golimumab wie bei den mit Placebo behandelten Patienten (0,3% bzw. 1,0%), auf. In den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien zur CU mit einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 1 Jahr betrug die Inzidenz an ALT-Erhöhungen ≥5 x ONG 0,7% bei Patienten unter Golimumab während der Erhaltungsphase der CU-Studie.
Im Rahmen der Pivotalstudien zur Anwendung bei RA, PsA, AS und nr-axSpA trat bei einem mit Golimumab behandelten Patienten einer RA-Studie, der eine vorbestehende Leberfunktionsstörung aufwies und als konfundierend eingestufte Arzneimittel erhielt, eine nicht-infektiöse letal verlaufende Hepatitis mit Ikterus auf. Die Funktion von Golimumab als beteiligter oder verschlimmernder Faktor kann nicht ausgeschlossen werden.

Reaktionen an der Injektionsstelle

In den kontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien traten bei 5,4% der mit Golimumab behandelten Patienten, verglichen mit 2,0% der Patienten in den Kontrollgruppen, Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Die Anwesenheit von Antikörpern gegen Golimumab kann das Risiko für Reaktionen an der Injektionsstelle erhöhen. Die Reaktionen an der Injektionsstelle waren in den meisten Fällen leicht- bis mäßiggradig ausgeprägt, die häufigste Form war ein Erythem an der Injektionsstelle. Reaktionen an der Injektionsstelle erforderten im Allgemeinen keine Absetzung des Arzneimittels.
In kontrollierten Phase-IIb- und/oder Phase-III-Studien zur Anwendung bei RA, PsA, AS, nr-axSpA, schwerem persistierenden Asthma bronchiale und Phase-II/III-Studien zur CU traten bei den mit Golimumab behandelten Patienten keine anaphylaktischen Reaktionen auf.

Autoimmunantikörper

In den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien wurden bis zum Ablauf einer 1-jährigen Beobachtung 3,5% der mit Golimumab behandelten Patienten und 2,3% der Patienten in den Kontrollgruppen erstmals positiv auf antinukleäre Antikörper (ANA) getestet (mit einem Titer von mindestens 1:160). Bei Patienten mit negativem Befund auf Anti-dsDNA-Antikörper zu Studienbeginn wurde nach 1 Jahr Beobachtung gelegentlich eine Bildung von Antikörpern gegen dsDNA beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

In einer klinischen Studie wurden Einzeldosen von bis zu 10 mg/kg intravenös verabreicht, ohne dass eine dosislimitierende Toxizität auftrat. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und gegebenenfalls unverzüglich eine geeignete

symptomatische Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha(TNF-alpha)-Hemmer, ATC-Code: L04AB06

Wirkmechanismus

Golimumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der sowohl mit den löslichen als auch mit den membranständigen bioaktiven Formen von humanem TNF-alpha hochaffine, stabile Komplexe bildet und so die Bindung von TNF-alpha an die entsprechenden Rezeptoren verhindert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Bindung von humanem TNF durch Golimumab neutralisiert nachweislich die TNF-alpha-induzierte Zelloberflächenexpression der Adhäsionsmoleküle E-Selektin, vaskuläres Zelladhäsionsmolekül(VCAM)-1 und interzelluläres Adhäsionsmolekül(ICAM)-1 durch humane Endothelzellen. In vitro hemmt Golimumab außerdem die TNF-induzierte Freisetzung von Interleukin(IL)-6, IL-8 und Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierendem Faktor (GM-CSF) durch humane Endothelzellen.

Es wurde eine Verbesserung des Spiegels von C-reaktivem Protein (CRP) gegenüber den Placebogruppen beobachtet, und die Behandlung mit Simponi führte im Vergleich zur Kontrollbehandlung zu einer signifikanten Senkung der Serumspiegel von IL-6, ICAM-1, Matrix-Metalloproteinase(MMP)-3 und vaskulärem endothelialem Wachstumsfaktor (VEGF), verglichen mit den Ausgangswerten. Darüber hinaus wurden der TNF-alpha-Spiegel bei RA- und AS-Patienten sowie der IL-8-Spiegel bei PsA-Patienten gesenkt. Diese Veränderungen wurden bei der ersten Beurteilung (Woche 4) nach der ersten Applikation von Simponi beobachtet und im Allgemeinen bis Woche 24 aufrechterhalten.

Klinische Wirksamkeit

Rheumatoide Arthritis

Die Wirksamkeit von Simponi wurde in drei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei mehr als 1 500 Patienten im Alter von ≥18 Jahren, bei denen mindestens 3 Monate vor dem Screening eine mittelschwere bis schwere aktive RA gemäß den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) diagnostiziert worden war, gezeigt. Die Patienten wiesen mindestens 4 geschwollene und 4 druckschmerzhafte Gelenke auf. Simponi oder Placebo wurde in Abständen von 4 Wochen subkutan verabreicht.

In der Studie GO-FORWARD wurden 444 Patienten eingeschlossen, die trotz der Anwendung von MTX in einer gleichbleibenden Dosierung von mindestens 15 mg/Woche eine aktive RA aufwiesen und nicht mit einem TNF-Blocker vorbehandelt waren. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten Placebo plus MTX, Simponi 50 mg plus MTX, Simponi 100 mg plus MTX oder Simponi 100 mg plus Placebo. Patienten, die Placebo plus MTX erhielten, wurden nach Woche 24 auf Simponi 50 mg plus MTX umgestellt. In Woche 52 wurden die Patienten in eine unverblindete Langzeit-Studienverlängerung aufgenommen.

In der Studie GO-AFTER wurden 445 Patienten eingeschlossen, die bereits mit einem oder mehreren der TNF-Blocker Adalimumab, Etanercept oder Infliximab vorbehandelt waren. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten Placebo, Simponi 50 mg oder Simponi 100 mg. Die Fortsetzung einer begleitenden DMARD-Therapie mit MTX, Sulfasalazin (SSZ) und/oder Hydroxychloroquin (HCQ) während der Studie war zulässig. Als Gründe für das Absetzen vorangegangener Therapien mit TNF-Blockern wurden genannt: mangelnde Wirksamkeit (58%), Unverträglichkeit (13%) und/oder Gründe, die sich nicht auf die Sicherheit oder die Wirksamkeit bezogen (29%; zumeist finanzielle Gründe).

Die Studie GO-BEFORE evaluierte 637 Patienten mit aktiver RA, die weder mit MTX noch mit TNF-Blockern vorbehandelt waren. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten Placebo plus MTX, Simponi 50 mg plus MTX, Simponi 100 mg plus MTX oder Simponi 100 mg plus Placebo. In Woche 52 traten die Patienten in eine unverblindete Langzeiterweiterung ein, in der Patienten, die Placebo plus MTX erhalten hatten und mindestens ein druckschmerzhaftes oder geschwollenes Gelenk aufwiesen, auf Simponi 50 mg plus MTX umgestellt wurden.

In der Studie GO-FORWARD waren die (ko-)primären Endpunkte der Anteil an Patienten, die in Woche 14 ein ACR20-Ansprechen erzielten, sowie die Verbesserung des Scores gemäß Health Assessment Questionnaire (HAQ) in Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert. In der Studie GO-AFTER war der primäre Endpunkt der Anteil an Patienten, die in Woche 14 ein ACR20-Ansprechen erzielten. In der Studie GO-BEFORE waren die koprimären Endpunkte der Anteil an Patienten, die ein ACR50-Ansprechen in Woche 24 erreichten, sowie die Veränderung des modifizierten Sharp-van-der-Heijde-Scores (vdH-S) in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert. Neben dem bzw. den primären Endpunkt(en) wurden zusätzlich die Auswirkungen der Behandlung mit Simponi auf die Symptomatik der Arthritis, auf das radiologische Ansprechen, auf die körperliche Funktionsfähigkeit und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität beurteilt.

Im Allgemeinen wurden bis Woche 104 in den Studien GO-FORWARD und GO-BEFORE und bis Woche 24 in der Studie GO-AFTER zwischen den Dosierungsschemata mit Simponi 50 mg bzw. 100 mg plus MTX keine klinisch relevanten Unterschiede im Hinblick auf die Wirksamkeitsparameter beobachtet. In jeder der RA-Studien konnten die Patienten laut Studiendesign in der Langzeit-Studienverlängerung nach Ermessen des

Prüfarztes zwischen den Dosierungen von 50 mg und 100 mg Simponi wechseln.

Symptomatik

Die wichtigsten Ergebnisse der Studien GO-FORWARD, GO-AFTER und GO-BEFORE bezüglich des ACR-Ansprechens unter der 50 mg-Dosis von Simponi in den Wochen 14, 24 und 52 sind in Tabelle 2 aufgeführt und nachfolgend beschrieben. Ein Ansprechen wurde bei der ersten Beurteilung (Woche 4) nach der ersten Applikation von Simponi beobachtet.

Von 89 Patienten, die in der Studie GO-FORWARD randomisiert Simponi 50 mg plus MTX erhielten, waren in Woche 104 noch 48 Patienten unter dieser Behandlung. Von diesen wiesen 40, 33 bzw. 24 Patienten ein ACR-Ansprechen von 20, 50 bzw. 70 in Woche 104 auf. Bei den Patienten, die in der Studie blieben und Simponi erhielten, wurden von Woche 104 bis Woche 256 ähnliche ACR 20/50/70-Ansprechraten beobachtet.

In der Studie GO-AFTER war der Anteil der Patienten, die ein ACR20-Ansprechen erzielten, bei den mit Simponi behandelten Patienten größer als bei den Patienten unter Placebo, und zwar unabhängig vom Grund, der für das Absetzen einer oder mehrerer vorangegangener Therapien mit TNF-Blockern angegeben worden war.

Tabelle 2

Wichtigste Ergebnisse zur Wirksamkeit aus den kontrollierten Abschnitten der Studien GO-FORWARD, GO-AFTER und GO-BEFORE

	GO-FORWARD Aktive RA trotz MTX-Therapie		GO-AFTER Aktive RA nach Vorbehandlung mit einem oder mehreren TNF-Blockern		GO-BEFORE Aktive RA, keine Vorbehandlung mit MTX	
	Placebo plus MTX	Simponi 50 mg plus MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo plus MTX	Simponi 50 mg plus MTX
n[a]	133	89	150	147	160	159
Prozentualer Anteil der Responder unter den Patienten						
ACR20						
Woche 14	***33%***	***55%****	***18%***	***35%****	n.z.	n.z.
Woche 24	28%	60%*	16%	31% p=0,002	49%	62%
Woche 52	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	52%	60%
ACR50						
Woche 14	10%	35%*	7%	15% p=0,021	n.z.	n.z.
Woche 24	14%	37%*	4%	16%*	***29%***	***40%***
Woche 52	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	36%	42%
ACR70						
Woche 14	4%	14% p=0,008	2%	10% p=0,005	n.z.	n.z.
Woche 24	5%	20%*	2%	9% p=0,009	16%	24%
Woche 52	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	22%	28%

[a] Die Zahl n gibt die Zahl der randomisierten Patienten wieder; die tatsächliche Zahl der auswertbaren Patienten zu den einzelnen Endpunkten kann in Abhängigkeit vom Zeitpunkt variieren.

* $p \leq 0{,}001$

n.z.: Nicht zutreffend

In der Studie GO-BEFORE erbrachte die Primäranalyse der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis (Vergleich der kombinierten Behandlungsgruppen unter Simponi 50 und 100 mg plus MTX mit der alleinigen Anwendung von MTX hinsichtlich des ACR50-Ansprechens) in Woche 24 kein statistisch signifikantes Ergebnis ($p = 0{,}053$). In Woche 52 war im Gesamtkollektiv der prozentuale Anteil der Patienten, die ein ACR-Ansprechen erreichten, in der Behandlungsgruppe unter Simponi 50 mg plus MTX zwar im Allgemeinen, jedoch nicht statistisch signifikant höher als unter der alleinigen Anwendung von MTX (siehe Tabelle 2). Zusätzliche Auswertungen wurden bei Untergruppen durchgeführt, die die indizierte Patientenpopulation mit schwerer, aktiver und progredienter RA widerspiegeln. Der Vergleich von Simponi 50 mg plus MTX mit der alleinigen Anwendung von MTX erbrachte für die indizierte Population einen allgemein stärkeren Effekt als für das Gesamtkollektiv.

In den Studien GO-FORWARD und GO-AFTER wurde in Woche 14 und in Woche 24 ein klinisch aussagefähiges und statistisch signifikantes Ansprechen gemäß der Disease Activity Scale (DAS)28 zu jedem vorgegebenen Zeitpunkt beobachtet ($p \leq 0{,}001$). Bei Patienten, die in dem Simponi Behandlungsregime blieben, in das sie zu Studienbeginn randomisiert wurden, hielt das DAS28-Ansprechen bis Woche 104 an. Bei den Patienten, die in der Studie blieben und mit Simponi behandelt wurden, war das DAS28-Ansprechen von

Woche 104 bis Woche 256 vergleichbar.
In der Studie GO-BEFORE wurde das relevante klinische Ansprechen bestimmt, welches definiert war als die Aufrechterhaltung eines ACR70-Ansprechens über einen zusammenhängenden Zeitraum von 6 Monaten. In Woche 52 erreichten 15% der Patienten der Behandlungsgruppe unter Simponi 50 mg plus MTX ein relevantes klinisches Ansprechen im Vergleich zu 7% der Patienten der Behandlungsgruppe unter Placebo plus MTX (p = 0,018). Von 159 Patienten, die bei der Randomisierung der Behandlung mit Simponi 50 mg plus MTX zugewiesen worden waren, befanden sich in Woche 104 noch 96 Patienten unter dieser Behandlung. Von diesen Patienten zeigten 85 ein ACR20-, 66 ein ACR50- und 53 ein ACR70-Ansprechen in Woche 104. Bei den Patienten, die in der Studie blieben und Simponi erhielten, wurden von Woche 104 bis Woche 256 ähnliche ACR 20/50/70-Ansprechraten beobachtet.

Radiologisches Ansprechen:

In der Studie GO-BEFORE wurde der Grad der strukturellen Schädigung anhand der Veränderung des vdH-S-Scores gegenüber seinem Ausgangswert bestimmt; beim vdH-S-Score handelt es sich um einen zusammengesetzten Score der strukturellen Schädigung, bei dem das Ausmaß und die Zahl der Gelenkerosionen sowie der Grad der Gelenkspaltverengung an Händen/Handgelenken und Füßen radiologisch bestimmt werden. Die wichtigsten Ergebnisse zur 50 mg-Dosis Simponi in Woche 52 sind in Tabelle 3 dargestellt.
Die Zahl der Patienten ohne Auftreten neuer Erosionen bzw. mit einer Veränderung des vdH-S-Gesamtscores von ≤0 gegenüber dem Ausgangswert war in der Behandlungsgruppe unter Simponi signifikant höher als in der Kontrollgruppe (p = 0,003). Die in Woche 52 beschriebenen radiologischen Befunde wurden bis Woche 104 aufrechterhalten. Bei den Patienten, die in der Studie blieben und mit Simponi behandelt wurden, waren die radiologischen Befunde von Woche 104 bis Woche 256 vergleichbar.

Tabelle 3

Mittlere radiologische Veränderungen (Standardabweichung) des vdH-S-Gesamtscores in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert im Gesamtkollektiv der Studie GO-BEFORE

	Placebo plus MTX	***Simponi 50 mg plus MTX***
n[a]	***160***	***159***
Gesamtscore		
Ausgangswert	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erosionsscore		
Ausgangswert	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Score für die Gelenkspaltverengung		
Ausgangswert	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

[a] Die Zahl n gibt die Zahl der randomisierten Patienten wieder.
* p = 0,015
** p = 0,044

Körperliche Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die körperliche Funktionsfähigkeit und die Behinderung wurden in den Studien GO-FORWARD und GO-AFTER anhand des Behinderungsindex des HAQ-DI als separater Endpunkt bestimmt. In diesen Studien zeigte sich beim HAQ-DI in Woche 24 unter Simponi eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert, verglichen mit der Kontrollgruppe. Bei Patienten, die in dem Simponi Behandlungsregime blieben, in das sie zu Studienbeginn randomisiert wurden, hielt die Verbesserung des HAQ-DI bis Woche 104 an. Bei den Patienten, die in der Studie blieben und Simponi erhielten, war die Verbesserung des HAQ-DI von Woche 104 bis Woche 256 vergleichbar.
In der Studie GO-FORWARD wurde in Woche 24 bei den mit Simponi behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität gemäß dem Score für die körperliche Komponente des SF-36 aufgezeigt. Bei Patienten, die in dem Simponi Behandlungsregime blieben, in das sie zu Studienbeginn randomisiert wurden, hielt die Verbesserung der körperlichen Komponente im SF-36 bis Woche 104 an. Bei den Patienten, die in der Studie blieben und Simponi erhielten, war die Verbesserung der körperlichen Komponente im SF-36 von Woche 104 bis Woche 256 ähnlich.
In den Studien GO-FORWARD und GO-AFTER wurde eine statistisch signifikante Verbesserung beim Parameter Erschöpfung beobachtet. Der Parameter Erschöpfung wurde bestimmt anhand der Fatigue-Skala des Fragebogensystems Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT-F).

Psoriasis-Arthritis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Simponi wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (GO-REVEAL) bei 405 erwachsenen Patienten untersucht, bei denen trotz der Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) oder mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) eine aktive PsA (≥3 geschwollene und ≥3 druckschmerzhafte Gelenke) vorlag. Bei den Patienten in dieser Studie bestand seit mindestens 6 Monaten eine diagnostizierte PsA, und die Patienten wie-

sen eine zumindest leichtgradige psoriatische Erkrankung auf. Es wurden Patienten mit allen Subtypen der Psoriasis-Arthritis rekrutiert, einschließlich Patienten mit polyartikulärer Arthritis ohne Rheumaknoten (43%), Patienten mit asymmetrischer peripherer Arthritis (30%), Patienten mit Befall der distalen Interphalangealgelenke (DIP) (15%), Patienten mit Spondylitis und peripherer Arthritis (11%) sowie Patienten mit Arthritis mutilans (1%). Eine vorangegangene Therapie mit einem TNF-Blocker war nicht zulässig. Simponi oder Placebo wurde in Abständen von 4 Wochen subkutan verabreicht. Die Patienten wurden randomisiert der Anwendung von Placebo, Simponi 50 mg oder Simponi 100 mg zugewiesen. Patienten, die Placebo erhielten, wurden nach Woche 24 auf Simponi 50 mg umgestellt. In Woche 52 traten die Patienten in eine offene Langzeiterweiterung ein. Bei ca. 48% der Patienten wurde die Anwendung von Methotrexat in gleichbleibender Dosierung (≤25 mg/Woche) beibehalten. Die ko-primären Endpunkte waren der prozentuale Anteil der Patienten, die in Woche 14 ein ACR20-Ansprechen erzielten und die Veränderung des für PsA modifizierten vdH-S-Gesamtscores in Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert.
Im Allgemeinen wurden zwischen den Dosierungsregimen mit Simponi 50 mg und Simponi 100 mg bis Woche 104 keine klinisch relevanten Unterschiede im Hinblick auf die Wirksamkeitsparameter beobachtet. Laut Studiendesign konnten die Patienten nach Ermessen des Prüfarztes zwischen den Dosierungen von 50 mg und 100 mg Simponi wechseln.

Symptomatik

Die wichtigsten Ergebnisse zur 50 mg-Dosis in Woche 14 und 24 sind in Tabelle 4 aufgeführt und nachfolgend beschrieben.

Tabelle 4

Wichtigste Ergebnisse zur Wirksamkeit in der Studie GO-REVEAL

	Placebo	***Simponi 50 mg****
n[a]	113	146
Prozentualer Anteil der Responder unter den Patienten		
ACR20		
Woche 14	***9%***	***51%***
Woche 24	12%	52%
ACR50		
Woche 14	2%	30%
Woche 24	4%	32%
ACR70		
Woche 14	1%	12%
Woche 24	1%	19%
PASI[b]75 [c]		
Woche 14	3%	40%
Woche 24	1%	56%

* p <0,05 für alle Vergleiche
[a] Die Zahl n gibt die Zahl der randomisierten Patienten wieder; die tatsächliche Zahl der auswertbaren Patienten zu den einzelnen Endpunkten kann in Abhängigkeit vom Zeitpunkt variieren.
[b] Psoriasis Area and Severity Index
[c] Auf der Grundlage einer Untergruppe von Patienten mit einer Beteiligung von ≥3% der Körperoberfläche bei Studienbeginn: 79 Patienten (69,9%) in der Placebogruppe und 109 (74,3%) in der Gruppe mit Simponi 50 mg.

Ein Ansprechen wurde bei der ersten Beurteilung (Woche 4) nach der ersten Applikation von Simponi beobachtet. Bei den Patienten mit den PsA-Subtypen „polyartikuläre Arthritis ohne Rheumaknoten“ und „asymmetrische periphere Arthritis“ war das in Woche 14 beobachtete ACR20-Ansprechen ähnlich. Die Zahl der Patienten mit anderen PsA-Subtypen war zu gering, um eine aussagekräftige Beurteilung zu erlauben. Das in den Simponi Behandlungsgruppen beobachtete Ansprechen war bei den Patienten mit MTX-Begleitmedikation und den Patienten ohne MTX-Begleitmedikation ähnlich. Von 146 Patienten, die zu Simponi 50 mg randomisiert wurden, waren in Woche 104 noch 70 Patienten unter dieser Behandlung. Von diesen 70 Patienten wiesen 64, 46 bzw. 31 Patienten ein ACR 20/50/70-Ansprechen auf. Bei den Patienten, die in der Studie blieben und Simponi erhielten, wurden von Woche 104 bis Woche 256 ähnliche ACR 20/50/70-Ansprechraten beobachtet.
In den Wochen 14 und 24 wurde außerdem ein statistisch signifikantes DAS28-Ansprechen beobachtet (p <0,05).
In Woche 24 wurden bei den mit Simponi behandelten Patienten Verbesserungen bei den Parametern der für die Psoriasis-Arthritis charakteristischen peripheren Aktivität (z.B. Zahl geschwollener Gelenke, Zahl schmerzender/druckschmerzhafter Gelenke, Daktylitis und Enthesitis) festgestellt. Die Behandlung mit Simponi führte zu einer signifikanten Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit gemäß HAQ-DI sowie zu einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß den Summenscores für die körperliche und psychische Komponente des SF-36. Bei Patienten, die bei dem Simponi Behandlungsregime blieben, in das sie zu Studienbeginn randomisiert wurden, hielten das DAS28- und HAQ-DI-An-

sprechen bis Woche 104 an. Bei den Patienten, die in der Studie blieben und mit Simponi behandelt wurden, waren das DAS28- und HAQ-DI-Ansprechen von Woche 104 bis Woche 256 vergleichbar.

Radiologisches Ansprechen:

Die strukturellen Schädigungen in beiden Händen und Füßen wurden radiologisch anhand der Veränderung des vdH-S-Scores, modifiziert für PsA durch Hinzunahme der distalen Interphalangealgelenke (DIP) der Hand, gegenüber dem Ausgangswert bestimmt.

Die Behandlung mit Simponi 50 mg verringerte die Progressionsrate der peripheren Gelenkschäden verglichen mit einer Placebo-Behandlung in Woche 24, bestimmt über die Veränderung des modifizierten vdH-S-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert (Mittelwert ± SD Score 0,27 ± 1,3 in der Placebogruppe verglichen mit -0,16 ± 1,3 in der Simponi Gruppe; p = 0,011). Von 146 Patienten, die zu Simponi 50 mg randomisiert wurden, lagen in Woche 52 für 126 Patienten Röntgenaufnahmen vor, von denen 77% keine Progression gegenüber dem Ausgangswert zeigten. In Woche 104 lagen für 114 Patienten Röntgenaufnahmen vor und 77% zeigten keine Progression gegenüber dem Ausgangswert. Bei den Patienten, die in der Studie blieben und Simponi erhielten, zeigte ein ähnlicher Anteil der Patienten von Woche 104 bis Woche 256 keine Progression gegenüber dem Ausgangswert.

Axiale Spondyloarthritis

Ankylosierende Spondylitis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Simponi wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (GO-RAISE) bei 356 erwachsenen Patienten untersucht, die eine aktive ankylosierende Spondylitis (definiert als Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index[BASDAI]-Score ≥4 und ein Wert ≥4 auf der visuellen Analogskala [VAS] von 0 bis 10 cm für den Gesamt-Rückenschmerz) aufwiesen. Die für diese Studie rekrutierten Patienten wiesen trotz bestehender oder vorangegangener Behandlung mit NSAR oder DMARDs eine aktive Erkrankung auf und waren nicht mit TNF-Blockern vorbehandelt. Simponi oder Placebo wurde in Abständen von 4 Wochen subkutan verabreicht. Die Patienten wurden randomisiert der Anwendung von Placebo, Simponi 50 mg bzw. Simponi 100 mg zugewiesen. Die Fortsetzung einer begleitenden DMARD-Therapie (MTX, SSZ und/oder HCQ) war zulässig. Der primäre Endpunkt war der prozentuale Anteil der Patienten, die in Woche 14 ein ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group) 20-Ansprechen erzielten. Bis Woche 24 wurden placebokontrollierte Daten zur Wirksamkeit erhoben und analysiert.

Die wichtigsten Ergebnisse zur 50-mg-Dosis sind in Tabelle 5 aufgeführt und nachfolgend beschrieben. Im Allgemeinen wurden zwischen den Dosierungsschemata mit Simponi 50 mg bzw. 100 mg bis Woche 24 keine klinisch relevanten Unterschiede im Hinblick auf die Wirksamkeitsparameter beobachtet. Laut Studiendesign konnten die Patienten nach Ermessen des Prüfarztes zwischen den Dosierungen von 50 mg und 100 mg Simponi wechseln.

Tabelle 5

Wichtigste Ergebnisse zur Wirksamkeit in der Studie GO-RAISE

	Placebo	***Simponi 50 mg****
n[a]	78	138
Prozentualer Anteil der Responder unter den Patienten		
ASAS20		
Woche 14	***22%***	***59%***
Woche 24	23%	56%
ASAS40		
Woche 14	15%	45%
Woche 24	15%	44%
ASAS5/6		
Woche 14	8%	50%
Woche 24	13%	49%

* p ≤0,001 für alle Vergleiche

[a] Die Zahl n gibt die Zahl der randomisierten Patienten wieder; die tatsächliche Zahl der auswertbaren Patienten zu den einzelnen Endpunkten kann in Abhängigkeit vom Zeitpunkt variieren.

Bei den Patienten, die in der Studie blieben und Simponi erhielten, war der Anteil der Patienten mit einem ASAS 20- und ASAS 40-Ansprechen von Woche 24 bis Woche 256 vergleichbar.

In den Wochen 14 und 24 wurde außerdem ein statistisch signifikantes Ansprechen im Hinblick auf die BASDAI50-, BASDAI70- und BASDAI90-Kriterien (p ≤0,017) beobachtet. Verbesserungen bei den wichtigsten Parametern der Krankheitsaktivität wurden bei der ersten Beurteilung (Woche 4) nach der ersten Applikation von Simponi beobachtet und bis Woche 24 aufrechterhalten. Bei den Patienten, die in der Studie blieben und Simponi erhielten, wurden von Woche 24 bis Woche 256 ähnliche BASDAI-Änderungsraten gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. In Woche 14 wurde bei allen Patienten unabhängig von der Anwendung von DMARDs (MTX, Sulfasalazin und/oder Hydroxychloroquin), vom HLA-B27-Antigenstatus sowie vom CRP-Spiegel bei Studienbeginn eine konsistente Wirksamkeit gemäß dem ASAS20-Ansprechen beobachtet.

Die Behandlung mit Simponi führte zu erheblichen Verbesserungen der körperlichen Funktionsfähigkeit bedingt durch die Verbesserungen des BASFI in Woche 14 und 24 im Vergleich zum Ausgangswert. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß dem Score für die körperliche Komponente des SF-36 war in den Wochen 14 und 24 ebenfalls signifikant verbessert. Bei den Patienten, die in der Studie blieben und mit Simponi behandelt wurden, waren die Verbesserungen der körperlichen Funktionsfähigkeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Woche 24 bis Woche 256 vergleichbar.

Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Simponi wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (GO-AHEAD) bei 197 erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver nr-axSpA (definiert als solche Patienten, die die ASAS-Klassifikationskriterien einer axialen Spondyloarthritis, nicht jedoch die modifizierten New-York-Kriterien für ankylosierende Spondylitis (AS) erfüllten) untersucht. Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, wiesen trotz bestehender oder vorangegangener Therapie mit NSARs eine aktive Erkrankung auf (definiert als BASDAI-Score ≥ 4 und als Wert ≥ 4 auf der visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 10 cm für den Gesamt-Rückenschmerz) und waren nicht mit Biologika, einschließlich TNF-Blockern, vorbehandelt. Die Patienten wurden randomisiert der Anwendung von Placebo oder Simponi 50 mg, in Abständen von 4 Wochen subkutan verabreicht, zugewiesen. In Woche 16 wurden die Patienten in eine unverblindete Studienphase aufgenommen, in der alle Patienten bis Woche 48 Simponi 50 mg erhielten, das alle vier Wochen subkutan verabreicht wurde. Ausgewertet wurde sowohl die All Treated- (AT, N = 197) als auch die Objective Signs of Inflammation-Patientengruppe (OSI, N = 158, definiert durch erhöhtes CRP und/oder mittels MRT nachgewiesenen Anzeichen einer Sakroiliitis zu Studienbeginn). Bis Woche 16 wurden placebokontrollierte Daten zur Wirksamkeit erhoben und analysiert. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einem ASAS 20-Ansprechen in Woche 16. Die wichtigsten Ergebnisse sind in Tabelle 6 aufgeführt und unten beschrieben.

Tabelle 6

Wichtigste Ergebnisse zur Wirksamkeit in der Studie GO-AHEAD in Woche 16

Besserung der Krankheitszeichen und Symptome				
	All treated-Patientengruppe (AT)		Objective signs of inflammation-Patientengruppe (OSI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n[a]	100	97	80	78
Prozentualer Anteil der Responder unter den Patienten				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
ASAS partielle Remission	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C [b] < 1.3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
Entzündungshemmung in den sakroiliakalen (SI) Gelenken gemessen mittels MRT				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n[c]	87	74	69	61
Mittlere Veränderung des SPARCC[d] MRT Scores für das Sakroiliakalgelenk	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

[a] n gibt die Zahl der randomisierten und behandelten Patienten wieder

[b] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein (AT-Placebo, N = 90; AT-Simponi 50 mg, N = 88; OSI-Placebo, N = 71; OSI-Simponi 50 mg, N = 71)

[c] n gibt die Zahl der Patienten mit MRT-Daten zu Studienbeginn und in Woche 16 wieder

[d] SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

** p < 0,0001 für Simponi *vs.* Placebo

* p < 0,05 für Simponi *vs.* Placebo

Statistisch signifikante Verbesserungen der Anzeichen und Symptome der schweren aktiven nr-axSpA wurden bei den mit Simponi 50 mg behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo in Woche 16 gezeigt (Tabelle 6). Eine Besserung wurden bei der ersten Beurteilung (Woche 4) nach Anwendungsbeginn von Simponi beobachtet. In Woche 16 zeigte der mittels MRT gemessene SPARCC-Score eine statistisch signifikante Verminderung der Entzündung der Sakroiliakalgelenke bei den Patienten, die Simponi 50 mg erhielten, verglichen mit Placebo (Tabelle 6). Bezüglich Schmerzen, bewertet anhand der VAS für Gesamt-Rückenschmerzen und nächtliche Rückenschmerzen sowie Krankheitsaktivität, beurteilt mittels ASDAS-C, zeigte sich in Woche 16 ebenfalls eine statistisch signifikante Besserung im Vergleich zum Ausgangswert bei den Patienten, die Simponi 50 mg erhielten verglichen mit Placebo (p < 0,0001).

Bei den mit Simponi 50 mg behandelten Patienten zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung derWirbelsäulenmobilität bewertet anhand BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) und der körperlichen Funktionsfähigkeit beurteilt mittels BASFI verglichen zu den Patienten unter Placebo

(p < 0,0001). Bei den Patienten, die Simponi erhielten, kam es, im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten, signifikant häufiger zu Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bewertet mittels ASQoL, EQ-5D und der Scores für die körperliche und mentale Komponente des SF-36 sowie signifikant häufiger zu Verbesserungen der Leistungsfähigkeit, beurteilt anhand der stärkeren Reduktion von Arbeitsunfähigkeit und Aktivitätsbeeinträchtigung, ermittelt anhand des WPAI Fragebogens.
Für alle oben beschriebenen Endpunkte wurden auch in der OSI-Patientengruppe statistisch signifikante Ergebnisse gezeigt. Ähnliche Besserungen der Anzeichen und Symptome, der Wirbelsäulenmobilität und der körperlichen Funktionsfähigkeit wurden von Woche 16 bis Woche 24 bei den Patienten beobachtet, die in der Studie blieben und Simponi 50 mg erhielten.

Colitis ulcerosa

Die Wirksamkeit von Simponi wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien bei erwachsenen Patienten untersucht.
In der Induktionstherapiestudie (PURSUIT-Induction) wurden Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (Mayo-Score von 6 bis 12; Endoskopie-Subscore ≥2) untersucht, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen bzw. diese nicht vertragen hatten oder Kortikosteroid-abhängig waren. In der Studienphase zur Dosisbestätigung wurden 761 Patienten randomisiert und erhielten entweder 400 mg Simponi s.c. in Woche 0 und 200 mg in Woche 2, 200 mg Simponi s.c. in Woche 0 und 100 mg in Woche 2 oder Placebo s.c in den Wochen 0 und 2. Begleitend waren stabile Dosen oraler Aminosalizylate, Kortikosteroide und/oder Immunmodulatoren erlaubt. Die Wirksamkeit von Simponi wurde in dieser Studie bis einschließlich Woche 6 untersucht.
Die Ergebnisse der Erhaltungstherapiestudie (PURSUIT-Maintenance) basierten auf der Auswertung von 456 Patienten, die zuvor ein klinisches Ansprechen auf die Induktionsbehandlung mit Simponi erzielt hatten. Die Patienten erhielten randomisiert Simponi 50 mg, Simponi 100 mg oder Placebo subkutan alle 4 Wochen. Stabile Dosen oraler Aminosalizylate und/oder Immunmodulatoren waren begleitend erlaubt. Kortikosteroide mussten zu Beginn der Erhaltungstherapiestudie ausgeschlichen werden. Die Wirksamkeit von Simponi wurde in dieser Studie bis einschließlich Woche 54 untersucht.

Tabelle 7

Die wichtigsten Ergebnisse der Studien PURSUIT-Induction und PURSUIT-Maintenance bezüglich Wirksamkeit

PURSUIT-Induction			
	Placebo N=251	***Simponi 200/100 mg*** N=253	
Prozentualer Anteil der Patienten			
Patienten mit klinischem Ansprechen in Woche 6[a]	30%	51%**	
Patienten in klinischer Remission in Woche 6[b]	6%	18%**	
Patienten mit Mukosaheilung in Woche 6[c]	29%	42%*	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo[d] N = 154	***Simponi 50 mg*** N = 151	***Simponi 100 mg*** N = 151
Prozentualer Anteil der Patienten			
Anhaltendes Ansprechen (Patienten mit klinischem Ansprechen bis Woche 54)[e]	31%	47%*	50%**
Anhaltende Remission (Patienten in klinischer Remission sowohl in Woche 30 als auch in Woche 54)[f]	16%	23%[g]	28%*

N = Anzahl der Patienten

** p ≤0,001

* p ≤0,01

[a] definiert als Abnahme des Mayo-Scores gegenüber dem Ausgangswert um ≥30% und ≥3 Punkten, begleitet von einer Abnahme des Subscores für rektale Blutungen um ≥1 oder einem Subscore für rektale Blutungen von 0 oder 1.

[b] definiert als ein Mayo Score ≤2 Punkte, ohne Vorliegen eines Subscores >1

[c] definiert als Mayo Endoskopie-Subscore von 0 oder1

[d] nur Simponi Induktion

[e] Die Patienten wurden bezüglich CU-Krankheitsaktivität anhand eines partiellen Mayo-Scores alle vier Wochen beurteilt (Verlust des Ansprechens wurde endoskopisch bestätigt). Folglich zeigte ein anhaltend ansprechender Patient bei jeder Beurteilung bis Woche 54 ein kontinuierliches klinisches Ansprechen.

[f] Ein Patient musste sich sowohl in Woche 30 als auch in Woche 54 in klinischer Remission befinden (ohne Anzeichen für einen Verlust des Ansprechens zu irgendeinem Zeitpunkt bis Woche 54), um eine dauerhafte Remission zu erreichen.

[g] Bei Patienten mit einem Gewicht von weniger als 80 kg zeigte ein größerer Anteil der Patienten, die eine

Erhaltungstherapie mit 50 mg erhalten hatten, eine anhaltende klinischer Remission verglichen mit den Patienten die Placebo erhalten hatten.

Eine anhaltende Mukosaheilung (Patienten mit Mukosaheilung sowohl in Woche 30 als auch in Woche 54) zeigte sich häufiger bei mit Simponi behandelten Patienten der 50 mg-Gruppe (42%, nominal p <0,05) und 100 mg-Gruppe (42%, p <0,005) im Vergleich zu Patienten der Placebo-Gruppe (27%).

Unter den 54% der Patienten (247/456), die zu Beginn des PURSUIT-Maintenance Studienprogramms zusätzlich Kortikosteroide erhalten hatten, war der Anteil der Patienten mit anhaltendem klinischen Ansprechen bis einschließlich Woche 54 und ohne begleitende Anwendung von Kortikosteroiden in Woche 54 in der 50 mg-Gruppe (38%, 30/78) und 100 mg-Gruppe (30%, 25/82) höher als in der Placebo-Gruppe (21%, 18/87). In der 50 mg-Gruppe (41%, 32/78) und 100 mg-Gruppe (33%, 27/82) war der Anteil der Patienten die Kortikosteroide in Woche 54 vollständig absetzten im Vergleich zur Placebo-Gruppe (22%, 19/87) höher.

Zu Woche 6 verbesserte sich unter Simponi die Lebensqualität signifikant, erfasst mittels der Veränderung gegenüber Ausgangswert in einem krankheitsspezifischen Fragebogen, IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire). Bei den Patienten, die eine Erhaltungstherapie mit Simponi erhielten, blieb die verbesserte Lebensqualität erfasst mittels IBDQ bis Woche 54 erhalten.

Immunogenität

In allen Phase-III-Studien zur RA, PsA und AS wurden bis Woche 52 bei 5% (105/2.115) der mit Golimumab behandelten Patienten Antikörper gegen Golimumab nachgewiesen und, wo getestet, erwiesen sich in vitro fast alle Antikörper als neutralisierend. Bei allen rheumatologischen Indikationen wurde eine ähnliche Inzidenz beobachtet. Bei gleichzeitiger Anwendung von MTX war der Anteil an Patienten, die Antikörper gegen Golimumab bildeten, geringer als unter Behandlung mit Golimumab ohne MTX (ca. 3% [41/1.262] versus 8% [64/853]).

In der Studie zur nr-axSpA wurden Antikörper gegen Golimumab bei 4 % (4/93) der mit Golimumab behandelten Patienten bis Woche 16 nachgewiesen.

In den Phase-II- und -III-Studien zur CU wurden bis Woche 54 bei 3% (26/946) der mit Golimumab behandelten Patienten Antikörper gegen Golimumab nachgewiesen. 68% (21/31) der Antikörper- positiven Patienten hatten in vitro neutralisierende Antikörper. Bei gleichzeitiger Anwendung von Immunmodulatoren (Azathioprin, 6-Mercaptopurin und MTX) war der Anteil an Patienten, die Antikörper gegen Golimumab bildeten, geringer als unter Behandlung mit Golimumab ohne Immunmodulatoren (1% [4/308] versus 3% [22/638]).

Die Anwesenheit von Antikörpern gegen Golimumab kann das Risiko für Reaktionen an der Injektionsstelle erhöhen (siehe Abschnitt 4.4); aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit positivem Befund auf Antikörper gegen Golimumab ist es jedoch nur begrenzt möglich, hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen der Bildung von Antikörpern gegen Golimumab und den klinischen Wirksamkeits- oder Sicherheitsparametern definitive Schlussfolgerungen zu ziehen.

Da Analysen zur Immunogenität spezifisch für das jeweilige Präparat und Testverfahren sind, ist ein Vergleich der Antikörperinzidenz mit der Antikörperinzidenz bei der Anwendung anderer Präparate nicht angebracht.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Simponi eine Freistellung von der Verpflichtung zur Durchführung von Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Anwendung bei ankylosierender Spondylitis bzw. rheumatoider Arthritis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Simponi eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Anwendung bei juveniler idiopathischer Arthritis, Psoriasis-Arthritis bzw. Colitis ulcerosa gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der subkutanen Applikation einer Einzeldosis von Golimumab bei gesunden Probanden oder RA-Patienten betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration (T_{max}) 2 bis 6 Tage. Eine subkutane Injektion von 50 mg Golimumab führte bei gesunden Probanden zu einer maximalen Serumkonzentration (C_{max}, Mittelwert ± Standardabweichung) von 3,1 ± 1,4 µg/ml.

Nach subkutaner Injektion einer Einzeldosis von 100 mg war die Resorption von Golimumab aus dem Oberarm, dem Bauch und dem Oberschenkel ähnlich, wobei die absolute Bioverfügbarkeit im Mittel 51% betrug. Da Golimumab nach subkutaner Applikation eine annähernd dosisproportionale Pharmakokinetik zeigte, ist bei einer 50 mg- oder 200 mg-Dosis von Golimumab eine ähnliche absolute Bioverfügbarkeit zu erwarten.

Verteilung

Nach intravenöser Applikation einer Einzeldosis betrug das mittlere Verteilungsvolumen 115 ± 19 ml/kg.

Elimination

Für die systemische Clearance von Golimumab wurde ein Wert von 6,9 ± 2,0 ml/Tag/kg ermittelt. Für die terminale Halbwertzeit wurden ein Wert von ca. 12 ± 3 Tagen bei gesunden Probanden und ähnliche Werte bei Patienten mit RA, PsA, AS oder CU ermittelt.

Nach subkutanen Applikationen von 50 mg Golimumab bei Patienten mit RA, PsA oder AS in Abständen von 4 Wochen erreichte die Serumkonzentration in Woche 12 ein Fließgleichgewicht. Bei begleitender Anwendung von MTX führte die Therapie mit Golimumab 50 mg s.c. alle 4 Wochen zu einem mittleren Serum-Talspiegel im Fließgleichgewicht (± Standardabweichung) von ca. 0,6 ± 0,4 µg/ml bei RA-Patienten mit aktiver RA trotz MTX-Therapie bzw. von ca. 0,5 ± 0,4 µg/ml bei Patienten mit aktiver PsA bzw. von ca. 0,8 ± 0,4 µg/ml bei Patienten mit AS. Die mittleren Golimumab-Serum-Talspiegel im Fließgleichgewicht bei Patienten mit nr-axSpA waren vergleichbar mit denjenigen, die bei Patienten mit AS nach subkutaner Applikation von 50 mg Golimumab alle 4 Wochen beobachtet wurden.
Bei Patienten mit RA, PsA oder AS, die keine Begleitmedikation mit MTX erhielten, waren die Talspiegel von Golimumab im Fließgleichgewicht um ca. 30% niedriger als bei Patienten, die Golimumab plus MTX erhielten. Bei einer begrenzten Anzahl von Patienten mit RA, die mit subkutanem Golimumab über einen Zeitraum von 6 Monaten behandelt wurden, verringerte die begleitende Anwendung von MTX die apparente Clearance von Golimumab um ca. 36%. Die Analyse der Populationspharmakokinetik ergab jedoch keine Hinweise auf eine Beeinflussung der apparenten Clearance von Golimumab durch die begleitende Anwendung von NSAR, oralen Kortikosteroiden oder Sulfasalazin.
Nach Induktionsdosen von 200 mg und 100 mg Golimumab in Woche 0 bzw. 2 und anschließenden Erhaltungsdosen von 50 mg oder 100 mg Golimumab s.c. in Abständen von 4 Wochen bei Patienten mit CU erreichten die Serumkonzentrationen von Golimumab etwa 14 Wochen nach Beginn der Therapie ein Fließgleichgewicht (Steady State). Die Therapie mit 50 mg oder 100 mg Golimumab s.c. alle 4 Wochen während der Erhaltungsphase führte zu einem mittleren Serum-Talspiegel im Fließgleichgewicht von etwa 0,9 ± 0,5 µg/ml bzw. 1,8 ± 1,1 µg/ml.
Bei Patienten mit CU unter 50 mg oder 100 mg Golimumab s.c. alle 4 Wochen zeigte die gleichzeitige Anwendung von Immunmodulatoren keine wesentliche Auswirkung auf die Serum-Talspiegel von Golimumab im Fließgleichgewicht.
Patienten, die Antikörper gegen Golimumab bildeten, wiesen im Allgemeinen niedrige Serum-Talspiegel von Golimumab im Fließgleichgewicht auf (siehe Abschnitt 5.1).

Linearität

Golimumab zeigte bei Patienten mit RA nach intravenöser Applikation einer Einzeldosis eine annähernd dosisproportionale Pharmakokinetik im Dosisbereich von 0,1 bis 10,0 mg/kg. Nach subkutaner Applikation einer Einzeldosis bei gesunden Probanden wurde eine annähernd dosisproportionale Pharmakokinetik auch in einem Dosisbereich von 50 mg bis 400 mg beobachtet.

Auswirkungen des Körpergewichts auf die Pharmakokinetik

Es bestand eine Tendenz zu einer höheren apparenten Clearance von Golimumab mit zunehmendem Körpergewicht (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Es wurden keine Studien zur Mutagenität oder zur Fruchtbarkeit bei Tieren und keine Langzeitstudien zum kanzerogenen Potenzial von Golimumab durchgeführt.
In einer Studie zur Fertilität und zur allgemeinen reproduktiven Funktion bei Mäusen war die Zahl trächtiger Mäuse nach der Anwendung eines analogen Antikörpers, der die funktionelle Aktivität von murinem TNF-alpha selektiv hemmt, reduziert. Es ist nicht geklärt, ob dieses Ergebnis auf eine Wirkung des analogen Antikörpers auf männliche und/ oder auf weibliche Tiere zurückzuführen ist. Eine Studie zur Entwicklungstoxizität, die bei Mäusen nach der Anwendung desselben analogen Antikörpers sowie bei Javaneraffen nach der Anwendung von Golimumab durchgeführt wurde, lieferte keinen Hinweis auf eine maternale Toxizität, eine Embryotoxizität oder eine Teratogenität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol (E 420)
L-Histidin
L-Histidin-Monohydrochlorid-Monohydrat
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2° C – 8° C).

Nicht einfrieren.
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml Lösung in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einer fest fixierten Nadel (Edelstahl rostfrei) und einer Nadelkappe (latexhaltiger Kautschuk) in einer Fertigspritze. Simponi ist erhältlich in Packungen mit 1 Fertigspritze und Sammelpackungen mit 3 (3 x 1) Fertigspritzen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Simponi wird in einer Fertigspritze geliefert. Jeder Packung von Simponi liegt eine Anleitung zur Verabreichung bei, die den Gebrauch der Fertigspritze ausführlich beschreibt. Nach der Entnahme der Fertigspritze aus dem Kühlschrank muss 30 Minuten gewartet werden, damit die Fertigspritze Raumtemperatur erreichen kann. Erst dann kann Simponi injiziert werden. Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden.
Die Lösung ist klar bis leicht opalisierend und farblos bis hellgelb und kann einige wenige kleine, durchsichtige oder weiße Proteinpartikel enthalten. Dieses Aussehen ist für proteinhaltige Lösungen nicht ungewöhnlich. Simponi darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung Verfärbungen, Eintrübungen oder sichtbare Fremdpartikel enthält.
Eine ausführliche Anleitung zur Vorbereitung und zur Verabreichung von Simponi in einer Fertigspritze enthält die Packungsbeilage.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummer

EU/1/09/546/007-008

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

7. Oktober 2013 / 19. Juni 2014

10. Stand der Information

Juni 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.