

Simponi®

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE: SIMPONI 100 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Ogni penna pre-riempita da 1 ml contiene 100 mg di golimumab*. Eccipiente con effetto noto: Ogni penna pre-riempita contiene: 41 mg di sorbitolo per una dose da 100 mg. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA: Soluzione iniettabile in penna pre-riempita (iniezione), SmartJect. La soluzione è da limpida a lievemente opalescente, da incolore a giallo chiaro. **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche:** *Artrite reumatoide (AR):* SIMPONI, in associazione con metotrexato (MTX), è indicato per: • il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva di grado da moderato a grave, in pazienti adulti, quando la risposta ai farmaci anti-reumatici che modificano la malattia (DMARD *Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug*), incluso MTX, sia stata inadeguata. • il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX. SIMPONI, in associazione con MTX, ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno articolare misurato tramite raggi X e di migliorare la funzionalità fisica. *Artrite psoriasica (AP):* SIMPONI, singolarmente o in associazione con metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva, negli adulti, qualora sia stata inadeguata la risposta a precedenti trattamenti DMARD. SIMPONI ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno articolare periferico, misurato con i raggi X in pazienti con sottotipi di malattia poliarticolare simmetrica (vedere paragrafo 5.1) e di migliorare la funzionalità fisica. *Spondiloartrite assiale: Spondilite anchilosante (SA):* SIMPONI è indicato per il trattamento della spondilite anchilosante grave in fase attiva, negli adulti che non hanno risposto in modo adeguato alle terapie convenzionali. *Spondiloartrite assiale non radiografica (SpA assiale nr):* SIMPONI è indicato per il trattamento di pazienti adulti con grave spondiloartrite assiale non radiografica in fase attiva con segni obiettivi di infiammazione come indicato da elevati livelli di proteina C reattiva (PCR) e/o dall'evidenza nella risonanza magnetica per immagini (MRI), che hanno avuto una risposta inadeguata o sono intolleranti ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). *Colite ulcerosa (CU):* SIMPONI è indicato per il trattamento della colite ulcerosa in fase attiva di grado da moderato a grave, in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie. **4.2 Posologia e modo di somministrazione:** Il trattamento con SIMPONI deve essere iniziato e supervisionato da medici specialisti esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite psoriasica, della spondilite anchilosante, della spondiloartrite assiale non radiografica o della colite ulcerosa. Ai pazienti trattati con SIMPONI deve essere consegnata la Scheda di Allerta per il Paziente. *Posologia: Artrite reumatoide:* SIMPONI 50 mg somministrato una volta al mese, nello stesso giorno di ogni mese. SIMPONI deve essere somministrato in concomitanza con MTX. *Artrite psoriasica, spondilite anchilosante o spondiloartrite assiale non radiografica:* SIMPONI 50 mg somministrato una volta al mese, nello stesso giorno di ogni mese. Per tutte le indicazioni sopra riportate, i dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene raggiunta solitamente entro 12-14 settimane dall'inizio del trattamento (dopo 3-4 dosi). È necessario valutare se continuare la terapia nei pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico entro questo arco di tempo. *Pazienti con peso corporeo superiore a 100 kg:* Per tutte le indicazioni sopra riportate, nei pazienti con AR, AP, SA o SpA assiale nr con un peso superiore ai 100 kg, che non raggiungono una risposta clinica adeguata dopo 3 o 4 dosi, può essere preso in considerazione un aumento della dose di golimumab fino a 100 mg una volta al mese, considerando l'aumentato rischio di alcune reazioni avverse gravi al farmaco con la dose da 100 mg rispetto alla dose da 50 mg (vedere paragrafo 4.8). È necessario valutare se continuare la terapia nei pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico dopo aver ricevuto 3-4 dosi supplementari da 100 mg. *Colite ulcerosa: Pazienti con peso corporeo inferiore a 80 kg:* SIMPONI somministrato come dose iniziale da 200 mg, seguita da 100 mg alla settimana 2, poi successivamente 50 mg ogni 4 settimane (vedere paragrafo 5.1). *Pazienti con peso corporeo superiore o uguale a 80 kg:* SIMPONI somministrato come dose iniziale da 200 mg, seguita da 100 mg alla settimana 2, poi successivamente 100 mg ogni 4 settimane (vedere paragrafo 5.1). Durante il trattamento di mantenimento, i corticosteroidi possono essere gradatamente ridotti in conformità con le linee guida di pratica clinica. I dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica generalmente è ottenuta entro 12-14 settimane di trattamento (dopo 4 dosi). È necessario valutare se continuare la terapia nei pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico entro questo periodo di tempo. *Dose dimenticata:* Se un paziente dimentica di iniettarsi SIMPONI nel giorno programmato, la dose dimenticata deve essere iniettata non appena il paziente se ne ricorda. I pazienti devono essere istruiti a non iniettarsi una dose doppia per compensare la dose dimenticata. La dose successiva deve essere somministrata in base alla seguente guida: • se il ritardo di somministrazione della dose è inferiore a 2 settimane, il paziente deve iniettarsi la dose dimenticata e continuare a seguire il proprio programma originale. • se il ritardo di somministrazione della dose è superiore a 2 settimane, il paziente deve iniettarsi la dose dimenticata e occorrerà definire un nuovo programma di somministrazione a partire dalla data di questa iniezione. *Popolazioni speciali: Anziano (≥ 65 anni):* Non è richiesto nessun aggiustamento della dose nell'anziano. *Compromissione renale ed epatica:* SIMPONI non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non può essere fatta nessuna raccomandazione sulla dose. *Popolazione pediatrica:* La sicurezza e l'efficacia di SIMPONI nei pazienti al di sotto dei 18 anni non sono state ancora stabilite. Non sono disponibili dati. *Metodo di somministrazione:* SIMPONI è per uso sottocutaneo. Dopo un adeguato addestramento sulla tecnica di iniezione sottocutanea, i pazienti potranno auto-iniettarsi SIMPONI se il loro medico stabilisce che ne sono in grado, con un appropriato controllo, se necessario. Ai pazienti deve essere spiegato di iniettare l'intera quantità di SIMPONI in conformità alle istruzioni complete relative alla somministrazione, fornite nel foglio illustrativo. Qualora sia richiesta la somministrazione di iniezioni multiple, le iniezioni devono essere somministrate in siti corporei diversi. Per le istruzioni sulla somministrazione, vedere il paragrafo 6.6. **4.3 Controindicazioni:** Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Tuberculosis (TBC) in fase attiva o altre infezioni gravi quali sepsi e infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4). Pazienti con insufficienza cardiaca da moderata a grave (Classe III/IV NYHA - *New York Heart Association*) (vedere paragrafo 4.4). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego: Infezioni:** Prima, durante e dopo il trattamento con SIMPONI, i pazienti devono essere strettamente monitorati per le infezioni tra cui la tubercolosi. Poiché l'eliminazione di golimumab può richiedere fino a 5 mesi, il monitoraggio deve continuare durante questo periodo. L'ulteriore trattamento con SIMPONI non deve essere somministrato, qualora un paziente sviluppi infezioni gravi o sepsi (vedere paragrafo 4.3). SIMPONI non deve essere somministrato a pazienti con infezione clinicamente importante, in fase attiva. È necessaria cautela se si considera di utilizzare SIMPONI in pazienti con infezione cronica o anamnesi di infezioni ricorrenti. Si devono informare in modo appropriato i pazienti circa la necessità di evitare l'esposizione a potenziali fattori di rischio di infezioni. I pazienti che assumono farmaci bloccanti il TNF sono più soggetti a infezioni gravi. In pazienti trattati con SIMPONI, sono state segnalate infezioni batteriche (incluse sepsi e polmonite), micobatteriche (inclusa TBC), infezioni fungine invasive e infezioni opportunistiche, comprese quelle con esito mortale. Alcune di queste infezioni gravi si sono sviluppate in pazienti in terapia immunosoppressiva concomitante che, oltre alla loro patologia di base, può predisporli alle infezioni. I pazienti che sviluppano una nuova infezione in corso di trattamento con SIMPONI devono essere attentamente monitorati e sottoporsi a un'accurata valutazione diagnostica. La somministrazione di SIMPONI deve essere interrotta se un paziente sviluppa una nuova infezione grave o sepsi e deve essere iniziata un'appropriate terapia antimicrobica o antifungina fino a quando l'infezione non sia risolta. Per i pazienti che hanno vissuto o viaggiato in regioni dove le infezioni fungine invasive quali istoplasmosi, coccidioidomicosi o blastomicosi sono endemiche, i benefici e i rischi del trattamento con SIMPONI devono essere attentamente valutati prima di iniziare la terapia con SIMPONI. *Tubercolosi:* In pazienti trattati con SIMPONI sono stati riportati casi di tubercolosi. Va evidenziato che nella maggioranza di questi casi, si trattava di tubercolosi extrapolmonare, sia localizzata, sia diffusa. Prima di iniziare il trattamento con SIMPONI, tutti i pazienti devono essere valutati per tubercolosi sia attiva, sia inattiva ("latente"). Questa valutazione deve includere una dettagliata anamnesi che comprenda una storia personale di tubercolosi o un possibile precedente contatto con una fonte di contagio di tubercolosi e precedenti e/o concomitanti terapie immunosoppressive. In tutti i pazienti devono essere effettuati appropriati test diagnostici quali ad esempio, test cutanei o ematici della tubercolina e radiografia del torace (possono essere applicabili linee guida locali). Si raccomanda che l'effettuazione di questi test venga riportata sulla Scheda di allerta per il paziente. Si ricorda ai medici prescrittori il rischio di falsi negativi del test cutaneo della tubercolina, in particolare in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi. Qualora sia diagnosticata una tubercolosi in fase attiva, la terapia con SIMPONI non deve essere iniziata (vedere paragrafo 4.3). In caso di sospetta tubercolosi latente deve essere consultato un medico con esperienza nel trattamento della tubercolosi. In tutte le situazioni sotto descritte, il rapporto rischio/beneficio della terapia con SIMPONI deve essere valutato molto attentamente. Qualora fosse diagnosticata una tubercolosi inattiva ("latente"), prima di iniziare la terapia con SIMPONI deve essere iniziata una terapia antitubercolare per una tubercolosi latente, in accordo alle linee guida locali. In pazienti che hanno molti o significativi fattori di rischio per la tubercolosi e hanno un test negativo per la tubercolosi latente, una terapia anti-tubercolosi deve essere considerata prima dell'inizio di SIMPONI. L'uso di una terapia anti-tubercolosi deve anche essere considerato prima dell'inizio della terapia con SIMPONI, in pazienti con una storia pregressa di tubercolosi latente o attiva, per i quali non può essere confermato un adeguato corso di trattamento. Casi di tubercolosi in fase attiva si sono verificati in pazienti trattati con SIMPONI durante e dopo il trattamento per una tubercolosi latente. I pazienti trattati con SIMPONI devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di tubercolosi attiva, compresi i pazienti che sono risultati negativi al test per la tubercolosi latente, i pazienti che sono in trattamento per la tubercolosi latente o i pazienti che sono stati precedentemente trattati per l'infezione da tubercolosi. Tutti i pazienti devono essere informati di richiedere il consiglio del medico se, durante o dopo il trattamento con SIMPONI appaiono segni/sintomi che facciano pensare alla tubercolosi (es. tosse persistente, deperimento/perdita di peso, febbre/cala). Riattivazione del virus dell'epatite B: La riattivazione dell'epatite B si è osservata in pazienti trattati con un TNF-antagonista, incluso SIMPONI e che erano portatori cronici di questo virus (vale a dire, positivi all'antigene di superficie). In alcuni casi si sono verificati degli esiti fatali. I pazienti devono essere valutati per l'infezione da HBV prima di iniziare il trattamento con SIMPONI. Per i pazienti positivi al test per l'infezione da HBV è raccomandata una consultazione con un medico esperto nel trattamento dell'epatite B. I portatori di virus dell'epatite B che richiedono un trattamento con SIMPONI devono essere strettamente monitorati sui segni e i sintomi dell'infezione attiva da virus dell'epatite B per tutta la durata della terapia e per molti mesi successivi al termine della stessa. Non sono disponibili dati sufficienti su pazienti portatori del virus dell'epatite B trattati con terapia antivirale in associazione a terapia con TNF-antagonista per prevenire la riattivazione del virus dell'epatite B. In pazienti che sviluppano la riattivazione del virus dell'epatite B, il trattamento con SIMPONI deve essere interrotto e deve essere iniziata un'efficace terapia antivirale con appropriato trattamento di supporto. *Neoplasie maligne e malattie linfoproliferative:* Non è noto il ruolo potenziale della terapia con inibitori del TNF nello sviluppo delle neoplasie maligne. Sulla base delle attuali conoscenze, non si può escludere il possibile rischio di sviluppare linfomi, leucemia o altre neoplasie maligne nei pazienti trattati con un

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

antagonista del TNF. Occorre prestare attenzione nel prendere in considerazione una terapia con inibitori del TNF in pazienti con anamnesi di neoplasia maligna o nel valutare di continuare il trattamento nei pazienti che sviluppano una neoplasia maligna. **Neoplasie maligne pediatriche:** Nell'esperienza post-marketing, neoplasie maligne, di cui alcune fatali, sono state riportate tra i bambini, gli adolescenti e i giovani adulti (fino a 22 anni di età) trattati con agenti inibitori del TNF (inizio della terapia ≤ 18 anni di età). Approssimativamente metà dei casi erano linfomi. Gli altri casi erano rappresentati da una varietà di diverse neoplasie maligne e includevano rare neoplasie maligne usualmente associate con l'immunosoppressione. Un rischio per lo sviluppo di neoplasie maligne nei bambini e negli adolescenti trattati con inibitori del TNF non può essere escluso. **Linfoma e leucemia:** Nelle fasi controllate di studi clinici con tutti i farmaci inibitori del TNF, compreso SIMPONI, è stato osservato un numero maggiore di casi di linfoma tra i pazienti che avevano ricevuto un trattamento anti TNF, rispetto ai pazienti di controllo. Durante gli studi clinici di Fase IIb e III condotti con SIMPONI su AR, AP e SA, l'incidenza di linfoma nei pazienti trattati con SIMPONI era maggiore rispetto a quella attesa nella popolazione in generale. Nell'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi di leucemia nei pazienti trattati con un antagonista del TNF. Esiste un aumentato rischio di fondo per il linfoma e la leucemia nei pazienti con artrite reumatoide con malattia infiammatoria di lunga data, molto attiva, che complica la stima del rischio. Dopo l'immissione in commercio del medicinale sono stati segnalati rari casi di linfoma epatosplenico a cellule T (HSTCL) in pazienti trattati con altri agenti bloccanti il TNF (vedere paragrafo 4.8). Questa rara forma di linfoma a cellule T ha un decorso estremamente aggressivo ed un esito solitamente fatale. La maggior parte dei casi si sono verificati in adolescenti e giovani adulti maschi quasi tutti in trattamento concomitante con azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP) per una malattia infiammatoria dell'intestino. Il rischio potenziale dell'associazione di AZA o 6-MP e Simponi deve essere attentamente considerato. Non è possibile escludere un rischio di sviluppo del linfoma epatosplenico a cellule T nei pazienti trattati con agenti bloccanti il TNF. **Neoplasie maligne diverse dal linfoma:** Nelle fasi controllate di studi clinici di Fase IIb e III, condotti con SIMPONI sulla AR, AP, SA e CU, l'incidenza delle neoplasie maligne diverse da linfoma (escluso il tumore cutaneo non melanoma) è stata simile fra il gruppo di trattamento con SIMPONI e quello di controllo. **Displasia/carcinoma del colon:** Non è noto se il trattamento con golimumab influenzi il rischio di sviluppare displasia o tumore del colon. Tutti i pazienti con colite ulcerosa che presentano un aumento del rischio di sviluppare displasia o carcinoma del colon (per esempio, pazienti con colite ulcerosa di lungo decorso o colangite sclerosante primaria) o che hanno una storia medica di displasia o di carcinoma del colon devono essere indagati in rapporto a tale displasia a intervalli regolari prima di iniziare la terapia e durante il corso della malattia. Questa valutazione deve includere una colonscopia e biopsie in accordo alle raccomandazioni locali. Nei pazienti con displasia di recente diagnosi in trattamento con SIMPONI, il rapporto rischio/beneficio nel singolo paziente deve essere attentamente valutato e si deve considerare se la terapia deve essere continuata. In uno studio clinico esplorativo in cui si è valutato l'utilizzo di SIMPONI in pazienti con grave asma persistente, è stato segnalato un maggior numero di casi di neoplasie maligne nei pazienti trattati con SIMPONI rispetto ai pazienti del gruppo di controllo (vedere paragrafo 4.8). Non è noto il significato di queste risultanze. In uno studio clinico esplorativo in cui si è valutato l'utilizzo di un altro agente anti-TNF, infliximab, nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) di grado da moderato a grave, è stato segnalato un maggior numero di casi di neoplasie maligne, principalmente a carico di polmoni o testa e collo, nei pazienti trattati con infliximab rispetto ai pazienti del gruppo di controllo. Tutti i pazienti erano assidui fumatori da lungo tempo. Pertanto, occorre prestare attenzione nel valutare l'impiego di un antagonista del TNF in pazienti affetti da BPCO, così come in pazienti con un maggior rischio di neoplasia maligna in quanto forti fumatori. **Tumori della pelle:** Il melanoma è stato riportato in pazienti trattati con agenti inibitori del TNF, compreso SIMPONI. Il carcinoma a cellule di Merkel è stato riportato in pazienti trattati con altri agenti inibitori del TNF (vedere paragrafo 4.8). È raccomandato un esame periodico della pelle, in modo particolare per i pazienti con fattori di rischio per il tumore della pelle. **Insufficienza cardiaca congestizia (Congestive heart failure, CHF):** Sono stati riportati casi di peggioramento della insufficienza cardiaca congestizia (CHF) e nuovi casi di CHF con gli antagonisti del TNF, compreso SIMPONI. In uno studio clinico con un altro antagonista del TNF, sono stati osservati un peggioramento dell'insufficienza cardiaca congestizia e un aumento della mortalità dovuta alla CHF. SIMPONI non è stato studiato in pazienti con CHF. SIMPONI deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca lieve (classe I/II NYHA). I pazienti devono essere strettamente controllati e il trattamento con SIMPONI deve essere interrotto nei pazienti che presentano nuovi sintomi o un peggioramento dei sintomi dell'insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.3). **Effetti a livello del sistema nervoso:** L'impiego di farmaci inibitori del TNF, compreso SIMPONI, è stato associato con casi a nuovo esordio o esacerbazione di sintomi clinici e/o a evidenze radiografiche di patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, inclusa la sclerosi multipla e patologie demielinizzanti periferiche. In pazienti con patologie demielinizzanti preesistenti o di recente manifestazione, i benefici e i rischi del trattamento con anti-TNF devono essere valutati con attenzione prima di iniziare la terapia con SIMPONI. L'interruzione della terapia con SIMPONI deve essere presa in considerazione se si sviluppano queste patologie (vedere paragrafo 4.8). **Interventi chirurgici:** L'esperienza sulla sicurezza del trattamento con SIMPONI nei pazienti che sono stati sottoposti a intervento chirurgico, compresa l'artroplastica, è limitata. Qualora si pianifichi un intervento chirurgico deve essere presa in considerazione la lunga emivita di eliminazione. Un paziente che richieda un intervento chirurgico nel corso di trattamento con SIMPONI, deve essere strettamente monitorato per l'aumentato rischio di infezioni e devono essere prese in considerazione appropriate misure. **Immunosoppressione:** Esiste la possibilità che i farmaci anti-TNF, compreso SIMPONI, colpiscono le difese dell'ospite contro infezioni e neoplasie maligne, poiché il TNF media l'infiammazione e modula le risposte immunitarie cellulari. **Reazioni autoimmuni:** La relativa deficienza del TNF α provocata dalla terapia anti-TNF, può comportare l'avvio di un processo autoimmuno. Qualora un paziente presenti sintomi predittivi di una sindrome simil-lupus in seguito al trattamento con SIMPONI e risultati positivi per gli anticorpi anti-DNA a doppia elica, il trattamento con SIMPONI deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.8). **Reazioni ematologiche:** Dopo la commercializzazione sono stati segnalati, in pazienti in trattamento con farmaci anti-TNF, casi di pancitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia aplastica e trombocitopenia. Le citopenie, inclusa la pancitopenia, non sono state riportate frequentemente in corso di studi clinici con SIMPONI. Tutti i pazienti devono essere informati di rivolgersi immediatamente al medico nel caso sviluppassero segni o sintomi compatibili per discrasie ematiche (ad es. febbre persistente, ecchimosi, sanguinamento e pallore). L'interruzione della terapia con SIMPONI deve essere presa in considerazione in pazienti con confermate alterazioni ematologiche significative. **Somministrazione concomitante di antagonisti del TNF e anakinra:** Negli studi clinici di associazione di anakinra e un altro inibitore del TNF, etanercept, si sono verificate infezioni gravi e neutropenia, senza un beneficio clinico aggiuntivo. Data la natura degli eventi avversi osservati con questa terapia di associazione, potrebbero verificarsi tossicità simili con l'associazione di anakinra e altri inibitori del TNF. L'associazione di SIMPONI e anakinra non è raccomandata. **Somministrazione concomitante di antagonisti del TNF e abatacept:** Negli studi clinici, l'utilizzo combinato di TNF-antagonisti e abatacept è stato associato a un aumento del rischio di infezioni, comprese le infezioni gravi, rispetto ai TNF-antagonisti utilizzati da soli, senza un aumento del beneficio clinico. L'associazione di SIMPONI e abatacept non è raccomandata. **Somministrazione concomitante con altre terapie biologiche:** Ci sono informazioni insufficienti riguardo l'uso concomitante di SIMPONI con altre terapie biologiche usate per trattare le stesse condizioni di SIMPONI. L'uso concomitante di Simponi con questi biologici non è raccomandato a causa della possibilità di un aumento del rischio di infezione, e di altre potenziali interazioni farmacologiche. **Sostituzione tra biologici DMARD:** Si deve usare cautela e i pazienti devono continuare ad essere monitorati quando si cambia da un biologico all'altro, poiché la sovrapposizione dell'attività biologica può ulteriormente aumentare il rischio di eventi avversi, compresa l'infezione. **Vaccinazioni/agenti terapeutici infettivi:** I pazienti trattati con SIMPONI possono ricevere vaccinazioni concomitanti, esclusi i vaccini vivi (vedere paragrafi 4.5 e 4.6). In pazienti trattati con terapia anti-TNF, sono disponibili dati limitati sulla risposta ad una vaccinazione con vaccini vivi o sulla trasmissione secondaria dell'infezione con la somministrazione di vaccini vivi. L'uso di vaccini vivi potrebbe provocare infezioni cliniche, comprese le infezioni disseminate. Altri usi di agenti terapeutici infettivi come i batteri vivi attenuati (ad esempio, instillazioni endovesicali con BCG per il trattamento del cancro) potrebbero provocare infezioni cliniche, comprese le infezioni disseminate. Si raccomanda di non somministrare gli agenti terapeutici infettivi in concomitanza con SIMPONI. **Reazioni allergiche:** Nell'esperienza post-marketing, gravi reazioni di ipersensibilità sistemica (inclusa la reazione anafilattica) sono state riportate successivamente alla somministrazione di SIMPONI. Alcune di queste reazioni si sono manifestate dopo la prima somministrazione di SIMPONI. In caso di reazione anafilattica o di altre reazioni allergiche gravi, occorre interrompere immediatamente la somministrazione di SIMPONI e iniziare una terapia appropriata. **Sensibilità al lattice:** Il cappuccio dell'ago nella penna pre-riempita è prodotto con lattice contenente gomma naturale essiccata e può causare reazioni allergiche nei soggetti sensibili al lattice. **Popolazioni speciali:** Anziano (≥ 65 anni): Negli studi di Fase III su AR, AP, SA e CU, non sono state osservate differenze complessive negli eventi avversi (EA), negli eventi avversi gravi (EAG) e nelle infezioni gravi in pazienti di età pari o superiore a 65 anni in terapia con SIMPONI, rispetto ai pazienti più giovani. Tuttavia, occorre avere cautela nel trattamento dell'anziano e particolare attenzione alla comparsa di infezioni. Non ci sono stati pazienti di età pari o superiore a 45 anni nello studio sulla SpA assiale nr. **Compromissione renale ed epatica:** Non sono stati condotti studi specifici con SIMPONI nei pazienti affetti da compromissione renale o epatica. SIMPONI deve essere usato con cautela in soggetti con funzionalità epatica compromessa (vedere paragrafo 4.2). **Eccipienti:** SIMPONI contiene sorbitolo (E420). I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere SIMPONI. **Potenziale di errori di trattamento:** SIMPONI è registrato in dosaggi da 50 mg e 100 mg per somministrazione sottocutanea. È importante che venga usato il giusto dosaggio per somministrare la dose corretta come indicato nella posologia (vedere paragrafo 4.2). Si deve prestare attenzione nel fornire il giusto dosaggio per assicurare che i pazienti non siano sottodosati o sovradosati. **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione:** Non sono stati effettuati studi di interazione. **Uso concomitante con altre terapie biologiche:** Non è raccomandata l'associazione di SIMPONI con altre terapie biologiche usate per trattare le stesse condizioni di SIMPONI, compresi anakinra e abatacept (vedere paragrafo 4.4). **Vaccini vivi/agenti terapeutici infettivi:** I vaccini vivi non vanno somministrati contemporaneamente a SIMPONI (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). Gli agenti terapeutici infettivi non devono essere somministrati contemporaneamente a SIMPONI (vedere paragrafo 4.4). **Metotrexato:** Benché l'uso concomitante di MTX generi un aumento delle concentrazioni minime di SIMPONI allo stato stazionario (steady state) in pazienti con AR, AP o SA, i dati non suggeriscono la necessità di aggiustare sia la dose di SIMPONI, sia di MTX (vedere paragrafo 5.2). **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento: Donne potenzialmente fertili:** Le donne potenzialmente fertili devono ricorrere a un adeguato metodo contraccettivo per prevenire una gravidanza e continuare l'uso per almeno 6 mesi dopo l'ultima somministrazione di golimumab. **Gravidanza:** Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di golimumab in donne in gravidanza. A causa della sua inibizione del TNF, la somministrazione di golimumab durante la gravidanza può influire sulle normali risposte immunitarie del neonato. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). L'uso di golimumab non è raccomandato nelle donne in gravidanza; golimumab deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se strettamente necessario. Golimumab attraversa la placenta. Successivamente al trattamento con un anticorpo monoclonale inibitore del TNF durante la gravidanza, l'anticorpo è stato ritrovato fino a 6 mesi nel siero dei neonati nati da donne trattate. Conseguentemente, questi neonati possono avere un rischio di infezione aumentato. La somministrazione di vaccini vivi nei neonati esposti in utero a golimumab non è raccomandata per i 6 mesi successivi all'ultima iniezione di golimumab alla madre durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). **Allattamento al seno:** Non è noto se golimumab sia secreto nel latte materno o assorbito sistematicamente dopo l'ingestione. È stato dimostrato che golimumab passa nel latte delle scimmie e, poiché le immunoglobuline umane sono escluse nel latte, le donne non devono allattare al seno durante il trattamento e fino ad almeno 6 mesi dopo il trattamento con golimumab. **Fertilità:** Non sono stati condotti negli animali studi sulla fertilità con golimumab. Uno studio di fertilità nei topi, usando un anticorpo analogo che inibisce selettivamente l'attività funzionale del TNF α murino, non ha mostrato effetti rilevanti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari:** SIMPONI può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. A seguito della somministrazione di SIMPONI si possono avere dei capogiri (vedere paragrafo 4.8). **4.8 Effetti indesiderati: Riassunto del profilo di sicurezza:** Nel periodo di controllo degli studi pivotali su AR, AP, SA, SpA assiale nr e CU, l'infezione del tratto respiratorio superiore è stata la più comune reazione avversa da farmaco (ADR) riportata nel 12,6% dei pazienti trattati con golimumab rispetto all'11,0% dei pazienti di controllo. Le ADR più gravi riportate per golimumab includono le infezioni gravi (comprese sepsi, polmonite, TBC e infezioni fungine invasive e infezioni opportunistiche), malattie demielinizzanti, linfoma, riattivazione del HBV, CHF, processi autoimmuni (sindrome simil-lupus) e reazioni ematologiche (vedere paragrafo 4.4). **Tabella con elenco delle reazioni avverse:** Le ADR osservate negli studi clinici e riportate a seguito dell'uso post-marketing mondiale di golimumab sono elencate nella Tabella 1. Nell'ambito della Classificazione per Sistemi e Organi, le reazioni avverse da farmaco sono elencate in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 - Tabella con elenco delle ADR

Infezioni e infestazioni	<p>Molto comune: Infezione delle alte vie respiratorie (rinofaringite, faringite, laringite e rinite)</p> <p>Comune: Infezioni batteriche (come cellulite), infezione delle vie respiratorie inferiori (come polmonite), infezioni virali (come influenza e herpes), bronchite, sinusite, infezioni micotiche superficiali, ascesso</p> <p>Non comune: Sepsi incluso lo shock settico, pielonefrite</p> <p>Raro: Tubercolosi, infezioni opportunistiche (come infezioni fungine invasive [istoplasmosi, coccidioidomicosi, pneumocistosi], batteriche, infezione da micobatteri atipici e protozoaria), riattivazione dell'epatite B, artrite batterica, borsite infettiva</p>
Tumori benigni, maligni e non specificati	<p>Non comune: Neoplasie (come il cancro della pelle, l'epitelioma squamo-cellulare e il nevo melanocitico)</p> <p>Raro: Linfoma, leucemia, melanoma</p> <p>Non nota: Carcinoma a cellule di Merkel*, linfoma epatosplenico a cellule T*</p>
Patologie del sistema emolinfopoietico	<p>Comune: Anemia</p> <p>Non comune: Leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia</p> <p>Raro: Anemia aplastica</p>
Disturbi del sistema immunitario	<p>Comune: Reazioni allergiche (broncospasmo, ipersensibilità, orticaria), autoanticorpo positivo</p> <p>Raro: Reazioni di ipersensibilità sistemiche gravi (inclusa la reazione anafilattica), vasculite (sistemica), sarcoidosi</p>
Patologie endocrine	<p>Non comune: Patologia della tiroide (come ipotiroidismo, ipertiroidismo e gozzo)</p>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<p>Non comune: Aumento della glicemia, aumento dei lipidi</p>
Disturbi psichiatrici	<p>Comune: Depressione, insonnia</p>
Patologie del sistema nervoso	<p>Comune: Capogiri, mal di testa, parestesia</p> <p>Non comune: Patologie dell'equilibrio</p> <p>Raro: Malattie demielinizzanti (centrali e periferiche), disgeusia</p>
Patologie dell'occhio	<p>Non comune: Patologie della vista (come offuscamento della vista e diminuzione della acuità visiva), congiuntivite, allergia oculare (come prurito e irritazione)</p>
Patologie cardiache	<p>Non comune: Aritmia, coronaropatia ischemica</p> <p>Raro: Insufficienza cardiaca congestizia (nuova insorgenza o peggioramento)</p>
Patologie vascolari	<p>Comune: Ipertensione</p> <p>Non comune: Trombosi (come venosa profonda e aortica), arrossamento</p> <p>Raro: Fenomeno di Raynaud</p>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<p>Comune: Asma e relativi sintomi (come sibilo e iperreattività bronchiale)</p> <p>Non comune: Malattia polmonare interstiziale</p>
Patologie gastrointestinali	<p>Comune: Dispepsia, dolore gastrointestinale e addominale, nausea, patologie gastrointestinali infiammatorie (come gastrite e colite), stomatite</p> <p>Non comune: Costipazione, malattia da reflusso gastroesofageo, stomatite</p>
Patologie epatobiliari	<p>Comune: Aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi</p> <p>Non comune: Colelitiasi, patologie epatiche</p>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<p>Comune: Prurito, eruzione cutanea, alopecia, dermatite</p> <p>Non comune: Reazioni cutanee bollose, psoriasi (nuova insorgenza o peggioramento della preesistente psoriasi palmo/plantare e pustolosa), orticaria</p> <p>Raro: Esfoliazione cutanea, vasculite (cutanea)</p>
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	<p>Raro: Sindrome simil lupus</p>
Patologie renali e urinarie	<p>Raro: Patologie della colecisti, patologie renali</p>
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<p>Non comune: Patologia della mammella, patologie mestruali</p>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<p>Comune: Piressia, astenia, reazioni nel sito nell'iniezione (come eritema nel sito dell'iniezione, orticaria, indurimento, dolore, ematoma, prurito, irritazione e parestesia), dolore toracico</p> <p>Raro: Guarigione difficoltosa</p>
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	<p>Comune: Fratture ossee</p>

* Osservata con altri anti-TNF bloccanti, ma non osservata negli studi clinici con golimumab.

Descrizione di reazioni avverse da farmaci selezionate: Infezioni: Nel periodo di controllo degli studi pivotal, l'infezione delle vie respiratorie superiori è stata la più comune reazione avversa segnalata nel 12,6% dei pazienti trattati con golimumab (incidenza per 100 soggetti/anno: 60,8; IC al 95%: 55,0, 67,1) rispetto all'11,0% dei pazienti di controllo (incidenza per 100 soggetti/anno:

54,5; IC al 95%: 46,1, 64,0). Nelle fasi controllate e non controllate degli studi con un follow-up mediano di approssimativamente 2 anni, l'incidenza per 100 soggetti/anno delle infezioni del tratto respiratorio superiore è stata di 36,0 eventi; IC al 95%: 34,9, 37,2 per i pazienti trattati con golimumab. Nel periodo di controllo degli studi pivotal le infezioni sono state osservate nel 23,0% dei pazienti trattati con golimumab (incidenza per 100 soggetti/anno: 132,0; IC al 95%: 123,3, 141,1) rispetto al 20,2% dei pazienti di controllo (incidenza per 100 soggetti/anno: 122,3; IC al 95%: 109,5, 136,2). Nelle fasi controllate e non controllate degli studi con un follow-up mediano di approssimativamente 2 anni, l'incidenza per 100 soggetti/anno delle infezioni è stata di 83,5 eventi; IC al 95%: 81,8, 85,3 per i pazienti trattati con golimumab. Nel periodo di controllo degli studi su AR, AP, SA e SpA assiale nr le infezioni gravi sono state osservate nell'1,2% dei pazienti trattati con golimumab e nell'1,2% dei pazienti di controllo. L'incidenza delle infezioni gravi per 100 soggetti/anno durante il follow-up nel periodo di controllo degli studi su AR, AP, SA e nr-Axial SpA è stata di 7,3; IC al 95%: 4,6, 11,1 per il gruppo trattato con 100 mg di golimumab, di 2,9; IC al 95%: 1,2, 6,0 per il gruppo trattato con 50 mg di golimumab e di 3,6; IC al 95%: 1,5, 7,0 per il gruppo placebo. Nel periodo di controllo degli studi sulla CU di induzione con golimumab, sono state osservate infezioni gravi nello 0,8% dei pazienti trattati con golimumab rispetto all'1,5% dei pazienti di controllo. Le infezioni gravi, osservate nei pazienti trattati con golimumab, comprendevano tubercolosi, infezioni batteriche comprese sepsi e polmoniti, infezioni micotiche invasive e altre infezioni opportunistiche. Alcune di queste infezioni sono state fatali. Nelle parti controllate e non controllate degli studi pivotal con un follow-up mediano di approssimativamente 2 anni, c'è stata una maggiore incidenza di infezioni gravi, incluse le infezioni opportunistiche e la TBC nei pazienti trattati con 100 mg di golimumab rispetto ai pazienti trattati con 50 mg di golimumab. L'incidenza per 100 soggetti/anno di tutte le infezioni gravi è stata di 4,3; IC al 95%: 3,8, 4,8, per i pazienti trattati con 100 mg di golimumab e di 2,6; IC al 95%: 2,1, 3,2, per i pazienti trattati con 50 mg di golimumab. **Neoplasie maligne: Linfoma:** L'incidenza di linfoma nei pazienti trattati con golimumab durante gli studi pivotal è stata maggiore rispetto a quella attesa nella popolazione in generale. Nelle parti controllate e non controllate di questi studi con un follow-up mediano di approssimativamente 2 anni, una maggiore incidenza di linfoma è stata osservata nei pazienti trattati con 100 mg di golimumab rispetto ai pazienti trattati con 50 mg di golimumab. Il linfoma è stato diagnosticato in 9 soggetti (1 nei gruppi di trattamento con golimumab 50 mg e 8 nei gruppi di trattamento con golimumab 100 mg) con un'incidenza (IC al 95%) per 100 soggetti/anno di follow-up di 0,03 (0,00, 0,16) e 0,12 (0,05, 0,24) eventi rispettivamente per golimumab 50 mg e golimumab 100 mg e 0,00 (0,00, 0,59) eventi per il placebo. La maggior parte dei linfomi si è verificata nello studio GO-AFTER nel quale sono stati arruolati pazienti esposti in precedenza a medicinali anti-TNF e con una durata più lunga e più refrattaria della malattia (vedere paragrafo 4.4). **Neoplasie maligne diverse dal linfoma:** Nei periodi di controllo degli studi pivotal e per approssimativamente 2 anni di follow-up, l'incidenza delle neoplasie maligne diverse da linfoma (escluso il tumore cutaneo non melanoma) è stata simile fra il gruppo di trattamento con golimumab e quello di controllo. In approssimativamente 2 anni di follow-up, l'incidenza di neoplasie maligne diverse dal linfoma (escluso il tumore cutaneo non melanoma) è stata simile a quella della popolazione generale. Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal con un follow-up mediano di approssimativamente 2 anni il tumore cutaneo non melanoma è stato diagnosticato in 5 soggetti trattati con placebo, in 10 trattati con golimumab 50 mg e in 29 trattati con golimumab 100 mg con un'incidenza (IC al 95%) per 100 soggetti/anno di follow-up pari a 0,38 (0,27, 0,52) per golimumab combinato e 0,90 (0,29, 2,10) per il placebo. Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal con un follow-up mediano di approssimativamente 2 anni sono state diagnosticate neoplasie maligne oltre al melanoma, al tumore cutaneo non melanoma e al linfoma in 5 soggetti trattati con placebo, in 19 trattati con golimumab 50 mg e in 30 trattati con golimumab 100 mg con un'incidenza (IC al 95%) per 100 soggetti/anno di follow-up pari a 0,47 (0,35, 0,63) per golimumab combinato e 0,90 (0,29, 2,10) per il placebo (vedere paragrafo 4.4). **Casi segnalati negli studi clinici in presenza di asma:** In uno studio clinico esplorativo, pazienti affetti da asma grave persistente hanno ricevuto una dose di carico di golimumab (150% della dose in trattamento assegnata) per via sottocutanea alla settimana 0, seguita da golimumab 200 mg, golimumab 100 mg o golimumab 50 mg ogni 4 settimane per via sottocutanea fino alla settimana 52. Otto neoplasie maligne nel gruppo di trattamento con golimumab in associazione (n = 230) e nessuna nel gruppo di trattamento con placebo (n = 79) sono state segnalate. Il linfoma è stato segnalato in 1 paziente, il tumore cutaneo non melanoma in 2 pazienti e altre neoplasie maligne in 5 pazienti. Non c'è stato alcun accorpamento specifico di alcun tipo di neoplasia maligna. Nella fase dello studio controllata con placebo, l'incidenza (IC al 95%) di tutte le neoplasie maligne per 100 soggetti/anno di follow-up è stata di 3,19 (1,38, 6,28) nel gruppo di trattamento con golimumab. In questo studio, l'incidenza (IC al 95%) per 100 soggetti/anno di follow-up in pazienti trattati con golimumab è stata di 0,40 (0,01, 2,20) per il linfoma, 0,79 (0,10, 2,86) per il tumore cutaneo non melanoma e 1,99 (0,64, 4,63) per le altre neoplasie maligne. Per i soggetti trattati con placebo, l'incidenza (IC al 95%) di queste neoplasie maligne per 100 soggetti/anno di follow-up è stata di 0,00 (0,00, 2,94). Non è noto il significato di queste risultanze. **Eventi neurologici:** Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal con un follow-up mediano di approssimativamente 2 anni, è stata osservata una maggiore incidenza di demielinizzazione in pazienti trattati con 100 mg di golimumab rispetto ai pazienti trattati con 50 mg di golimumab (vedere paragrafo 4.4). **Aumenti degli enzimi epatici:** Nei periodi di controllo degli studi pivotal su AR e AP, sono stati osservati lievi aumenti di ALT (> 1 e < 3 volte il limite superiore della norma (ULN)) in percentuali simili nei pazienti trattati con golimumab e in quelli di controllo negli studi su AR e AP (da 22,1% a 27,4% di pazienti); negli studi sulla SA e sulla SpA assiale nr, lievi aumenti di ALT sono stati osservati maggiormente nei pazienti trattati con golimumab (26,9%) rispetto a quelli di controllo (10,6%). Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal su AR e AP, con un follow-up mediano di approssimativamente 5 anni, l'incidenza dei lievi aumenti di ALT era simile per i pazienti trattati con golimumab e quelli di controllo negli studi su AR e AP. Nel periodo di controllo degli studi pivotal sulla CU di induzione con golimumab, lievi aumenti di ALT (> 1 e < 3 volte il ULN) sono stati osservati in percentuali simili nei pazienti trattati con golimumab e in quelli di controllo (rispettivamente da 8,0% a 6,9%). Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal su CU con un follow-up mediano di 1 anno, l'incidenza di lievi aumenti di ALT è stata del 19,4% nei pazienti che ricevevano golimumab durante il periodo di mantenimento dello studio sulla CU. Nel periodo di controllo degli studi pivotal sull'AR e sulla SA, gli aumenti di ALT ≥ 5 volte l'ULN sono stati osservati in un numero di pazienti trattati con golimumab maggiore (da 0,4% a 0,9%) rispetto ai pazienti di controllo (0,0%). Questa tendenza non è stata osservata nella popolazione con AP. Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal su AR, AP e SA con un follow-up mediano di 5 anni, l'incidenza degli aumenti di ALT ≥ 5 volte l'ULN era simile sia per i pazienti trattati con golimumab, sia per i pazienti di controllo. In generale, questi aumenti sono stati asintomatici e le anomalie sono diminuite o si sono risolte con la continuazione o l'interruzione di golimumab o con la modifica dei medicinali concomitanti. Nei periodi di controllo degli studi pivotal sulla CU, di induzione con golimumab, aumenti di ALT ≥ 5 x ULN sono stati osservati in percentuali simili nei pazienti trattati con golimumab e nei pazienti trattati con placebo (rispettivamente da 0,3% a 1,0%). Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal su CU con un follow-up medio di 1 anno, l'incidenza degli aumenti di ALT ≥ 5 x ULN è stata dello 0,7% nei pazienti che ricevevano golimumab durante il periodo di mantenimento dello studio sulla CU. Negli studi pivotal su AR, AP, SA e SpA assiale nr un paziente in uno studio sulla AR con anomalie epatiche preesistenti e medicinali con fattore di confondimento, trattato con golimumab, ha sviluppato epatite letale non infettiva con ittero. Il ruolo di golimumab come fattore contribuyente o di aggravamento non può essere escluso. **Reazioni nel sito dell'iniezione:** Nei periodi di controllo degli studi pivotal sono state osservate reazioni nel sito dell'iniezione nel 5,4% dei pazienti trattati con golimumab, rispetto al 2,0% dei pazienti di controllo. La presenza di anticorpi contro golimumab può aumentare il rischio di reazioni nel sito di iniezione. La maggior parte delle reazioni nel sito dell'iniezione è stata lieve e moderata e la maggior parte delle manifestazioni frequenti era rappresentata da eritema nel sito dell'iniezione. Le reazioni nel sito di iniezione generalmente non richiedono la sospensione del trattamento con il medicinale. Negli studi controllati di Fase IIb e/o III su AR, AP, SA, SpA assiale nr, grave asma persistente e negli studi di Fase II/III sulla CU, nessun paziente trattato con golimumab ha sviluppato reazioni anafilattiche. **Anticorpi autoimmuni:** Nei periodi controllati e non controllati degli studi pivotal con 1 anno di follow-up, il 3,5% dei pazienti trattati con golimumab e il 2,3% dei pazienti di controllo avevano una positività recente agli ANA (a titolazioni di 1:160 o superiori). La frequenza degli anticorpi anti-dsDNA a 1 anno di follow-up nei pazienti anti-dsDNA negativi al basale era non comune. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette:** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/responsabili>. **4.9 Sovradosaggio:** In uno studio clinico sono state somministrate dosi singole fino a 10 mg/kg per via endovenosa, senza alcuna tossicità dose-limitante. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per individuare i segni e i sintomi degli eventi avversi e di istituire immediatamente un trattamento sintomatico appropriato. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche:** Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), codice ATC: L04AB06. **Mecanismo d'azione:** Golimumab è un anticorpo monoclonale umano che forma complessi stabili ad elevata affinità sia per la forma solubile, sia per quella transmembrana bioattiva del TNF- α umano, impedendo il legame del TNF- α ai suoi recettori. **Effetti farmacodinamici:** Il legame di golimumab al TNF umano ha mostrato di inibire l'espressione sulla superficie cellulare, indotta dal TNF- α delle molecole di adesione, selettina E, molecola di adesione alle cellule vascolari di tipo 1 (VCAM) e molecola di adesione alle cellule vascolari di tipo 1 (VCAM) e molecola di adesione intracellulare di tipo 1 (ICAM) da parte delle cellule endoteliali umane. *In vitro*, anche la secrezione TNF-indotta da interleuchina (IL)-6, IL-8 e fattore stimolante la crescita delle colonie granulocitarie e macrofagiche (GM-CSF) da parte delle cellule endoteliali umane, è stata inibita da golimumab. Un miglioramento dei livelli di proteina C-reattiva (PCR) è stato osservato rispetto ai gruppi trattati con placebo e, il trattamento con SIMPONI ha generato riduzioni significative dei livelli sierici rispetto al basale di IL-6, ICAM-1, metalloproteinasi della matrice 3 (MMP) e fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF), rispetto al trattamento di controllo. Inoltre, nei pazienti con AR e SA i livelli di TNF- α si sono abbassati e nei pazienti con AP i livelli di IL-8 sono diminuiti. Queste variazioni sono state osservate nella prima valutazione (settimana 4) dopo la somministrazione iniziale di SIMPONI e sono generalmente durate fino alla settimana 24. **Efficacia clinica: Artrite reumatoide:** L'efficacia di SIMPONI è stata dimostrata in tre studi clinici multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, condotti in più di 1500 pazienti di età ≥ 18 anni, con AR in fase attiva da moderata a grave, diagnosticata secondo i criteri dell'*American College of Rheumatology* (ACR) per almeno un periodo di 3 mesi prima dello screening. I pazienti dovevano presentare almeno 4 articolazioni tumefatte e 4 articolazioni dolenti. SIMPONI o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane. GO-FORWARD ha valutato 444 pazienti con AR in fase attiva, nonostante una dose stabile di almeno 15 mg/settimana di MTX e che non erano stati trattati in precedenza con alcun farmaco anti-TNF. I pazienti sono stati assegnati per randomizzazione a placebo + MTX, SIMPONI 50 mg + MTX, SIMPONI 100 mg + MTX o SIMPONI 100 mg + placebo. I pazienti che ricevevano placebo + MTX venivano, dopo la settimana 24, assegnati a SIMPONI 50 mg + MTX. Alla settimana 52 i pazienti entravano in uno studio in aperto con estensione nel lungo termine. GO-AFTER ha valutato 445 pazienti trattati in precedenza con uno o più farmaci anti-TNF, adalimumab, etanercept, o infliximab. I pazienti sono stati assegnati per randomizzazione a placebo, SIMPONI 50 mg, o SIMPONI 100 mg. Durante lo studio, i pazienti hanno potuto continuare la terapia concomitante di DMARD con MTX, sulfasalazina (SSZ), e/o idrossiclorochina (HCQ). Le motivazioni addotte all'interruzione di precedenti terapie con anti TNF sono state mancanza di efficacia (58%), intolleranza (13%), e/o motivi diversi da sicurezza o efficacia (29%, per lo più per ragioni finanziarie). GO-BEFORE ha valutato 637 pazienti con AR in fase attiva, MTX-naïve e non trattati in precedenza con un farmaco anti-TNF. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere placebo + MTX, SIMPONI 50 mg + MTX, SIMPONI 100 mg + MTX o SIMPONI 100 mg + placebo. Alla settimana 52, i pazienti entravano in uno studio in aperto con estensione a lungo termine nel quale i pazienti che ricevevano placebo + MTX e presentavano almeno 1 articolazione dolente o tumefatta venivano spostati al trattamento con SIMPONI 50 mg + MTX. Nel GO-FORWARD gli endpoint (co)primari erano la percentuale di pazienti che ottenevano una risposta ACR 20 alla settimana 14 e il miglioramento dell'*Health Assessment Questionnaire* (HAQ) alla settimana 24 rispetto al basale. Nel GO-AFTER l'endpoint primario era la percentuale di pazienti che avevano ottenuto una risposta ACR 20 alla settimana 14. Nel GO-BEFORE, gli endpoint co-primari erano la percentuale di pazienti che avevano ottenuto una risposta ACR 50 alla settimana 24 e un cambiamento dal basale alla settimana 52 dello *score Sharp*-modificato da *van der Heijde* (vdH-S). Oltre agli endpoint primari, sono state svolte valutazioni supplementari dell'impatto del trattamento con SIMPONI su segni e sintomi dell'artrite, risposta radiografica, funzionalità fisica e qualità di vita correlata allo stato di salute. In linea generale, non sono state osservate differenze clinicamente significative nelle valutazioni dell'efficacia fra i regimi posologici con SIMPONI 50 mg e 100 mg in associazione con MTX, fino alla settimana 104 nel GO-FORWARD e nel GO-BEFORE e fino alla settimana 24 nel GO-AFTER. In ognuno degli studi sulla AR secondo il disegno dello studio, i pazienti nell'estensione a lungo termine potevano essere sottoposti ad uno switch tra le dosi di SIMPONI 50 mg e 100 mg a discrezione del medico dello studio. **Segni e sintomi:** I risultati chiave relativi ai criteri ACR per la dose di SIMPONI

da 50 mg alle settimane 14, 24 e 52 per GO-FORWARD, GO-AFTER e GO-BEFORE sono mostrati nella Tabella 2 e sono descritti qui di seguito. Le risposte sono state osservate nella prima valutazione (settimana 4), dopo la somministrazione iniziale di SIMPONI. Nel studio GO-FORWARD, tra gli 89 soggetti randomizzati a SIMPONI 50 mg + MTX, 48 risultavano essere ancora in trattamento alla settimana 104. Tra questi, 40, 33 e 24 pazienti avevano rispettivamente una risposta ACR 20/50/70 alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con SIMPONI, sono state osservate percentuali di risposta ACR 20/50/70 simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256. Nello studio GO-AFTER, la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta ACR 20, è stata maggiore fra i pazienti in terapia con SIMPONI rispetto a quelli trattati con placebo, a prescindere dal motivo segnalato per l'interruzione di una o più terapie anti-TNF.

Tabella 2 - Risultati di efficacia chiave delle parti controllate degli studi GO-FORWARD, GO-AFTER e GO-BEFORE.

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

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

* p ≤ 0,001

NA: Non Applicabile

Nello studio GO-BEFORE l'analisi primaria nei pazienti con artrite reumatoide da moderata a severa (gruppi in combinazione con SIMPONI 50 e 100 mg + MTX verso MTX da solo per ACR 50) non è risultata statisticamente significativa alla settimana 24 (p=0,053). Alla settimana 52 in tutta la popolazione, la percentuale di pazienti nel gruppo SIMPONI 50 mg + MTX che ha ottenuto una risposta ACR era generalmente più alta ma non significativamente diversa quando confrontata con MTX da solo (vedere Tabella 2). Sono state condotte analisi aggiuntive nei sottogruppi rappresentativi della popolazione indicata di pazienti con AR grave, attiva e progressiva. Un effetto generalmente superiore è stato dimostrato con SIMPONI 50 mg + MTX verso MTX da solo nella popolazione indicata in confronto con la popolazione totale. Negli studi GO-FORWARD e GO-AFTER, sono state osservate risposte statisticamente e clinicamente significative nella scala DAS28 (*Disease Activity Scale*) in ogni fase pre-specificata, alla settimana 14 e alla settimana 24 (p ≤ 0,001). Tra i pazienti che rimanevano in trattamento con SIMPONI, randomizzati all'inizio dello studio, le risposte DAS28 venivano mantenute fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, le risposte DAS28 sono state simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256. Nello studio GO-BEFORE è stata valutata la risposta clinica maggiore, definita come mantenimento di una risposta ACR 70 su un periodo continuativo di 6 mesi. Alla settimana 52, il 15% dei pazienti del gruppo SIMPONI 50 mg + MTX raggiungeva una risposta clinica superiore rispetto al 7% dei pazienti del gruppo placebo + MTX (p=0,018). Tra i 159 soggetti randomizzati a SIMPONI 50 mg + MTX, 96 erano ancora in trattamento alla settimana 104. Tra questi 85, 66 e 53 pazienti hanno avuto rispettivamente una risposta ACR 20/50/70 alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con SIMPONI, sono state osservate percentuali di risposta ACR 20/50/70 simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256. *Risposta radiografica:* Nello studio GO-BEFORE le variazioni rispetto al basale nel punteggio *vdH-S*, un punteggio composito del danno strutturale che misura radiograficamente il numero e la dimensione delle erosioni articolari e il grado di riduzione dello spazio articolare nelle mani/polsi e piedi, è stato usato per valutare il grado di danno strutturale. I risultati chiave per SIMPONI alla dose di 50 mg alla settimana 52 sono presentati nella Tabella 3. Il numero dei pazienti con nessuna nuova erosione o modifica dal basale nel punteggio totale *vdH-S* ≤ 0 era significativamente più alto nel gruppo in trattamento con SIMPONI rispetto al gruppo di controllo (p= 0,003). Gli effetti radiografici osservati alla settimana 52 si sono mantenuti fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, gli effetti radiografici sono stati simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256.

Tabella 3 - Media (DS) delle modifiche radiografiche dal basale alla settimana 52 nel punteggio *vdH-S* totale in tutta la popolazione dello studio GO-BEFORE

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

a n corrisponde ai pazienti randomizzati

* p = 0,015

** p = 0,044

Funzionalità fisica e qualità di vita correlata allo stato di salute: La funzionalità fisica e l'invalidità sono state valutate come endpoint separato negli studi GO-FORWARD e GO-AFTER, usando l'indice d'invalidità dell'HAQ DI. In questi studi, alla settimana 24, SIMPONI ha mostrato un miglioramento dell'HAQ DI clinicamente e statisticamente significativo, rispetto al basale, se paragonato al gruppo di controllo. Tra i pazienti che rimanevano in trattamento con SIMPONI, randomizzati all'inizio dello studio, il miglioramento dell'HAQ DI è stato mantenuto fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, il miglioramento dell'HAQ DI è stato simile dalla settimana 104 fino alla settimana 256. Nello studio GO-FORWARD sono stati evidenziati miglioramenti clinicamente e statisticamente significativi nella qualità di vita correlata allo stato di salute, in base alla misurazione del punteggio della componente fisica di SF-36 nei pazienti trattati con SIMPONI versus placebo alla settimana 24. Tra i pazienti che rimanevano in trattamento con SIMPONI, randomizzati all'inizio dello studio, il miglioramento di SF-36 è stato mantenuto fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, il miglioramento della componente fisica di SF-36 è stato simile dalla settimana 104 fino alla settimana 256. Negli studi GO-FORWARD e GO-AFTER, sono stati osservati miglioramenti statisticamente significativi nell'affaticamento, secondo la scala FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*). Artrite psoriasica: L'efficacia e la sicurezza di SIMPONI sono state valutate in uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (GO-REVEAL), condotto in 405 pazienti adulti con AP in fase attiva (≥ 3 articolazioni tumefatte e ≥ 3 articolazioni dolenti), nonostante la terapia con antinfiammatori non steroidei (FANS) o DMARD. I pazienti di questo studio avevano una diagnosi di AP da almeno 6 mesi e almeno una

lieve psoriasi. Sono stati arruolati i pazienti con ciascun sottotipo di artrite psoriasica, compresa artrite poliarticolare senza noduli reumatoidi (43%), artrite periferica asimmetrica (30%), artrite delle articolazioni interfalangee distali (DIP) (15%), spondilite con artrite periferica (11%) e artrite mutilante (1%). Non è stato consentito alcun trattamento precedente con un farmaco anti-TNF. SIMPONI o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane. I pazienti sono stati assegnati per randomizzazione a placebo, SIMPONI 50 mg, o a SIMPONI 100 mg. I pazienti che ricevevano placebo venivano, dopo la settimana 24, assegnati a SIMPONI 50 mg. Alla settimana 52 i pazienti entravano in uno studio di estensione in aperto a lungo termine. Il 48% circa dei pazienti ha continuato la somministrazione di dosi stabili di metotrexato (≤ 25 mg/settimana). Gli endpoint co-primari sono stati la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta ACR 20 alla settimana 14 e la variazione rispetto al basale del punteggio totale *vdH-5* modificato per l'AP alla settimana 24. In generale, non sono state osservate differenze clinicamente significative nelle misure dell'efficacia fra i regimi di dosaggio con SIMPONI 50 mg e 100 mg fino alla settimana 104. Secondo il disegno dello studio, i pazienti nell'estensione a lungo termine potevano essere sottoposti ad uno switch tra le dosi di SIMPONI 50 mg e 100 mg a discrezione del medico dello studio. *Segni e sintomi:* I risultati chiave per la dose da 50 mg alle settimane 14 e 24 sono mostrati nella Tabella 4 e sono descritti qui di seguito.

Tabella 4 - Risultati di efficacia chiave dello studio GO-REVEAL

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

* p < 0,05 per tutti i confronti;

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

^b Psoriasis Area and Severity Index

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

Le risposte sono state osservate alla prima valutazione (settimana 4), dopo la somministrazione iniziale di SIMPONI. Sono state riscontrate risposte ACR 20 simili alla settimana 14 nei pazienti con artrite poliarticolare in assenza di noduli reumatoidi e sottotipi di AP, artrite periferica asimmetrica. Il numero di pazienti con altri sottotipi di AP era troppo esiguo per consentire una valutazione significativa. Le risposte osservate nei gruppi di trattamento con SIMPONI erano simili nei pazienti trattati o meno con MTX concomitante. Tra i 146 pazienti randomizzati a SIMPONI 50 mg, 70 risultavano essere ancora in trattamento alla settimana 104. Tra questi 70 pazienti, 64, 46 e 31 pazienti avevano rispettivamente una risposta ACR 20/50/70. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con SIMPONI, sono state osservate percentuali di risposta ACR 20/50/70 simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256. Sono state anche osservate risposte statisticamente significative nel DAS28 alle settimane 14 e 24 (p < 0,05). Alla settimana 24, nei pazienti trattati con SIMPONI, sono stati osservati miglioramenti nei parametri dell'attività periferica tipica dell'artrite psoriasica (ad esempio, numero di articolazioni tumefatte, numero di articolazioni dolenti, dattilite e entesite). Il trattamento con SIMPONI ha determinato un miglioramento significativo della funzionalità fisica, valutata dall'HAQ DI e a miglioramenti significativi della qualità di vita correlata allo stato di salute, in base ai punteggi riassuntivi delle componenti fisiche e mentali del SF-36. Tra i pazienti rimasti in trattamento con SIMPONI, al quale erano stati randomizzati all'inizio dello studio, le risposte DAS28 e HAQ DI venivano mantenute fino alla settimana 104. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, le risposte DAS28 e HAQ DI sono state simili dalla settimana 104 fino alla settimana 256. *Risposta radiografica:* Il danno strutturale di mani e piedi è stato radiologicamente valutato attraverso la variazione rispetto al basale del punteggio *vdH-5*, modificato per l'AP con l'aggiunta delle articolazioni interfalangee distali (DIP) della mano. Il trattamento con SIMPONI 50 mg riduce il tasso di progressione del danno articolare periferico in confronto al trattamento con placebo alla settimana 24 misurata come variazione rispetto al basale del punteggio totale *vdH-5* modificato (la media \pm punteggio DS era $0,27 \pm 1,3$ nel gruppo placebo confrontato con $-0,16 \pm 1,3$ nel gruppo di SIMPONI; p=0,011). Dei 146 pazienti che sono stati randomizzati a SIMPONI 50 mg, i dati dei raggi X alla settimana 52 erano disponibili per 126 pazienti, di questi il 77% non mostrava alcuna progressione rispetto al basale. Alla settimana 104, i dati dei raggi X erano disponibili per 114 pazienti e il 77% non mostrava alcuna progressione rispetto al basale. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, percentuali simili di pazienti non hanno mostrato alcuna progressione rispetto al basale dalla settimana 104 fino alla settimana 256. *Spondilite-assiale: Spondilite anchilosante:* L'efficacia e la sicurezza di SIMPONI sono state valutate in uno studio clinico multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo (GO-RAISE), condotto in 356 pazienti adulti con spondilite anchilosante in fase attiva (definita come indice Bath dell'attività patologica della spondilite anchilosante (BASDAI) ≥ 4 e una VAS per dolore lombare totale ≥ 4 su una scala da 0 a 10 cm). I pazienti arruolati in questo studio avevano la patologia in fase attiva, nonostante la terapia attuale o precedente con FANS o DMARD e non erano stati trattati in precedenza con alcun farmaco anti-TNF. SIMPONI o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane. I pazienti sono stati assegnati per randomizzazione a placebo, SIMPONI 50 mg, o SIMPONI 100 mg e hanno potuto continuare la terapia concomitante di DMARD (MTX, SSZ e/o HCQ). L'endpoint primario è stato la percentuale di pazienti con risposta ASAS 20 (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group) alla settimana 14. I dati di efficacia controllata con placebo sono stati raccolti e analizzati fino alla settimana 24. I risultati chiave per la dose da 50 mg sono mostrati nella Tabella 5 e sono descritti qui di seguito. In linea generale, non sono state osservate differenze clinicamente significative nelle misure dell'efficacia fra i regimi posologici con SIMPONI 50 mg e 100 mg fino alla settimana 24. Secondo il disegno dello studio, i pazienti nell'estensione a lungo termine potevano essere sottoposti ad uno switch tra le dosi di SIMPONI 50 mg e 100 mg a discrezione del medico dello studio.

Tabella 5 - Risultati di efficacia chiave dello studio GO-RAISE

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

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

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

Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, la proporzione di pazienti con risposta ASAS 20 e ASAS 40 è stata simile dalla settimana 24 fino alla settimana 256. Sono state osservate anche risposte statisticamente significative nel BASDAI 50, 70 e 90 (p $\leq 0,017$) alle settimane 14 e 24. Sono stati riscontrati miglioramenti delle misurazioni chiave dell'attività patologica alla prima valutazione

(settimana 4) dopo la somministrazione iniziale di SIMPONI che sono stati mantenuti fino alla settimana 24. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, sono state osservate percentuali simili di variazione rispetto al basale nel BASDAI dalla settimana 24 fino alla settimana 256. È stata osservata un'efficacia costante nei pazienti a prescindere dall'uso di DMARD (MTX, sulfasalazina e/o idrossi-cloroquina), presenza dell'antigene HLA-B27 o livelli basali di PCR in base alla valutazione delle risposte ASAS 20 alla settimana 14. Il trattamento con SIMPONI ha portato a miglioramenti significativi nella funzionalità fisica come valutato dai cambiamenti rispetto al basale in BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) alle settimane 14 e 24. Anche la qualità di vita correlata allo stato di salute, misurato dal punteggio della componente fisica SF-36, è stata migliorata significativamente alle settimane 14 e 24. Tra i pazienti che rimanevano nello studio e trattati con Simponi, i miglioramenti nella funzionalità fisica e nella qualità di vita correlata allo stato di salute sono stati simili dalla settimana 24 fino alla settimana 256. *Spondiloartrite assiale non radiografica*: La sicurezza e l'efficacia di SIMPONI sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (GO-AHEAD) condotto su 197 pazienti adulti con grave SpA assiale nr in fase attiva (definiti come quei pazienti che soddisfacevano i criteri della classificazione ASAS per la diagnosi di spondiloartrite assiale ma che non soddisfacevano i criteri di New York modificati per la diagnosi di SA). I pazienti arruolati in questo studio avevano una malattia in fase attiva (definita in base ad un BASDAI ≥ 4 e ad una Scala Analogica Visiva (VAS) per il dolore dorsale complessivo ≥ 4 , ciascuna su di una scala da 0 a 10 cm) nonostante una terapia con FANS in corso o precedente e non erano stati precedentemente trattati con un qualsiasi agente biologico compresa la terapia anti-TNF. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con placebo o con SIMPONI 50 mg somministrato per via sottocutanea ogni 4 settimane. Alla settimana 16, i pazienti entravano in un periodo di trattamento in aperto nel quale tutti ricevevano SIMPONI 50 mg somministrato per via sottocutanea ogni 4 settimane fino alla settimana 48. Le analisi sono state effettuate sia su tutta la popolazione trattata (AT, N = 197) che sulla popolazione con segni obiettivi di infiammazione (OSI, N = 158, come indicato da elevati livelli di PCR e/o dall'evidenza di sacroileite nella MRI effettuata al basale). I dati di efficacia controllati con placebo sono stati raccolti e analizzati fino alla settimana 16. L'endpoint primario era la proporzione di pazienti che otteneva una risposta ASAS 20 alla settimana 16. I risultati chiave sono mostrati nella Tabella 6 e sono descritti di seguito.

Tabella 6 Risultati di efficacia chiave dello studio GO-AHEAD alla settimana 16 - Miglioramenti nei segni e nei sintomi

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

a n corrisponde ai pazienti randomizzati e trattati

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

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

d SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

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

* p < 0,05 per confronti Simponi vs placebo

Miglioramenti statisticamente significativi nei segni e nei sintomi di grave SpA assiale nr in fase attiva sono stati dimostrati nei pazienti trattati con Simponi 50 mg rispetto al placebo alla settimana 16 (Tabella 6). Miglioramenti sono stati osservati alla prima valutazione (settimana 4) dopo la somministrazione iniziale di Simponi. Il punteggio SPARCC misurato con MRI ha mostrato riduzioni statisticamente significative dell'infiammazione nell'articolazione SI alla settimana 16 nei pazienti trattati con SIMPONI 50 mg rispetto al placebo (Tabella 6). Il dolore valutato tramite il dolore dorsale complessivo e il dolore dorsale notturno su scala VAS e l'attività della malattia misurata tramite ASDAS-C hanno mostrato anche un miglioramento statisticamente significativo dal basale alla settimana 16 nei pazienti trattati con SIMPONI 50 mg rispetto al placebo (p < 0,0001). Miglioramenti statisticamente significativi nella mobilità spinale valutata con il BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) e nella funzionalità fisica valutata con il BASFI sono stati dimostrati nei pazienti trattati con SIMPONI 50 mg rispetto ai pazienti trattati con placebo (p < 0,0001). I pazienti trattati con Simponi hanno riportato in modo significativo più miglioramenti nella qualità di vita correlata allo stato di salute valutati tramite ASQoL, EQ-5D e componenti fisiche e mentali del SF-36 e hanno riportato in modo significativo più miglioramenti nella produttività valutati tramite maggiori riduzioni della compromissione complessiva della capacità di lavorare e della compromissione dello svolgimento delle attività quotidiane valutate tramite il questionario WPAl rispetto ai pazienti che ricevevano placebo. Per tutti gli endpoint sopra descritti, risultati statisticamente significativi sono stati dimostrati anche nella popolazione OSI. Miglioramenti simili nei segni e sintomi, nella mobilità spinale e nella funzionalità fisica sono stati osservati alla settimana 16 fino alla settimana 24 tra i pazienti rimasti nello studio e trattati con SIMPONI 50 mg. *Colite ulcerosa*: L'efficacia di Simponi è stata valutata in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo condotti in pazienti adulti. Lo studio di induzione (PURSUIT-Induction) ha valutato pazienti con colite ulcerosa in fase attiva di grado da moderato a grave (punteggio Mayo da 6 a 12; subpunteggio endoscopico ≥ 2) che avevano una risposta inadeguata o che non avevano tollerato le terapie convenzionali o che erano corticosteroidi dipendenti. Nella porzione dello studio di conferma della dose, 761 pazienti sono stati randomizzati a ricevere 400 mg di SIMPONI SC alla settimana 0 e 200 mg alla settimana 2, 200 mg di SIMPONI SC alla settimana 0 e 100 mg alla settimana 2 o placebo SC alle settimane 0 e 2. Era consentita la somministrazione concomitante di dosi stabili di aminosalicilati per via orale, corticosteroidi e/o agenti immunomodulatori. In questo studio è stata valutata l'efficacia di SIMPONI fino alla settimana 6. I risultati dello studio di mantenimento (PURSUIT-Maintenance) si basavano sulla valutazione di 456 pazienti che avevano raggiunto una risposta clinica nella precedente induzione con SIMPONI. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere SIMPONI 50 mg, SIMPONI 100 mg o placebo somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane. Era consentita la somministrazione concomitante di dosi stabili di aminosalicilati per via orale e/o agenti immunomodulatori. I corticosteroidi dovevano essere gradatamente ridotti all'inizio dello studio di mantenimento. In questo studio è stata valutata l'efficacia di SIMPONI fino alla settimana 54.

Tabella 7 - Risultati di efficacia chiave degli studi PURSUIT - Induction e PURSUIT - Maintenance

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

N = numero di pazienti

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

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

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

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

- d Solo induzione con Simponi.
- e I pazienti sono stati valutati per l'attività della CU con il punteggio parziale Mayo ogni 4 settimane (la perdita di risposta era confermata con l'endoscopia). Pertanto, un paziente che manteneva la risposta era in uno stato di risposta clinica continua ad ogni valutazione clinica fino alla settimana 54.
- f Un paziente doveva essere in remissione alle settimane 30 e 54 (senza mostrare una perdita di risposta in qualsiasi punto temporale fino alla settimana 54) per ottenere una remissione sostenuta.
- g In pazienti di peso inferiore a 80 kg, una percentuale maggiore di pazienti che ricevevano una terapia di mantenimento da 50 mg mostrava una remissione clinica sostenuta rispetto a quelli che ricevevano placebo.

Più pazienti trattati con SIMPONI mostravano una guarigione sostenuta della mucosa (pazienti con guarigione della mucosa alle settimane 30 e 54) nel gruppo 50 mg (42%, p nominale $< 0,05$) e nel gruppo 100 mg (42%, $p < 0,005$) rispetto ai pazienti del gruppo placebo (27%). Tra il 54% dei pazienti (247/456) che avevano ricevuto una terapia concomitante con corticosteroidi all'inizio del PURSUIT-Maintenance, la proporzione dei pazienti che avevano mantenuto una risposta clinica fino alla settimana 54 e non avevano ricevuto terapia concomitante con corticosteroidi alla settimana 54 è stata maggiore nel gruppo 50 mg (38%, 30/78) e nel gruppo 100 mg (30%, 25/82) rispetto al gruppo placebo (21%, 18/87). La proporzione di pazienti che avevano eliminato corticosteroidi entro la settimana 54 è stata maggiore nel gruppo 50 mg (41%, 32/78) e nel gruppo 100 mg (33%, 27/82) rispetto al gruppo placebo (22%, 19/87). Alla settimana 6, SIMPONI ha migliorato in modo significativo la qualità di vita come misurato dalla variazione rispetto al basale in una misura specifica della malattia, IBDQ (questionario sulla malattia infiammatoria dell'intestino). Tra i pazienti che avevano ricevuto una terapia di mantenimento con Simponi, il miglioramento della qualità di vita come misurato dall'IBDQ è stato mantenuto fino alla settimana 54. **Immunogenicità:** Negli studi di Fase III su AR, AP e SA fino alla settimana 52, sono stati individuati anticorpi contro golimumab, nel 5% (105/2115) dei pazienti trattati con golimumab e dove testati, quasi tutti erano anticorpi neutralizzanti *in vitro*. Percentuali analoghe sono state evidenziate nelle indicazioni reumatologiche. La cosomministrazione di MTX ha determinato una percentuale di pazienti con anticorpi contro golimumab inferiore a quella dei pazienti che hanno ricevuto golimumab senza MTX (rispettivamente, il 3% circa [41/1262] versus 8% [64/853]). Nella SpA assiale nr, anticorpi contro golimumab sono stati riscontrati nel 4% (4/93) dei pazienti trattati con golimumab fino alla settimana 16. Negli studi di Fase II e III sulla CU fino alla settimana 54, sono stati individuati anticorpi contro golimumab nel 3% (26/946) dei pazienti trattati con golimumab. Sessantotto per cento (21/31) dei pazienti anticorpo-positivi avevano anticorpi neutralizzanti *in vitro*. Il trattamento concomitante con immunomodulatori (azatioprina, 6-mercaptopurina e MTX) ha determinato una percentuale di pazienti con anticorpi contro golimumab inferiore rispetto a quella dei pazienti che avevano ricevuto golimumab senza immunomodulatori (rispettivamente, 1% (4/308) versus 3% (22/638)). La presenza di anticorpi contro golimumab può aumentare il rischio di reazioni nel sito di iniezione (vedere paragrafo 4.4). Il numero esiguo di pazienti positivi agli anticorpi contro golimumab limita la capacità di trarre conclusioni definitive relativamente alla relazione fra anticorpi anti-golimumab e misure di efficacia o sicurezza clinica. Poiché le analisi di immunogenicità sono specifiche per prodotto e saggio, il confronto delle percentuali di anticorpi con quelle di altri prodotti, non è appropriato. **Popolazione pediatrica:** L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonerazione dall'obbligo di condurre studi con SIMPONI in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per spondilite anchilosante e artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con SIMPONI in uno o più sottogruppi di popolazione pediatrica per artrite idiopatica giovanile, artrite psoriasica e colite ulcerosa (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). **5.2 Proprietà farmacocinetiche:** **Assorbimento:** Dopo un'unica somministrazione di golimumab per via sottocutanea a soggetti sani o a pazienti con AR, il tempo medio per raggiungere le concentrazioni sieriche massime (T_{max}) variava fra 2 e 6 giorni. Un'iniezione sottocutanea di golimumab da 50 mg in soggetti sani ha prodotto una concentrazione sierica massima (C_{max}) media \pm deviazione standard di $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$. Dopo un'unica iniezione sottocutanea da 100 mg, l'assorbimento di golimumab era simile nel braccio, nell'addome e nella coscia, con una biodisponibilità media assoluta del 51%. Poiché golimumab ha evidenziato parametri farmacocinetici quasi proporzionali alla dose dopo una somministrazione per via sottocutanea, si prevede che la biodisponibilità assoluta di una dose di golimumab da 50 mg o da 200 mg sia analoga. **Distribuzione:** Dopo un'unica somministrazione EV, il volume medio di distribuzione era di $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$. **Eliminazione:** La clearance sistemica di golimumab è stata stimata essere di $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/die/kg}$. Il valore dell'emivita terminale è stato stimato essere di circa 12 ± 3 giorni nei soggetti sani e presentava valori analoghi nei pazienti con AR, AP, SA o CU. Quando è stata somministrata per via sottocutanea una dose di golimumab da 50 mg in pazienti con AR, AP o SA ogni 4 settimane, le concentrazioni sieriche hanno raggiunto lo steady state entro la settimana 12. Con l'uso concomitante di MTX, il trattamento con golimumab da 50 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane ha prodotto una concentrazione sierica minima media (\pm deviazione standard) allo steady state di circa $0,6 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ nei pazienti con AR in fase attiva, nonostante la terapia con MTX, di circa $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ nei pazienti con AP attiva, e di circa $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ nei pazienti con SA. Concentrazioni sieriche medie di picco di golimumab allo steady state in pazienti con SpA assiale nr sono state simili a quelle osservate in pazienti con SA dopo somministrazione sottocutanea di 50 mg di golimumab ogni 4 settimane. I pazienti con AR, AP o SA, che non hanno ricevuto MTX in cosomministrazione, avevano concentrazioni minime di golimumab allo steady state più basse di circa il 30% rispetto a quelle dei pazienti che hanno ricevuto golimumab con MTX. In un limitato numero di pazienti con AR trattati con golimumab per via sottocutanea per un periodo superiore a 6 mesi, la cosomministrazione di MTX ha ridotto la clearance apparente di golimumab di circa il 36%. Tuttavia, le analisi farmacocinetiche della popolazione indicano che l'uso concomitante di FANS, corticosteroidi per via orale o sulfasalazina non ha influenzato la clearance apparente di golimumab. A seguito di dosi di induzione da 200 mg e 100 mg di golimumab rispettivamente alla settimana 0 e 2, e successivamente dosi di mantenimento da 50 mg o 100 mg di golimumab per via sottocutanea ogni 4 settimane in pazienti con CU, le concentrazioni sieriche di golimumab hanno raggiunto lo steady state approssimativamente 14 settimane dopo l'inizio della terapia. Il trattamento con 50 mg o 100 mg di golimumab per via sottocutanea ogni 4 settimane durante il mantenimento ha dato luogo ad una concentrazione sierica media di picco allo steady state di circa $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ e $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$, rispettivamente. In pazienti con CU trattati con 50 mg o 100 mg di golimumab per via sottocutanea ogni 4 settimane, l'uso concomitante di immunomodulatori non ha avuto un effetto sostanziale sui livelli di picco di golimumab allo steady state. I pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-golimumab hanno avuto in linea di massima bassi livelli di concentrazione di golimumab allo steady state (vedere paragrafo 5.1). **Linearità:** Golimumab, in pazienti con AR, ha mostrato parametri farmacocinetici approssimativamente proporzionali alla dose al di sopra del range di dosaggio di 0,1 – 10,0 mg/kg dopo un'unica dose endovenosa. A seguito di una dose singola SC in soggetti sani, parametri farmacocinetici approssimativamente proporzionali alla dose sono stati osservati anche al di sopra di un range di dose compreso tra 50 mg e 400 mg. **Effetto del peso sulla farmacocinetica:** Vi è una tendenza verso una clearance apparente di golimumab più elevata con l'aumento del peso (vedere paragrafo 4.2). **5.3 Dati preclinici di sicurezza:** I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, tossicità riproduttiva e dello sviluppo. Non sono stati condotti studi di mutagenesi, fertilità animale, né studi di cancerogenesi a lungo termine con golimumab. In uno studio sulla fertilità e sulla funzionalità riproduttiva generale del topo, utilizzando un anticorpo analogo che imibisce selettivamente l'attività funzionale del TNF α murino, il numero di femmine di topo gravide si era ridotto. Non è noto se questi risultati fossero dovuti agli effetti sui maschi e/o sulle femmine. In uno studio sulla tossicità in fase evolutiva, condotto nei topi dopo la somministrazione dello stesso anticorpo analogo e nelle scimmie cynomolgus impiegando golimumab, non c'è stata alcuna indicazione di tossicità materna, embriotossicità o teratogenicità. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti:** Sorbitolo (E420). L-istidina. L-istidina monoclorigidrato monoidrato. Polisorbato 80. Acqua per preparazione iniettabile. **6.2 Incompatibilità:** In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti. **6.3 Periodo di validità:** 18 mesi. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione:** Conservare in frigorifero ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Non congelare. Tenere la penna pre-riempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce. **6.5 Natura e contenuto del contenitore:** 1 ml di soluzione in una siringa pre-riempita (vetro di tipo 1) con un ago fisso (acciaio inossidabile) e un cappuccio per l'ago (gomma contenente lattice), in una penna pre-riempita. SIMPONI è disponibile in confezioni contenenti 1 penna pre-riempita e multiconfezioni contenenti 3 (3 confezioni da 1) penne pre-riempite. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione:** SIMPONI è fornito in una penna pre-riempita monouso chiamata SmartJect. Ciascuna confezione di SIMPONI è provvista di istruzioni per l'uso che descrivono completamente l'utilizzo della penna. Una volta tolta la penna pre-riempita dal frigorifero, occorre lasciare che raggiunga la temperatura ambiente attendendo per 30 minuti, prima di iniettare SIMPONI. La penna non deve essere agitata. La soluzione è da limpida a lievemente opalescente, da incolore a giallo chiaro e può contenere qualche piccola particella di proteine traslucida o bianca. Questo aspetto non è insolito per soluzioni contenenti proteine. SIMPONI non deve essere usato se la soluzione ha cambiato colore, è torbida o contiene particelle estranee visibili. Le istruzioni complete per la preparazione e la somministrazione di SIMPONI in una penna pre-riempita, vengono fornite nel foglio illustrativo. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:** Janssen Biologics B.V. Einsteinweg 101. 2333 CB Leiden. Paesi Bassi. **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:** EU/1/09/546/005 1 penna pre-riempita. EU/1/09/546/006 3 penne pre-riempite. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:** Data della prima autorizzazione: 1 ottobre 2009. Data del rinnovo più recente: 19 giugno 2014. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:** 22 giugno 2015.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.