

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gotenfia 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка 0,5 ml предварително напълнена спринцовка съдържа 50 mg голимумаб* (golimumab).

* Човешко моноклонално антитяло от клас IgG1к, получено в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (Chinese Hamster Ovary - CHO) чрез рекомбинантна ДНК-технология.

Помощно вещество с известно действие

Всеки ml съдържа 0,2 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция)

Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит (RA)

Gotenfia, в комбинация с метотрексат (MTX), е показан за:

- лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни, когато отговорът на лечението с модифициращи болестта антиревматоидни средства (DMARD), включително и с MTX, не е достатъчен.
- лечение на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които преди това не са лекувани с MTX.

Има данни, че голимумаб в комбинация с MTX намалява скоростта на прогресия на ставното увреждане, оценено рентгенографски, и подобрява физическата функция.

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (pJIA)

Gotenfia в комбинация с MTX е показан за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца на възраст 2 години и по-големи, които са имали недостатъчен отговор към предходна терапия с MTX.

Псориатичен артрит (PsA)

Gotenfia, самостоятелно или в комбинация с MTX, е показан за лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът на предшествашо лечение с DMARD, не е достатъчен. Има данни, че голимумаб намалява скоростта на прогресия на

периферното ставно увреждане, оценено рентгенографски, при пациенти с полиартикуларни симетрични подтипове на заболяването (вж. точка 5.1) и подобрява физическата функция.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозираш спондилит (AS)

Gotenfia е показан за лечение на тежък активен анкилозираш спондилит при възрастни, които са имали недостатъчен отговор на конвенционалното лечение.

Нерентгенографски аксиален спондилоартрит (Non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-Axial SpA)

Gotenfia е показан за лечение при възрастни пациенти с тежък, активен нерентгенографски аксиален спондилоартрит с обективни признаци на възпаление, проявен чрез повишен С-реактивен протеин (CRP) и/или е доказан чрез ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), които са имали недостатъчен отговор или са имали непоносимост към нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Улцерозен колит (UC)

Gotenfia е показан за лечение на умерен до тежък активен улцерозен колит при възрастни пациенти с неадекватен отговор към стандартна терапия, включваща кортикостероиди и 6-меркаптопурин (6-MP) или азатиоприн (AZA), или които имат непоносимост или медицински противопоказания за тези терапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, псориазичен артрит, анкилозираш спондилит, нерентгенографски аксиален спондилоартрит или улцерозен колит. На пациентите, лекувани с Gotenfia, трябва да бъде предоставена Карта на пациента.

Дозировка

Ревматоиден артрит

Gotenfia 50 mg, приложен веднъж месечно, на една и съща дата.
Gotenfia трябва да се прилага съпътстващо с MTX.

Псориазичен артрит, анкилозираш спондилит или нерентгенографски аксиален спондилоартрит

Gotenfia 50 mg, приложен веднъж месечно, на една и съща дата.

За всички изброени по-горе показания наличните данни показват, че клиничен отговор обикновено се постига след 12 до 14-седмично лечение (след 3-4 дози). При пациенти без данни за терапевтичен ефект през този период продължаването на лечението трябва да се преоцени.

Пациенти с телесно тегло над 100 kg

За всички изброени по-горе показания при пациенти с RA, PsA, AS или nr-Axial SpA с телесно тегло над 100 kg, при които след 3 до 4 дози не се постигне задоволителен клиничен отговор, може да се обсъди повишаване на дозата на голимуаб до 100 mg веднъж месечно, като се вземе предвид повишеният риск от определени сериозни нежелани реакции при дозата от 100 mg в сравнение с дозата от 50 mg (вж. точка 4.8). При пациенти без данни за терапевтичен ефект след 3 до 4 допълнителни дози от 100 mg продължаването на лечението трябва да се преоцени.

Улцерозен колит

Пациенти с телесно тегло под 80 kg

Gotenfia се прилага като начална доза от 200 mg, последвана от 100 mg през втората седмица. При пациенти със задоволителен отговор трябва да се прилагат 50 mg на седмица 6 и след това на всеки 4 седмици. Пациентите с незадоволителен отговор може да се повлияят положително

от продължаване на лечението със 100 mg на седмица 6 и след това на всеки 4 седмици (вж. точка 5.1).

Пациенти с телесно тегло 80 kg и повече

Gotenfia се прилага като начална доза от 200 mg, последвана от 100 mg през втората седмица, а след това 100 mg на всеки 4 седмици (вж. точка 5.1).

По време на поддържащото лечение дозата на кортикостероидите може да се намали постепенно съгласно ръководствата в клиничната практика.

Според наличните данни, клиничен отговор се постига 12-14 седмици след започване на лечението (след 4 дози). При пациенти, при които през този период няма данни за терапевтична полза, трябва да се обмисли продължаване на лечението.

Пропуснатата доза

Ако пациентът забрави да си инжектира Gotenfia на планираната дата, той трябва да си инжектира пропуснатата доза веднага щом си спомни за това. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не си инжектират двойна доза, за да компенсират пропуснатата.

Следващата доза трябва да бъде приложена според дадените по-долу препоръки:

- Ако от определения момент за инжектиране на дозата са минали по-малко от 2 седмици, пациентът трябва да си инжектира пропуснатата доза и да продължи по първоначалната схема на приложение.
- Ако от определения момент за инжектиране на дозата са минали повече от 2 седмици, пациентът трябва да си инжектира пропуснатата доза и да премине към нова схема на приложение, започваща от момента на инжектиране на пропуснатата доза.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не се налага корекция на дозата при хора в старческа възраст.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Голимумаб не е изпитван при тези популации пациенти. Не могат да се дадат препоръки за дозировката.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на голимумаб при пациенти под 18-годишна възраст за показания, различни от рЛА, не са установени.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

За деца с телесно тегло най-малко 40 kg, Gotenfia 50 mg се прилага веднъж месечно, на една и съща дата всеки месец.

Няма подходяща лекарствена форма на Gotenfia, която да позволява доза 45 mg/0,45 ml за приложение при деца с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит с тегло под 40 kg.

Поради това не е възможно Gotenfia да се прилага на пациенти, които се нуждаят от доза 45mg/0,45 ml. Ако е необходима доза от 45 mg/0,45 ml, вместо това трябва да се използва друг продукт, съдържащ голимумаб.

От наличните данни се предполага, че клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 12 до 14 седмици лечение (след 3- 4 дози). При деца, при които няма данни за терапевтична полза в рамките на този период от време, продължаването на лечението трябва да се преразгледа.

Начин на приложение

Gotenfia е за подкожно приложение. След съответно обучение в техниката на подкожно инжектиране, пациентите могат да се самоинжектират, ако техният лекар прецени за подходящо, с последващо медицинско наблюдение, ако е необходимо. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да инжектират назначеното количество Gotenfia съгласно подробните

указания за употреба, дадени в листовката за пациента. Ако се налага да се приложат няколко инжекции, те трябва да се правят на различни места по тялото.

За указания за употреба вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активна туберкулоза (ТВ) или друга тежка инфекция като сепсис, както и опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

Умерено тежка или тежка сърдечна недостатъчност (клас III/IV по NYHA) (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на прилагания продукт трябва да бъдат ясно записани.

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за развитие на инфекции, включително и туберкулоза – преди, по време на и след края на лечението с голимумаб. Предвид това, че елиминирането на голимумаб може да продължи до 5 месеца, проследяването трябва да продължи и през този период. При пациенти, развили тежка инфекция или сепсис, лечението с голимумаб не трябва да продължава (вж. точка 4.3).

Голимумаб не трябва да се прилага при пациенти с клинично значима активна инфекция. Когато се обсъжда приложението на голимумаб при пациенти с хронична инфекция или анамнеза за рецидивиращи инфекции, трябва да се подхожда с повишено внимание. Пациентите трябва да бъдат посъветвани за потенциалните рискови фактори за инфектиране и да ги избягват.

Пациентите, приемащи TNF блокери, са по-податливи към развитие на тежки инфекции. При пациенти, лекувани с голимумаб, се съобщава за бактериални (включително сепсис и пневмония), микобактериални (включително ТВ), инвазивни гъбични и опортюнистични инфекции, включително и с летален изход. Някои от тежките инфекции са докладвани при пациенти на съпътстващо имunosупресивно лечение, което, в допълнение към сегашното им заболяване, ги предразполага към развитие на инфекции. Пациентите, развили нова инфекция по време на лечение с голимумаб, трябва да бъдат внимателно проследявани и да бъдат подложени на цялостна диагностична оценка. При пациентите, развили нова сериозна инфекция или сепсис, приложението на голимумаб трябва да бъде прекратено и да се проведе подходящо противомикробно или противогъбично лечение, докато инфекцията не бъде овладяна.

При пациенти, живели или пътували в райони, където инвазивните гъбични инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза са ендемични, ползите и рисковете от лечението с голимумаб трябва внимателно да се обсъдят, преди да се назначи лечение с голимумаб. Ако при рискови пациенти, лекувани с голимумаб, се развие сериозно системно заболяване, трябва да се подозира инвазивна гъбична инфекция. Ако е възможно, диагнозата и приложението на емпирична противогъбична терапия при тези пациенти трябва да се направи след консултация с лекар с опит в лечението на пациенти с инвазивни гъбични инфекции.

Туберкулоза

Има съобщения за развитие на туберкулоза при пациенти, получаващи голимумаб. Трябва да се отбележи, че в повечето от тези съобщения става въпрос за извънбелодробна туберкулоза, изявяваща се както като локализирано, така и като дисеминирано заболяване.

Преди започване на лечението с голимумаб, всички пациенти трябва да бъдат оценени както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулоза. Оценката трябва да включва обстойна медицинска анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможен предшестваш контакт с туберкулоза и минало и/или настоящо имуносупресивно лечение. Трябва да се извършат съответните тестове за скрининг, т.е. кожен туберкулинов тест или кръвни изследвания и рентгенография на гръден кош, на всички пациенти (може да са в сила местни препоръки). Препоръчва се резултатите от тези изследвания да се запишат в Картата на пациента. Напомня се на предписващите лекари за риск от фалшиво отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако бъде диагностицирана активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с голимумаб (вж. точка 4.3).

При съмнение за латентна туберкулоза, трябва да се направи консултация с лекар с опит в лечението на туберкулоза. При всички описани по-долу случаи трябва внимателно да се прецени съотношението полза/риск на лечението с голимумаб.

Ако бъде диагностицирана неактивна („латентна“) туберкулоза, преди започване на лечението с голимумаб трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства в съответствие с местните препоръки.

При пациенти, които имат няколко рискови фактора за туберкулоза или значими рискови фактори и отрицателно изследване за латентна туберкулоза, трябва да се обсъди провеждане на лечение с противотуберкулозни средства преди започване на лечението с голимумаб. Назначаването на туберкулостатично лечение, преди да се започне приложение на голимумаб, трябва да се обсъди и при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не е сигурно, че е проведено адекватно лечение с противотуберкулозни средства.

При пациенти, лекувани с голимумаб, са възникнали случаи на активна туберкулоза по време на и след лечение за латентна туберкулоза. Пациентите, приемащи голимумаб, трябва стриктно да се проследяват за признаци и симптоми на активна туберкулоза, включително пациентите, които са имали отрицателно изследване за латентна туберкулоза, пациенти, които са на лечение за латентна туберкулоза и пациенти, които са били лекувани за туберкулозна инфекция.

Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако по време на или след лечение с голимумаб се появят признаци/симптоми, които предполагат наличие на туберкулоза (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет).

Реактивация на вируса на хепатит В

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, включително голимумаб, които са хронични носители на вируса на хепатит В (т.е. са HBsAg-положителни), е наблюдавано реактивиране на вируса. Някои от случаите са били с летален изход.

Пациентите трябва да бъдат изследвани за HBV инфекция преди започване на лечение с голимумаб. При пациенти, които са позитивни за HBV инфекция, се препоръчва консултация с лекар, който има опит в лечението на хепатит В.

По време на лечението и няколко месеца след края му носителите на HBV, при които се налага лечение с голимумаб, трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция. Няма достатъчно данни за съпътстващо лечение на носителите на HBV с TNF-антагонист и противовирусен препарат с цел предотвратяване на реактивацията на HBV.

При пациенти, при които вирусът на хепатит В се реактивира, лечението с голимумаб трябва да се спре и да се започне ефикасно противовирусно лечение с подходящо поддържащо лечение.

Злокачествени и лимфопрролиферативни заболявания

Не е известна потенциалната роля на лечението с TNF блокер за развитието на злокачествени заболявания. Въз основа на наличните данни към настоящия момент не се изключва евентуален риск за развитие на лимфоми, левкемия или други злокачествени заболявания при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. Трябва да се подхожда с повишено внимание при започване на лечение с TNF блокер при пациенти с анамнеза за злокачествено заболяване или при продължаване на лечение с TNF блокер при пациенти, развили злокачествено заболяване.

Злокачествени заболявания при педиатрични пациенти

В постмаркетингови условия има съобщения за злокачествени заболявания, някои с летален изход, при деца, юноши и млади хора (до 22-годишна възраст), лекувани с TNF-блокери (начало на лечението \leq 18-годишна възраст). Приблизително половината от тези случаи са лимфоми. Другите случаи обхващат различни злокачествени заболявания, включително редки заболявания, обикновено свързвани с имunosупресия. При деца и юноши, лекувани с TNF-блокери, не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания.

Лимфом и левкемия

В контролираните етапи на клиничните изпитвания на всички TNF блокери, включително голимумаб, при пациентите на лечение с TNF-антагонист са наблюдавани повече случаи на развитие на лимфом в сравнение с пациентите от контролните групи. В клиничните изпитвания на голимумаб фаза IIb и III при пациенти с RA, PsA и AS честотата на развитие на лимфом при пациентите, лекувани с голимумаб, е по-висока от средната за общата популация. Съобщени са случаи на левкемия при пациенти, лекувани с голимумаб. При пациенти с ревматоиден артрит с голяма давност и висока активност на възпалителното заболяване съществува повишен риск от поява на лимфом и левкемия, което усложнява оценката на риска.

При пациенти, лекувани с други TNF-блокери са съобщавани редки случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (HSTCL) в постмаркетинговия период (вж. точка 4.8). Този рядък тип Т-клетъчен лимфом е с много агресивен ход на заболяването и обикновено завършва летално. Повечето от случаите са възникнали при юноши и мъже в млада възраст, като почти всички са били на съпътстващо лечение с азатиоприн (AZA) или 6-меркаптопурин (6-MP) за възпалително заболяване на червата. Потенциалният риск при комбиниране на AZA или 6-MP с голимумаб трябва внимателно да се обмисли. Рискът за развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с TNF-блокери, не може да се изключи.

Злокачествени заболявания, различни от лимфом

В контролираните етапи на клиничните изпитвания на голимумаб фаза IIb и III при пациенти с RA, PsA, AS и UC честотата на злокачествените заболявания, различни от лимфом (с изключение на немеланомен кожен рак), е сходна между пациентите на лечение с голимумаб и тези от контролните групи.

Дисплазия/карцином на дебелото черво

Не е известно дали лечението с голимумаб повлиява риска за развитие на дисплазия или карцином на дебелото черво. На всички пациенти с улцерозен колит, които са с повишен риск за дисплазия или карцином на дебелото черво (напр. пациенти с дългогодишен улцерозен колит или първичен склерозиращ холангит) или които имат анамнеза за дисплазия или карцином на дебелото черво, трябва редовно да се прави скрининг за дисплазия преди терапията и в хода на заболяването. Този преглед трябва да включва колоноскопия и биопсия съгласно националните ръководства. При пациенти с новодиагностицирана дисплазия, лекувани с голимумаб, рисковете и ползите за отделните пациенти трябва внимателно да се преценят и да се обмисли дали да се продължи терапията.

В експлораторно клинично изпитване за оценка на приложението на голимумаб при пациенти с тежка персистираща астма са докладвани повече съобщения за злокачествени новообразувания

при пациентите, лекувани с голимумаб, в сравнение с пациентите от контролните групи (вж. точка 4.8). Значимостта на тези резултати не е известна.

В експлораторно клинично изпитване за оценка на друг TNF-антагонист – инфликсимаб, при пациенти с умерено тежка до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), са докладвани повече съобщения за злокачествени заболявания, предимно на белия дроб или главата и шията, при пациентите, лекувани с инфликсимаб, в сравнение с пациентите от контролните групи. Всички пациенти са били тежки пушачи. Следователно трябва да се подхожда с повишено внимание при приложение на който и да е TNF-антагонист при пациенти с ХОББ, както и при пациенти с повишен риск от развитие на злокачествено заболяване поради тютюнопушене.

Рак на кожата

При пациенти, лекувани с TNF-блокиращи средства, включително голимумаб, се съобщава за меланом и Merkel-клетъчен карцином (вж. точка 4.8). Препоръчват се периодични дерматологични прегледи, особено при пациенти с рискови фактори за рак на кожата.

Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН)

Съобщени са случаи на влошаване на застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) и поява на ЗСН при TNF блокери, включително и голимумаб. Някои от случаите са с летален изход. В клинично изпитване на друг TNF-антагонист са наблюдавани влошаване на съществуваща застойна сърдечна недостатъчност и повишена смъртност в резултат на ЗСН. Голимумаб не е проучван при пациенти със ЗСН. Голимумаб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с лека сърдечна недостатъчност (клас I/II по NYHA). Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани и при поява или прогресиране на симптомите на сърдечна недостатъчност приложението на голимумаб трябва да бъде прекратено (вж. точка 4.3).

Неврологични събития

Приложението на TNF-антагонист, включително и голимумаб, е свързано със случаи на поява или екзацербация на симптомите и/или рентгенологичните данни за демиелинизиращи процеси на централната нервна система, включително множествена склероза и периферни демиелинизиращи нарушения. При пациенти с предшестващо или новопоявило се демиелинизиращо нарушение трябва внимателно да се прецени съотношението риск/полза от лечението с TNF-антагонист, преди да се започне лечение с голимумаб. Трябва да се обсъди прекратяване на лечението с голимумаб, ако възникнат тези нарушения (вж. точка 4.8).

Операции

Опитът по отношение на безопасността на голимумаб скоро след хирургични интервенции, включително и артропластика, е ограничен. Ако се планира хирургична интервенция, трябва да се вземе предвид дългият полуживот на лекарствения продукт. Пациент, при когото се налага хирургична интервенция по време на лечението с голимумаб, трябва да бъде внимателно проследяван за развитие на инфекции, като при нужда трябва да се вземат съответните мерки.

Имуносупресия

Тъй като TNF е медиатор на възпалението и повлиява клетъчния имуен отговор, съществува вероятност TNF-антагонистите, включително и голимумаб, да засягат защитата срещу инфекции и развитие на злокачествени новообразувания.

Автоимунни процеси

Относителният дефицит на TNF α , причинен от лечението с TNF-антагонист, може да доведе до отключването на автоимунни процеси. Ако след приложение на голимумаб се развият симптоми, характерни за лупус-подобен синдром, и антителата срещу двойноверижната ДНК се позитивират, лечението с голимумаб трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

Има съобщения за случаи на панцитопения, левкопения, неутропения, агранулоцитоза, апластична анемия и тромбоцитопения при пациенти, получаващи TNF блокери, включително

голимумаб. Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако развият признаци и симптоми, които предполагат наличие на кръвна дискразия (напр. персистиращ фебрилитет, кръвонасядания, кръвене, бледност). При пациенти с установени хематологични аномалии трябва да се обсъди прекратяване на лечението с голимумаб.

Съпътстващо приложение на TNF-антагонисти и анакинра

При клинични проучвания са наблюдавани сериозни инфекции и неутропения при съпътстващото приложение на анакинра и друг TNF блокер, етанерцепт, без допълнителна клинична полза. Поради характера на нежеланите реакции, наблюдавани при тази комбинирана терапия, сходни прояви на токсичност може да се проявят и в резултат на комбинацията от анакинра и друг TNF блокер. Комбинирането на голимумаб и анакинра не се препоръчва.

Съпътстващо приложение на TNF-антагонисти и абатацепт

В клинични проучвания съпътстващото приложение на TNF-антагонисти и абатацепт е било свързано с повишен риск от развитие на инфекции в сравнение с лечението само с TNF-антагонист, включително и сериозни инфекции, без съвместното им приложение да носи клинична полза. Комбинирането на голимумаб и абатацепт не се препоръчва.

Съпътстващо приложение с други биологични лекарствени продукти

Няма достатъчно информация по отношение на съпътстващата употреба на голимумаб с други биологични лекарствени продукти, използвани за лечение на същите заболявания, за които се използва голимумаб. Съпътстващата употреба на голимумаб с тези биологични продукти не се препоръчва поради възможността за повишаване на риска от инфекция и други потенциални фармакологични взаимодействия.

Преминаване от един вид биологичен DMARD към друг

Необходимо е повишено внимание и пациентите трябва да продължат да бъдат проследявани при преминаване от един биологичен лекарствен продукт към друг (с различни молекули или с различни механизми на действие), тъй като припокриването на биологична активност може допълнително да повиши риска от нежелани реакции, включително инфекция.

Ваксинации/терапевтични инфекциозни агенти

На пациентите, лекувани с голимумаб, могат да се правят ваксини, с изключение на живи ваксини (вж. точки 4.5 и 4.6). Данните за отговора при ваксиниране с живи ваксини или за вторично предаване на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, които са на лечение с анти-TNF продукти, са ограничени. Употребата на живи ваксини може да доведе до клинични инфекции, включително дисеминирани инфекции.

Друга употреба на терапевтични инфекциозни агенти като живи атенюирани бактерии (напр. вливане на BCG в пикочния мехур при лечение на рак) може да доведе до клинични инфекции, включително дисеминирани инфекции. Препоръчва се да не се прилагат терапевтични инфекциозни агенти съпътстващо с голимумаб.

Алергични реакции

При постмаркетинговия опит са съобщени сериозни системни реакции на свръхчувствителност (включително анафилактична реакция) след приложение на голимумаб. Някои от тези реакции са настъпили след първото приложение на голимумаб. Ако се развие анафилактична или друга сериозна алергична реакция, приложението на голимумаб трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.

Свръхчувствителност към латекс

Капачето на иглата в предварително напълнената спринцовка е направено от естествен сух каучук, съдържащ латекс, и е възможно да предизвика алергични реакции при пациенти, свръхчувствителни към латекс.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

В клинични проучвания фаза III за лечение на RA, PsA, AS и UC като цяло не са забелязани разлики по отношение на нежеланите събития (НС), сериозните нежелани събития (СНС) и сериозните инфекции при пациенти на 65 или повече години, лекувани с голимумаб, и по-млади пациенти. Все пак, при лечение на хора в старческа възраст трябва да се подхожда с повишено внимание, особено по отношение на появата на инфекции. В проучването за nr-Axial SpA не са включени пациенти на възраст 45 или повече години.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не са провеждани специални проучвания на голимумаб при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. При пациенти с нарушена чернодробна функция голимумаб трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Ваксинации

Препоръчва се преди започване на лечение с голимумаб да бъдат направени всички имунизации на педиатричните пациенти съгласно настоящия имунизационен календар, ако е възможно (вж. „Ваксинации/терапевтични инфекциозни агенти“ посочени по-горе).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 0,1 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка, което е еквивалентно на 0,2 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

Риск за лекарствени грешки

Gotenfia е разрешен за употреба за подкожно приложение в количества на активното вещество в дозова единица 50 mg и 100 mg. Важно е да се използва правилното количество активно вещество в дозова единица, за да бъде приложена правилната доза, както е посочено в „Дозировка“ (вж. точка 4.2). Необходимо е повишено внимание, за да се достави правилното количество активно вещество, и да се гарантира, че няма субдозирание или свръхдозирание при пациентите.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Съпътстващо приложение с други биологични лекарствени продукти

Комбинирането на голимумаб с други биологични лекарствени продукти, използвани за лечение на същите заболявания, за които се използва и голимумаб, включително анакинра и абатацепт не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Живи ваксини/терапевтични инфекциозни агенти

По време на лечението с голимумаб не трябва да се прилагат живи ваксини (вж. точки 4.4 и 4.6).

Терапевтични инфекциозни агенти не трябва да се прилагат съпътстващо с голимумаб (вж. точка 4.4).

Метотрексат

Независимо от това, че съпътстващото приложение с МТХ води до по-високи концентрации на голимумаб в стационарно състояние при пациенти с RA, PsA или AS, данните не говорят за необходимост от корекция на дозата нито на голимумаб, нито на МТХ (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция за предпазване от бременност и да продължат да я използват поне 6 месеца след последното приложение на голимумаб.

Бременност

Има проспективно събрани данни за умерен брой (приблизително 400) бременности с експозиция на голимумаб, които са довели до живи раждания с известни резултати, включително 220 бременности с експозиция през първия триместър. В популационно проучване от Северна Европа, включващо 131 бременности (и 134 кърмачета) са наблюдавани 6/134 (4,5%) събития на сериозни вродени аномалии след експозиция *in utero* на голимумаб спрямо 599/10 823 (5,5%) събития след системна небиологична терапия, в сравнение с 4,6% в общата популация на проучването. Съотношенията на шансовете, коригирани за смущаващи фактори, са съответно OR 0,79 (95% CI 0,35-1,81) за голимумаб спрямо системна небиологична терапия и OR 0,95 (95% CI 0,42-2,16) за голимумаб спрямо общата популация.

Тъй като голимумаб инхибира TNF, приложението му по време на бременността може да засегне нормалния имунен отговор на новороденото. Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие и раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Наличният клиничен опит е ограничен. Голимумаб трябва да се използва по време на бременност само ако лечението е наистина наложително.

Голимумаб преминава през плацентата. След лечение с TNF-блокиращо моноклонално анти тяло по време на бременността, анти тялото се установява до 6 месеца в серума на кърмачета, родени от лекуваните жени. В резултат на това тези кърмачета може да са с повишен риск от развитие на инфекция. Не се препоръчва приложение на живи ваксини при кърмачета с експозиция на голимумаб *in utero*, 6 месеца след последната инжекция с голимумаб на майката по време на бременността (вж. точки 4.4 и 4.5).

Кърмене

Не е известно дали голимумаб се екскретира в кърмата или се резорбира системно след поглъщане. При маймуни е доказано, че голимумаб преминава в кърмата и понеже човешките имуноглобулини се екскретират в кърмата, жените не трябва да кърмят по време на лечението с голимумаб и поне 6 месеца след края му.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания с голимумаб върху фертилитета при животни. Проучване на фертилитета при мишки, с използване на аналогично анти тяло, което избирателно инхибира функционалната активност на мишия TNF α , не показва значими ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Голимумаб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това след приложение на Golenfia може да се появи замаяване (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

През контролирания период на основните изпитвания за RA, PsA, AS, nr-Axial SpA и UC инфекция на горните дихателни пътища е била най-честата нежелана реакция (НР), която се съобщава при 12,6% от пациентите, лекувани с голимумаб в сравнение с 11,0% при контролните пациенти. Най-сериозните НР, съобщени за голимумаб, включват сериозни инфекции (включително сепсис, пневмония, ТВ, инвазивни гъбични и опортюнистични

инфекции), демиелинизиращи нарушения, реактивация на HBV, ЗСН, автоимунни процеси (лупус-подобен синдром), хематологични реакции, сериозна системна свръхчувствителност (включително анафилактична реакция), васкулит, лимфом и левкемия (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

НР, наблюдавани в клинични изпитвания и съобщени при постмаркетинговата употреба на голимумаб в света, са описани в Таблица 1. В рамките на системно-органните класове НР са изброени по честота според следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1
Табличен списък на НР

Системо-органни класове по MedDRA	Нежеланите реакции
Инфекции и инфестации	
Много чести:	Инфекция на горните дихателни пътища (назофарингит, фарингит, ларингит и ринит)
Чести:	Бактериални инфекции (като целулит), инфекция на долните дихателни пътища (като пневмония), вирусни инфекции (като грип и херпес), бронхит, синусит, повърхностни гъбични инфекции, абсцес
Нечести:	Сепсис, включително септичен шок, пиелонефрит
Редки:	Туберкулоза, опортюнистични инфекции (като например инвазивни гъбични инфекции [хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза, пневмоцистоза], бактериална, атипична микобактериална и протозойна инфекция), реактивация на вируса на хепатит В, бактериален артрит, инфекциозен бурсит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Нечести:	Неоплазми (като рак на кожата, сквамозноклетъчен карцином и меланоцитен невус)
Редки:	Лимфом, левкемия, меланом, Merkel-клетъчен карцином
С неизвестна честота:	Хепатоспленален Т-клетъчен лимфом*, сарком на Kaposi
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести:	Левкопения (включително неутропения), анемия
Нечести:	Тромбоцитопения, панцитопения
Редки:	Апластична анемия, агранулоцитоза
Нарушения на имунната система	
Чести:	Алергични реакции (bronхоспазъм, свръхчувствителност, уртикария), позитивиране на автоантитела
Редки:	Сериозни системни реакции на свръхчувствителност (включително анафилактична реакция), васкулит (системен), саркоидоза
Нарушения на ендокринната система	
Нечести:	Тироидни нарушения (като хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм и струма)

Нарушения на метаболизма и храненето	
Нечести:	Повишаване на нивата на кръвната захар, повишаване на нивата на липидите
Психични нарушения	
Чести:	Депресия, безсъние
Нарушения на нервната система	
Чести:	Замайване, главоболие, парестезия
Нечести:	Нарушено равновесие
Редки:	Демиелинизиращи нарушения (централни или периферни), дисгеузия
Нарушения на очите	
Нечести:	Нарушения на зрението (като замъглено зрение и намалена зрителна острота), конюнктивит, алергия на очите (като сърбеж в очите и дразнене)
Сърдечни нарушения	
Нечести:	Аритмия, исхемични нарушения на коронарните артерии.
Редки:	Застойна сърдечна недостатъчност (новопоявила се или влошаване на вече съществуваща)
Съдови нарушения	
Чести:	Артериална хипертония
Нечести:	Тромбоза (като дълбока венозна тромбоза или тромбоза на аортата), зачервяване на лицето
Редки:	Феномен на Raynaud
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести:	Астма и свързани с астмата симптоми (като хриптене и бронхиална хиперактивност)
Нечести:	Интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	
Чести:	Диспепсия, гастроинтестинална и абдоминална болка, гадене, стомашно-чревни възпалителни нарушения (като гастрит и колит), стоматит
Нечести:	Констипация, гастроэзофагеална рефлуксна болест
Хепато-билиарни нарушения	
Чести:	Повишаване на аланин аминотрансферазата, повишаване на аспартат аминотрансферазата
Нечести:	Холелитиаза, чернодробни нарушения
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести:	Пруритус, обрив, алопеция, дерматит
Нечести:	Булозни кожни реакции, псориазис (новопоявил се или влошаване на вече съществуващ псориазис, палмарен/плантарен и пустулозен), уртикария
Редки:	Лихеноидни реакции, ексфолиация на кожата, васкулит (кожен)
С неизвестна честота:	Влошаване на симптомите на дерматомиозит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Редки:	Лупус-подобен синдром
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Редки:	Нарушения на пикочния мехур, бъбречни нарушения

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести:	Нарушения на гърдите, менструални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести:	Пирексия, астения, реакция на мястото на инжектиране (като еритем на мястото на инжектиране, уртикария, индурация, болка, кръвонасядане, пруритус, дразнене, и парестезия), дискомфорт в областта на гръдния кош
Редки:	Забавено зарастване на рани
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Чести:	Фрактури на костите

* Наблюдавани при други TNF блокери.

В тази точка, медианата на периода на проследяване (приблизително 4 години) като цяло е представена за всяко приложение на голимумаб. Когато приложението на голимумаб е описано спрямо дозата, медианата на периода на проследяване се променя (приблизително 2 години при доза от 50 mg, приблизително 3 години при доза от 100 mg), като пациентите може да са преминали от една доза към друга.

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

През контролирания период на основните изпитвания, се наблюдава инфекция на горните дихателни пътища като най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция при 12,6% от лекуваните с голимумаб пациенти (честота на 100 човекогодина: 60,8; 95% CI: 55,0, 67,1), в сравнение с 11,0% при контролните пациенти (честота на 100 човекогодина: 54,5; 95% CI: 46,1, 64,0). В контролирани и неконтролирани етапи на проучванията, с медиана на проследяване приблизително 4 години, честотата на инфекции на горните дихателни пътища на 100 човекогодина е била 34,9 случая; 95% CI: 33,8; 36,0 за лекуваните с голимумаб пациенти.

През контролирания период на основните изпитвания са наблюдавани инфекции при 23,0% от лекуваните с голимумаб пациенти (честота на 100 човекогодина: 132,0; 95% CI: 123,3, 141,1), в сравнение с 20,2% при контролните пациенти (честота на 100 човекогодина: 122,3; 95% CI: 109,5; 136,2). В контролирани и неконтролирани етапи на изпитванията, с медиана на проследяване приблизително 4 години, честотата на инфекции на 100 човекогодина е била 81,1 събития; 95% CI: 79,5; 82,8 за лекуваните с голимумаб пациенти.

През контролирания период на изпитванията за RA, PsA, AS и nr-Axial SpA са наблюдавани сериозни инфекции при 1,2% от лекуваните с голимумаб пациенти и 1,2% от пациентите в контролната група. Честотата на сериозните инфекции на 100 човекогодина при проследяване в контролирания период на изпитванията за RA, PsA, AS и nr-Axial SpA е била 7,3; 95% CI: 4,6, 11,1 за групата на голимумаб от 100 mg, 2,9; 95% CI 1,2, 6,0 за групата на голимумаб от 50 mg и 3,6; 95%CI: 1,5, 7,0 за плацебо групата. През контролирания период на изпитвания на индукционна терапия с голимумаб при UC, сериозни инфекции са наблюдавани при 0,8% от пациентите, лекувани с голимумаб, в сравнение с 1,5% от пациентите в контролната група. Сериозните инфекции, наблюдавани при пациентите, лекувани с голимумаб, включват туберкулоза, бактериални инфекции, включително сепсис и пневмония, инвазивни гъбични инфекции и други опортюнистични инфекции. Някои от тези инфекции са били с летален изход. В контролираните и неконтролираните етапи на основните изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, е наблюдавана по-висока честота на сериозни инфекции, включително опортюнистични инфекции и ТВ при пациенти, получавали 100 mg голимумаб, в сравнение с пациенти, получавали 50 mg голимумаб. Честотата на всички сериозни инфекции

на 100 човекогодина е била 4,1; 95% CI: 3,6; 4,5, при пациентите, получавали 100 mg голимумаб и 2,5; 95% CI: 2,0; 3,1 при пациентите, получавали 50 mg голимумаб.

Злокачествени заболявания

Лимфом

По време на основните изпитвания честотата на развитие на лимфом при лекуваните с голимумаб пациенти е по-висока от очакваната в общата популация. В контролираните и неконтролираните етапи на тези изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, е наблюдавана по-висока честота на лимфом при пациентите, получавали 100 mg голимумаб, в сравнение с пациентите, получавали 50 mg голимумаб. Лимфом е диагностициран при 11 участници (1 в терапевтичните групи на 50 mg голимумаб и 10 в терапевтичните групи на 100 mg голимумаб), с честота (95% CI) на 100 човекогодина за периода на проследяване при 0,03 (0,00; 0,15) и 0,13 (0,06; 0,24) случая, съответно при голимумаб 50 mg и 100 mg, и 0,00 (0,00, 0,57) случая при плацебо. По-голяма част от случаите на развитие на лимфом са възникнали при проучването GO-AFTER, което включва пациенти с предходна експозиция на TNF-антагонисти, които са имали по-голяма продължителност и рефрактерност на заболяването (вж. точка 4.4).

Злокачествени заболявания, различни от лимфом

В контролираните периоди на основните изпитвания, както и по време на приблизително 4-годишното проследяване, честотата на различните от лимфом злокачествени заболявания (с изключение на немеланомния кожен рак) е сходна в групите на лечение с голимумаб и контролните групи. По време на приблизително 4-годишното проследяване честотата на различните от лимфом злокачествени заболявания (с изключение на немеланомния кожен рак) е сходна с тази в общата популация.

По време на контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, немеланомен рак на кожата е диагностициран при 5 от участниците, приемали плацебо, 10 от приемалите голимумаб 50 mg и 31 от приемалите голимумаб 100 mg при честота (95% CI) на 100 човекогодина за периода на проследяване 0,36 (0,26; 0,49) общо при голимумаб и 0,87 (0,28; 2,04) при плацебо.

По време на контролирания и неконтролирания период на основните изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, злокачествени заболявания с изключение на меланом, немеланомен кожен рак и лимфом са диагностицирани при 5-ма участници, приемали плацебо, 21 от приемалите голимумаб 50 mg и 34 от приемалите голимумаб 100 mg при честота (95% CI) на 100 човекогодина за периода на проследяване 0,48 (0,36; 0,62) общо за голимумаб и 0,87 (0,28; 2,04) за плацебо (вж. точка 4.4).

Съобщения от клинични изпитвания за лечение на астма

В експлораторно клинично проучване пациенти с тежка персистираща астма са получили натоварваща доза голимумаб (150% от определената терапевтична доза) подкожно на седмица 0, след което са лекувани с голимумаб 200 mg, голимумаб 100 mg или голимумаб 50 mg подкожно на всеки 4 седмици до седмица 52. При пациентите на лечение с голимумаб (n = 230) са съобщени осем злокачествени заболявания и нито едно при пациентите на плацебо (n = 79). Съобщение за лимфом има при 1 пациент, за немеланомен рак на кожата при 2-ма пациенти и за други злокачествени заболявания при 5 пациенти. Няма превалиране на определен вид злокачествено заболяване.

По време на плацебо-контролираната част на проучването честотата на поява (95% CI) на всички злокачествени заболявания на 100 човекогодина проследяване на пациентите, лекувани с голимумаб, е била 3,19 (1,38; 6,28). В това проучване честотата на поява (95% CI) на 100 човекогодина проследяване при пациентите, лекувани с голимумаб, е била 0,40 (0,01, 2,20) за лимфом, 0,79 (0,10, 2,86) за немеланомен кожен рак и 1,99 (0,64, 4,63) за други злокачествени заболявания. При участниците на плацебо честотата на поява (95% CI) на тези злокачествени заболявания на 100 човекогодина е била 0,00 (0,00, 2,94). Значимостта на тези резултати не е известна.

Неврологични събития

В контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, е наблюдавана по-висока честота на демиелинизация при пациентите, получавали голимумаб 100 mg, в сравнение с пациентите, получавали голимумаб 50 mg (вж. точка 4.4).

Повишаване на чернодробните ензими

В контролирания период на основните изпитвания за RA и PsA се появяват леки повишения на АЛАТ (> 1 и < 3 x горната граница на нормата (ULN)), със сходни честоти в групите на голимумаб и контролните групи в изпитванията за лечение на RA и PsA (22,1% до 27,4% от пациентите); като в изпитванията за лечение на AS и nr-Axial SpA при повече пациенти, лекувани с голимумаб, се е появило леко повишаване на АЛАТ (26,9%), отколкото при контролните пациенти (10,6%). По време на контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания за лечение на RA и PsA, с медиана на проследяване приблизително 5 години, честотата на леките повишавания на АЛАТ в изпитванията за лечение на RA и PsA е сходна при лекуваните с голимумаб пациенти и контролните пациенти. В контролирания период на основните изпитвания на индукционна терапия с голимумаб при UC са възникнали леки повишения на АЛАТ (> 1 и < 3 x ULN) в сходни съотношения при лекуваните с голимумаб и контролните пациенти (съответно 8,0% до 6,9%). В контролираните и неконтролираните периоди на основни изпитвания за UC с медиана на проследяване приблизително 2 години процентът на пациентите с леки повишения на АЛАТ е 24,7% при пациенти, приемащи голимумаб по време на етапа на поддържаща терапия от проучването при UC.

В контролирания период на основни изпитвания за лечение на RA и AS повишаванията на АЛАТ ≥ 5 x ULN не са чести, като те са наблюдавани по-често при пациентите, лекувани с голимумаб (0,4% до 0,9%), отколкото при контролните пациенти (0,0%). Такава тенденция не се наблюдава при пациентите с псориатичен артрит. По време на контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания, с медиана на проследяване 5 години, честотата на повишаване на АЛАТ ≥ 5 x ULN е сходна при лекуваните с голимумаб пациенти и при контролните пациенти. Като цяло тези повишавания са асимптомни и стойностите се понижават или се нормализират и при отпаднали от изпитването пациенти, и при такива, които продължават да участват, както и при корекция на приема на други лекарствени продукти. Няма съобщени случаи по време на контролирания и неконтролирания период на проучването за nr-Axial SpA (до 1 година). В контролирания период на основни изпитвания на индукционна терапия с голимумаб при UC са възникнали повишения на АЛАТ ≥ 5 x ULN в сходни съотношения при лекуваните с голимумаб и пациентите, приемали плацебо (съответно 0,3% до 1,0%). В контролираните и неконтролираните периоди на основни изпитвания за UC с медиана на проследяване приблизително 2 години процентът на пациентите с повишения на АЛАТ ≥ 5 x ULN е 0,8% при пациенти, приемащи голимумаб по време на етапа на поддържаща терапия от проучването при UC.

В основни изпитвания за лечение на RA, PsA, AS и nr-Axial SpA, един пациент, включен в RA изпитване с предшествващи чернодробни отклонения и прием на други лекарствени продукти, който е лекуван с голимумаб, е развил неинфекциозен хепатит с иктер, с летален изход. Не се изключва ролята на голимумаб като допринасящ или утежняващ фактор.

Реакции на мястото на инжектиране

В контролираните периоди на основни изпитвания 5,4% от пациентите, лекувани с голимумаб, са получили реакции на мястото на инжектиране в сравнение с 2,0% от контролните пациенти. Наличието на антитела срещу голимумаб може да повиши риска от реакции на мястото на инжектиране. Повечето реакции на мястото на инжектиране са леки до умерено тежки, като най-честата е еритем на мястото на инжектиране. Като цяло появата на реакции на мястото на инжектиране не налага прекратяване на приложението на лекарствения продукт.

В контролираните изпитвания фаза II и/или III за лечение на RA, PsA, AS, nr-Axial SpA, тежка персистираща астма и в изпитвания фаза II/III за лечение на UC, нито един от лекуваните с голимумаб пациенти не е развил анафилактична реакция.

Автоантитела

По време на контролирани и неконтролирани периоди на основни изпитвания с едногодишен период на проследяване, при 3,5% от пациентите, лекувани с голимумаб, и 2,3% от контролните пациенти за първи път са установени ANA (в титър 1:160 или по-висок). В края на едногодишното проследяване наличието на анти-dsDNA антитела при изходно анти-dsDNA отрицателни пациенти е 1,1%.

Педиатрична популация

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Безопасността на голимумаб е проучена в проучване фаза III при 173 пациенти с рJIA на възраст от 2 до 17 години. Средното проследяване е приблизително две години. Видът и честотата на нежеланите реакции, съобщени в това проучване, като цяло са подобни на тези, наблюдавани в проучвания при възрастни с ревматоиден артрит.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

В клинично проучване единични дози до 10 mg/kg са инжектирани интравенозно без прояви на токсичност, ограничаваща дозата. В случай на предозиране се препоръчва пациентът да остане под наблюдение за признаци и симптоми на нежелани реакции, като незабавно се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF α), АТС код: L04AB06

Gotenfia е биоподобен лекарствен продукт. Подробна информация е налична на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Механизъм на действие

Голимумаб е човешко моноклонално антитяло, което образува стабилен комплекс с висок афинитет както към разтворимата, така и към трансмембранната форма на човешкия TNF α , което предотвратява свързването на TNF α към рецепторите му.

Фармакодинамични ефекти

Доказано е, че свързването на човешкия TNF с голимумаб неутрализира индуцираната от TNF α експресия на повърхността на човешките ендотелни клетки на адхезионните молекули E-селектин, съдова адхезионна молекула 1 (vascular cell adhesion molecule, VCAM-1) и междуклетъчна адхезионна молекула 1 (intercellular adhesion molecule, ICAM-1). *In vitro* голимумаб инхибира и индуцираната от TNF секреция на интерлевкин 6 (IL-6), IL-8 и гранулоцит-макрофаг колоностимулиращ фактор (GM-CSF).

В сравнение с групите на плацебо е наблюдавано и подобрене по отношение на стойностите на С-реактивния протеин (CRP), като лечението със голимумаб е довело до значимо понижаване спрямо изходните стойности на серумните нива на IL-6, ICAM-1, матриксната металопротеиназа 3 (MMP-3) и съдово ендотелния растежен фактор (vascular endothelial growth factor, VEGF) в сравнение с контролното лечение. В допълнение, нивата на TNF α са се понижали при пациентите с RA и AS, а при пациентите с PsA са се понижали нивата на IL-8. Тези промени са наблюдавани при първата оценка (седмица 4) след започване на приложението на голимумаб и като цяло са се задържали до седмица 24.

Клинична ефикасност

Ревматоиден артрит

Ефикасността на голимумаб е доказана в три многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания, включващи над 1 500 пациенти на възраст ≥ 18 години с RA с умерено до силно изразена активност, диагностициран според критериите на Американския колеж по ревматология (ACR), поне 3 месеца преди скрининга. Пациентите са имали поне 4 оточни и 4 болезнени стави. Голимумаб или плацебо са били инжектирани подкожно веднъж на всеки 4 седмици.

В GO-FORWARD са оценени 444 пациенти с активен RA въпреки стабилната доза от поне 15 mg/седмично MTX и които не са лекувани преди това с TNF-антагонист. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо + MTX, голимумаб 50 mg + MTX, голимумаб 100 mg + MTX или голимумаб 100 mg + плацебо. Пациентите, които са получавали плацебо + MTX, са преминали на голимумаб 50 mg + MTX след седмица 24. На седмица 52 пациентите са включени в открито дългосрочно продължение на проучването.

В GO-AFTER са оценени 445 пациенти, лекувани преди това с един или повече от TNF-антагонистите адалимумаб, етанерцепт или инфликсимаб. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо, голимумаб 50 mg или голимумаб 100 mg. По време на проучването на пациентите е разрешено да продължат съпътстващото DMARD лечение с MTX, сулфасалазин (SSZ) и/или хидроксихлороквин (HCQ). Обявените причини за прекратяване на предшестващото анти-TNF лечение са липса на ефикасност (58%), непоносимост (13%), и/или различни от безопасността и ефикасността причини (29%, предимно по финансови съображения).

В GO-BEFORE са оценени 637 пациенти с активен RA, които не са получавали MTX и не са лекувани преди това с TNF-антагонисти. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо + MTX, голимумаб 50 mg + MTX, голимумаб 100 mg + MTX или голимумаб 100 mg + плацебо. На седмица 52 пациентите са включени в открито дългосрочно продължение на проучването, в което пациентите, получаващи плацебо + MTX, които са имали поне една болезнена или подута става, са преминали на лечение със голимумаб 50 mg + MTX.

В GO-FORWARD (съвместните) първични крайни точки са процентът пациенти, при които е достигнат ACR 20 отговор на седмица 14 и подобрието на седмица 24 по Въпросника за оценка на здравословното състояние (Health Assessment Questionnaire, HAQ). В GO-AFTER първичната крайна точка е процентът пациенти, при които е достигнат ACR 20 отговор на седмица 14. В GO-BEFORE съвместните първични крайни точки са процентът пациенти, при които е достигнат ACR 50 отговор на седмица 24 и промяната в модифицирания резултат по van der Heijde-Sharp (vdH-S) на седмица 52. Освен първичните крайни точки е направена и допълнителна оценка на влиянието на голимумаб върху признаците и симптомите на артрит, рентгенографски отговор, телесни функции и свързаните със здравето показатели за качество на живот.

Като цяло не са установени клинично значими различия в показателите за ефикасност между пациентите, получаващи голимумаб 50 mg и 100 mg, със съпътстващ прием на MTX на седмица 104 в GO-FORWARD и GO-BEFORE и на седмица 24 в GO-AFTER. Във всяко от RA проучванията според дизайна на проучването, пациентите в дългосрочното продължение на

проучването може да са сменяли дозите голимумаб от 50 mg на 100 mg и обратно по преценка на лекаря в проучването.

Признаци и симптоми

Основните ACR резултати за доза голимумаб 50 mg на седмици 14, 24 и 52 за GO-FORWARD, GO-AFTER и GO-BEFORE са представени в Таблица 2 и описани по-долу. Наблюдаван е отговор при първа оценка (седмица 4) след първоначалното приложение на голимумаб.

В GO-FORWARD от 89 участници, рандомизирани да получават голимумаб 50 mg + MTX, 48 са останали на това лечение до седмица 104. От тях 40, 33 и 24 пациенти са имали ACR отговор на седмица 104 съответно 20/50/70. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със голимумаб, са наблюдавани подобни честоти на ACR 20/50/70 отговор от седмица 104 до седмица 256.

В GO-AFTER процентът от пациентите, постигащи ACR 20 отговор, е по-висок при пациентите, получаващи голимумаб, в сравнение с пациентите на плацебо, независимо от причината за прекратяване на предшестващото лечение с TNF-антагонисти.

Таблица 2
Основни резултати за ефикасност в контролираните етапи на GO-FORWARD, GO-AFTER и GO-BEFORE.

	GO-FORWARD Активен RA въпреки лечението с MTX		GO-AFTER Активен RA, лекуван преди това с един или повече TNF-антагонисти		GO-BEFORE Активен RA, нелекуван преди това с MTX	
	Плацебо + MTX	Голимумаб 50 mg + MTX	Плацебо	Голимумаб 50 mg	Плацебо + MTX	Голимумаб 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Отговорили пациенти, %						
ACR 20						
Седмица 14	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
Седмица 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Седмица 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Седмица 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Седмица 24	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
Седмица 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Седмица 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Седмица 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Седмица 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n отразява рандомизираните пациенти; действителният брой пациенти, подходящи за оценка по всеки проследяван параметър, може да варира в зависимост от периода на оценка.

* p ≤ 0,001

NA: Неприложимо

В GO-BEFORE основният анализ при пациентите с умерен до тежък ревматоиден артрит (комбинирани групи голимумаб 50 и 100 mg + MTX спрямо MTX самостоятелно за ACR 50) не е статистически значим на седмица 24 (p = 0,053). На седмица 52 в общата популация процентът пациенти в групата на голимумаб 50 mg + MTX, постигнали ACR отговор, като цяло е бил по-висок, но не сигнификантно различен в сравнение с MTX самостоятелно (вж. Таблица 2). Допълнителни анализи са направени за подгрупите, представителни за показаната

за лечение популация пациенти с тежък, активен и прогресиращ RA. Демонстриран е общо по-голям ефект на голимумаб 50 mg + MTX спрямо MTX самостоятелно при показаната популация в сравнение с общата популация.

В GO-FORWARD и GO-AFTER са наблюдавани клинично и статистически значими отговори по резултата за активност на заболяването (DAS28) за всеки предварително определен период на оценка на седмица 14 и седмица 24 ($p \leq 0,001$). Сред пациентите, останали на лечение със голимумаб, за което са били рандомизирани в началото на проучването, отговорите по DAS28 са се задържали до седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със голимумаб, отговорите по DAS28 са били подобни от седмица 104 до седмица 256.

В GO-BEFORE е измерен значимият клиничен отговор, дефиниран като поддържане на ACR 70 отговор за продължителен период от 6 месеца. На седмица 52, 15% от пациентите в групата на голимумаб 50 mg + MTX са постигнали значим клиничен отговор в сравнение със 7% от пациентите в групата на плацебо + MTX ($p = 0,018$). Между 159-те участници, рандомизирани на голимумаб 50 mg + MTX, 96 са останали на това лечение на седмица 104. Сред тях 85, 66 и 53 пациенти са имали отговор ACR 20/50/70 съответно на седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със голимумаб, са наблюдавани подобни честоти на ACR 20/50/70 отговор от седмица 104 до седмица 256.

Рентгенографски отговор

В GO-BEFORE, за да се оцени степента на структурно увреждане, е използвана промяната от изходните стойности в резултата по vdH-S, комбиниран резултат за структурно увреждане, който измерва рентгенографски броя и размера на ставните ерозии и степента на стесняване на ставното пространство на ръцете/китките и стъпалата. Основните резултати при доза голимумаб 50 mg на седмица 52 са представени в Таблица 3.

Броят пациенти без поява на нови ерозии или с промяна спрямо изходните стойности на общия резултат по vdH-S ≤ 0 е значимо по-висок в групата на лечение със голимумаб в сравнение с контролната група ($p = 0,003$). Рентгенографските ефекти, наблюдавани на седмица 52, са се запазили до седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със голимумаб, рентгенографските ефекти са били подобни от седмица 104 до седмица 256.

Таблица 3
Средни рентгенографски промени спрямо изходните стойности в общия резултат по vdH-S на седмица 52 в общата популация в GO-BEFORE

	Плацебо + MTX	Голимумаб 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Общ резултат		
Изходни стойности	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Промяна от изходните стойности	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Резултат за ерозия		
Изходни стойности	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Промяна от изходните стойности	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Резултат за ССП		
Изходни стойности	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Промяна от изходните стойности	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n отразява рандомизираните пациенти

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Телесни функции и качество на живот, свързано със здравословното състояние

В GO-FORWARD и GO-AFTER са оценени телесните функции и инвалидност като отделни крайни точки чрез индекса за инвалидност на HAQ DI. В тези проучвания на седмица 24,

голимумаб показва клинично и статистически значимо подобрене на показателите на HAQ DI от изходните в сравнение с контролните пациенти. Сред пациентите, останали на лечение с Gotenfia, за което са били рандомизирани в началото на проучването, подобрието в HAQ DI се е задържало до седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани с Gotenfia, подобрието в HAQ DI е било подобно от седмица 104 до седмица 256.

В GO-FORWARD при пациентите, лекувани със голимумаб, е постигнато клинично и статистически значимо подобрене по отношение на качеството на живот, свързано със здравословното състояние, определено въз основа на показателите за телесни функции на SF-36, в сравнение с пациентите на плацебо на седмица 24. Сред пациентите, останали на лечение със голимумаб, за което са били рандомизирани в началото на проучването, подобрието в телесните функции на SF-36 се е задържало до седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани с голимумаб, подобрието в телесните функции на SF-36 е било подобно от седмица 104 до седмица 256. В GO-FORWARD и GO-AFTER е постигнато статистически значимо подобрене по отношение на умората, измерена чрез функционална оценка по скалата за лечение на хронични заболявания - умора (FACIT-F).

Псориатичен артрит

Безопасността и ефикасността на голимумаб са оценени в многоцентрово, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване (GO-REVEAL), включващо 405 възрастни пациенти с активен PsA (≥ 3 оточни стави и ≥ 3 болезнени стави) въпреки лечението с нестероидни противовъзпалителни медикаменти (NSAID) или DMARD. Пациентите в това изпитване са с диагностициран PsA поне преди 6 месеца и с поне лек псориазис. Включени са пациенти с всички подтипове псориатичен артрит, включително полиартикуларен артрит без ревматични възли (43%), асиметричен периферен артрит (30%), артрит на дисталните интерфалангеални стави (15%), спондилит с периферен артрит (11%) и инвалидизиращ артрит (1%). Не се допуска предшестващо лечение с TNF-антагонист. Голимумаб или плацебо се прилагат подкожно през 4 седмици. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо, голимумаб 50 mg или голимумаб 100 mg. Пациентите, които са получавали плацебо, са преминали на голимумаб 50 mg след седмица 24. Пациентите са включени в открито дългосрочно продължение на проучването на седмица 52. Приблизително 48% от пациентите са продължили лечението с постоянни дози метотрексат (≤ 25 mg/седмично). Съвместните първични крайни точки са процентът пациенти, достигащи ACR 20 отговор на седмица 14 и промяна на изходните стойности на общия PsA, модифициран по vdH-S резултат, на седмица 24.

Като цяло не са наблюдавани клинично значими различия в показателите за ефикасност между схемите на прилагане на голимумаб 50 mg и 100 mg на седмица 104. Според дизайна на проучването пациентите в дългосрочното продължение на проучването може да са сменяли дозите голимумаб от 50 mg на 100 mg и обратно по преценка на лекаря в проучването.

Признаци и симптоми

Основните резултати за дозата от 50 mg на седмици 14 и 24 са представени в Таблица 4 и описани по-долу.

Таблица 4
Основни резултати за ефикасността от GO-REVEAL

	Плацебо	Голимумаб 50 mg*
n ^a	113	146
Отговорили пациенти, %		
ACR 20		
Седмица 14	9%	51%
Седмица 24	12%	52%
ACR 50		
Седмица 14	2%	30%
Седмица 24	4%	32%

ACR 70			
	Седмица 14	1%	12%
	Седмица 24	1%	19%
PASI^b 75^c			
	Седмица 14	3%	40%
	Седмица 24	1%	56%

* $p < 0,05$ за всички сравнения;

^a n отразява рандомизираните пациенти; действителният брой пациенти, подходящи за оценка по всеки проследяван параметър, може да варира в зависимост от периода на оценка

^b Площ на псориазиса и индекс на тежест

^c Въз основа на подгрупата пациенти с изходно засягане на $\geq 3\%$ от телесната площ, 79 пациенти (69,9%) в групата на плацебо и 109 (74,3%) в групата на лечение със голимумаб 50 mg.

Отговори са наблюдавани при първата оценка (седмица 4) след първоначалното приложение на голимумаб. Сходни ACR 20 отговори на седмица 14 са наблюдавани при пациентите с полиартикуларен артрит без ревматоидни възли и при подтиповете асиметричен периферен PsA. Броят на пациентите с други подтипове PsA е твърде малък, за да позволи адекватна оценка. Наблюдаваните отговори в групите на лечение със голимумаб са сходни при пациентите, които са приемали съпътстващо МТХ и тези, които не са приемали. От 146 пациенти рандомизирани на голимумаб 50 mg, 70 са били все още на това лечение на седмица 104. От тези 70 пациенти, 64, 46 и 31 пациенти са имали съответно ACR отговор 20/50/70. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със голимумаб, са наблюдавани подобни честоти на ACR 20/50/70 отговор от седмица 104 до седмица 256.

Статистически значими отговори по DAS28 са наблюдавани на седмици 14 и 24 ($p < 0,05$).

На седмица 24, при пациентите, лекувани с голимумаб, е наблюдавано подобрене в показателите за периферна активност на псориазиса (напр. брой оточни стави, брой болезнени/чувствителни стави, дактилит и ентезит). Лечението с голимумаб е довело до значимо подобрене на телесните функции, оценена въз основа на HAQ DI, както и до значимо подобрене в качеството на живот, свързано със здравословното състояние, оценено въз основа на показателите за телесни функции и психическо състояние на SF-36. При пациентите, останали на лечение с голимумаб, за което са били рандомизирани в началото на проучването, DAS28 и HAQ DI отговорите се запазват през седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани с голимумаб, DAS28 и HAQ DI отговорите са били подобни от седмица 104 до седмица 256.

Рентгенографски отговор

Структурното увреждане на ръцете и ходилата е оценено рентгенографски чрез промяна на изходните стойности на vdH-S резултата, модифициран за PsA, чрез прибавяне на дисталните интерфалангеални стави на ръката.

Лечението с голимумаб 50 mg намалява скоростта на прогресия на периферно увреждане на ставите, в сравнение с лечението с плацебо на седмица 24, измерена чрез промяна в изходните стойности в общия модифициран vdH-S резултат (средно \pm SD резултата е $0,27 \pm 1,3$ в плацебо групата, в сравнение с $-0,16 \pm 1,3$ в голимумаб групата $p = 0,011$). Освен тези 146 пациенти, които са били рандомизирани на голимумаб 50 mg, са налични рентгенографски данни на седмица 52 за 126 пациенти, от които 77% не са показали прогресия в сравнение с изходните стойности. Налични са рентгенографски данни на седмица 104 за 114 пациенти, от които 77% не са показали прогресия от изходните стойности. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със голимумаб, подобен брой пациенти не са показали прогресия от изходните стойности от седмица 104 до седмица 256.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозираш спондилит

Ефикасността и безопасността на голимумаб са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (GO-RAISE), включващо 356 възрастни пациенти с активен AS (с Индекс на активност на заболяването анкилозираш спондилит по Бат [BASDAI] ≥ 4 и резултат по визуална аналогова скала (VAS) ≥ 4 за обща болка в гърба от 0 до 10 cm). В проучването са включени пациенти с активно заболяване независимо от настоящо или предишно лечение с NSAID или DMARD, но нелекувани с TNF-антагонисти. Голимумаб или плацебо са прилагани подкожно на всеки 4 седмици. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо, голимумаб 50 mg или голимумаб 100 mg, като се допуска продължаване на лечението с DMARD (MTX, SSZ и/или HCQ). Първичната крайна точка е процентът пациенти, постигащи ASAS 20 отговор на седмица 14 (Група за оценка на анкилозиращия спондилит [ASAS]). Данните за плацебо контролираната ефикасност са събирани и анализирани до седмица 24.

Основните резултати за дозата от 50 mg са представени в Таблица 5 и описани по-долу. Като цяло не са наблюдавани клинично значими различия в показателите за ефикасност между голимумаб 50 mg и 100 mg на седмица 24. Според дизайна на проучването пациентите в дългосрочното продължение на проучването може да са сменяли дозите голимумаб от 50 mg на 100 mg и обратно по преценка на лекаря в проучването.

Таблица 5
Основни резултати за ефикасността от GO-RAISE

	Плацебо	Голимумаб 50 mg*
n ^a	78	138
Отговорили пациенти, %		
ASAS 20		
Седмица 14	22%	59%
Седмица 24	23%	56%
ASAS 40		
Седмица 14	15%	45%
Седмица 24	15%	44%
ASAS 5/6		
Седмица 14	8%	50%
Седмица 24	13%	49%

* $p \leq 0,001$ за всички сравнения

^a n отразява рандомизираните пациенти; действителният брой пациенти, подходящи за оценка по всеки проследяван параметър, може да варира в зависимост от периода на оценка

Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани с голимумаб, броят пациенти с ASAS 20 и ASAS 40 отговор е подобен от седмица 24 до седмица 256.

На седмица 14-а и 24-а са наблюдавани и случаи на статистически значими отговори по BASDAI 50, 70 и 90 ($p \leq 0,017$). Подобрене на основните показатели за активност на заболяването е наблюдавано при първата оценка (седмица 4) след първоначалното приложение на голимумаб, което е продължило до седмица 24. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани с голимумаб, са наблюдавани подобни степени на промяна от изходните стойности по BASDAI от седмица 24 до седмица 256. Трайни резултати са наблюдавани при пациенти с ASAS 20 отговор на седмица 14 независимо от употребата на DMARD (MTX, сулфасалазин и/или хидроксихлороквин), резултата за HLA-B27 антигена или изходните стойности на CRP.

Лечението с голимумаб води до значително подобрене в телесните функции, оценени по промените в BASFI на седмица 14 и 24, в сравнение с изходните стойности. Качеството на живот, свързано със здравословното състояние, оценено въз основа на показателите за телесните функции на SF-36, също показва значимо подобрене на седмица 14 и 24. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани с голимумаб,

подобрието в телесните функции и качеството на живот, свързано със здравословното състояние, са били подобни от седмица 24 до седмица 256.

Нерентгенографски аксиален спондилоартрит

GO-AHEAD

Безопасността и ефикасността на голимумаб са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (GO-AHEAD) при 197 възрастни пациенти с тежък активен pAxial SpA (определени като пациенти, които отговарят на критериите за класифициране на аксиален спондилоартрит на ASAS, но не отговарят на модифицираните New York критерии за AS). Пациентите, включени в това проучване, са имали активно заболяване (определено като BASDAI ≥ 4 и по визуална аналогова скала (VAS) за обща болка в гръба ≥ 4 , всеки по скала 0-10 cm), въпреки настоящо или предишно лечение с НСПВС и не са лекувани с биологични продукти, включително с TNF-антагонисти. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо или голимумаб 50 mg, приложен подкожно, на всеки 4 седмици. На седмица 16 пациентите влизат в отворена фаза, в която всички са получили голимумаб 50 mg, приложен подкожно, на всеки 4 седмици до седмица 48, като е направена оценка на ефикасността до седмица 52 и проследяване на безопасността до седмица 60. Приблизително 93% от пациентите, които получават голимумаб в началото на отвореното продължение (седмица 16) остават на лечение до края на проучването (седмица 52). Анализите са извършени както за всички лекувани (All Treated, AT, N = 197), така и за обективни признаци на възпаление (Objective Signs of Inflammation, OSI, N = 158, определени от повишен CRP и/или настоящи доказателства за сакролит от ЯМР) популации. Данните за ефикасност от плацебо-контролирано проучване са събрани и анализирани до седмица 16. Първичната крайна точка е делът пациенти постигнали ASAS 20 отговор на седмица 16. Основните резултати са представени в Таблица 6 и са описани по-долу.

Таблица 6
Основни резултати за ефикасност от GO-AHEAD на седмица 16

Подобрения на признаци и симптоми				
	Всички лекувани популации (AT)		Популация с обективни признаци на възпаление (OSI)	
	плацебо	Голимумаб 50 mg	плацебо	Голимумаб 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Отговорили, % пациенти				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS Частична ремисия	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Инхибиране на възпалението в сакроилиачните стави (SI), измерено чрез ЯМР				
	Плацебо	Голимумаб 50 mg	Плацебо	Голимумаб 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Средна промяна на SPARCC ^d ЯМР скор на сакроилиачната става	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

-
- ^a n отразява рандомизирани и лекувани пациенти
- ^b Скор на С-реактивния протеин, оценяващ активността на заболяването анкилозиращ спондилит (АТ-Плацебо, N = 90; АТ-голимумаб 50 mg, N = 88; ОСИ-Плацебо, N = 71; ОСИ-голимумаб 50 mg, N = 71)
- ^c n отразява броя пациенти с изходно ниво и ЯМР данни на седмица 16
- ^d SPARCC (Консорциум на Канада за изследване на спондилоартрита)
- ** p < 0,0001 сравнение на голимумаб спрямо плацебо
- * p < 0,05 сравнение на голимумаб спрямо плацебо

Статистически значими подобрения на признаци и симптоми са демонстрирани при пациенти с тежък активен пг-Axial SpA, лекувани с голимумаб 50 mg в сравнение с плацебо през седмица 16 (Таблица 6). При първата оценка (седмица 4), след първоначалното приложение на Golenfia, са наблюдавани подобрения. SPARCC резултатът, измерен чрез ЯМР, показва статистически значимо намаляване на SI ставното възпаление на седмица 16 при пациенти, лекувани със голимумаб 50 mg, в сравнение с плацебо (Таблица 6). Болката, оценена от Обща болка в гърба и нощна болка в гърба VAS, и активността на заболяването, измерена чрез ASDAS C, също показват статистически значимо подобрение от изходното ниво до седмица 16 при пациенти, лекувани с голимумаб 50 mg в сравнение с плацебо (p < 0,0001).

Статистически значими подобрения в гръбначната мобилност, оценени чрез BASMI (метрологичен индекс за анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)) и на физическата функция, оценена чрез BASFI, са наблюдавани при пациенти лекувани с голимумаб 50 mg, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (p < 0,0001). Пациентите, лекувани с Golenfia, имат значително по-голямо подобрение на качеството на живот, свързано със здравето, оценено чрез ASQoL, EQ-5D, и SF-36 физически и психически компоненти, и имат значително по-голямо подобрение на работоспособността, оценено като по-голямо намаление на общата работоспособност и понижаване на активността, оценено чрез въпросника WPAI, спрямо пациентите, приемащи плацебо.

Статистически значими резултати също са демонстрирани в популацията ОСИ през седмица 16 за всички крайни точки, описани по-горе.

При двете АТ и ОСИ популации, подобренията по отношение на признаците и симптомите, гръбначната подвижност, физическите функции, качеството на живот и производителността наблюдавани през седмица 16 при пациенти, лекувани с голимумаб 50 mg продължава при тези, останали в проучването през седмица 52.

GO-BACK

Ефикасността и безопасността на продължително лечение с голимумаб (пълна схема на лечение или с намалена честота на прилагане) в сравнение с оттегляне от лечението е оценена при възрастни пациенти (на възраст 18-45 години) с активен пг-axSpA, които показват продължителна ремисия в рамките на 10 месеца открито лечение със голимумаб при прилагане веднъж месечно (GO-BACK). Подходящите пациенти (които постигат клиничен отговор до месец 4 и статус неактивно заболяване (ASDAS < 1,3) на месец 7 и на месец 10), които се включват в двойносляпата фаза на оттегляне от лечението, са рандомизирани на продължително ежемесечно лечение с голимумаб (пълна схема на лечение, N = 63), лечение на всеки 2 месеца с голимумаб (с намалена честота на прилагане, N = 63) или ежемесечно лечение с плацебо (оттегляне от лечението, N = 62) приблизително до 12 месеца.

Първичната крайна точка за ефикасност е процентът на пациентите без обостряне на заболяването. При пациентите, които получават обостряне, т.е. имат ASDAS, събран при 2 последователни оценки, като и двете показват или абсолютен резултат $\geq 2,1$, или повишаване след оттегляне $\geq 1,1$ спрямо месец 10 (краят на отворения период на лечението), е възобновена ежемесечната терапия с голимумаб в отворена фаза на повторно лечение, за да се характеризира клиничният отговор.

Клиничен отговор след двойносляпо спиране на лечението

Сред 188 пациенти с неактивно заболяване, които получават поне една доза от двойносляпото лечение, значително ($p < 0,001$) по-голям процент пациенти не получават обостряне на заболяването, когато продължават голимумаб или с пълната схема на лечение (84,1%), или с намалена честота на прилагане (68,3%), в сравнение с оттегляне от лечението (33,9%) (Таблица 7).

Таблица 7
Анализ на процента участници без обостряне^a
Цялата анализирана група (Период 2 – двойносляп)

Лечение	n/N	%	Разлика в % спрямо плацебо	
			Оценка (95% CI) ^b	p-стойност ^b
GLM SC QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM SC Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Плацебо	21/62	33,9		

Цялата анализирана група включва всички рандомизирани участници, които постигат неактивно заболяване през период 1 и получават поне една доза от заслепеното лечение в проучването.

^a Определен като ASDAS при 2 последователни визити, като и двете показват или абсолютна стойност $\geq 2,1$ или увеличение след прекъсване на лечението $\geq 1,1$ спрямо месец 10 (визита 23).

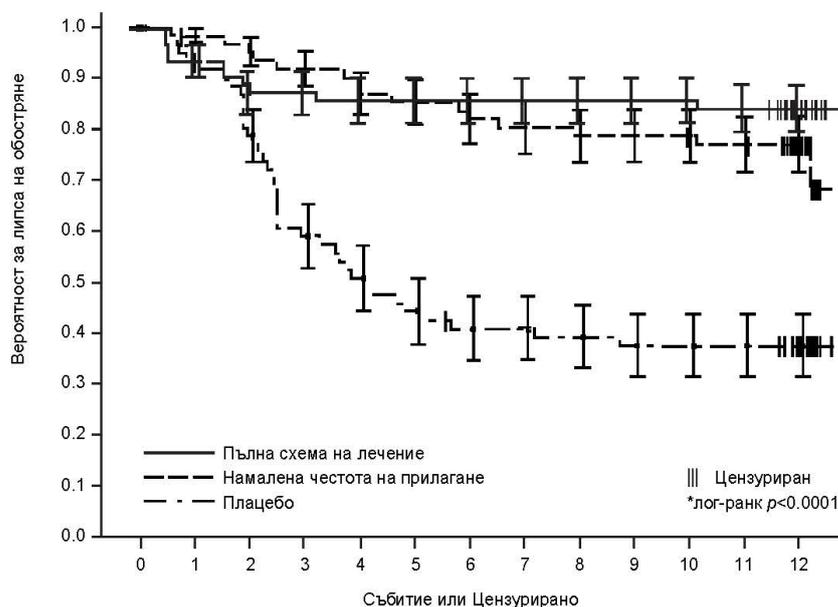
^b Процентът на грешка тип I при многократното сравняване на лечението (GLM SC QMT спрямо плацебо и GLM SC Q2MT спрямо плацебо) е контролиран чрез последващо (step-down) тестване. Получено въз основа на стратифицирания метод на Miettinen и Nurminen с ниво на CRP (> 6 mg/L или ≤ 6 mg/L) като стратифициращ фактор.

Участниците, които прекъсват лечението през период 2 преждевременно и преди „обостряне“ се считат за получили „обостряне“.

N = пълнен брой участници; n = брой участници без обостряне; GLM = голимумаб; SC = подкожно, QMT = прилагане веднъж месечно; Q2MT = прилагане месец.

Разликата във времето до първото обостряне между групата с оттегляне от лечението и всяка от групите на лечение с голимумаб е показана на Фигура 1 (лог-ранк $p < 0,0001$ за всяко сравнение). В групата на плацебо обострянето започва приблизително 2 месеца след като лечението с голимумаб е спряно, като по-голямата част от обострянията възникват в рамките на 4 месеца след спиране на лечението (Фигура 1).

Фигура 1: Анализ по Kaplan-Meier на времето до първото обостряне



Участници в риск	време (месеци)												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
GLM QMT	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM Q2MT	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	45	19
PBO	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	22	10

*Крайната точка не е коригирана за множественост. Стратифициран по ниво на CRP (> 6 mg/l или ≤ 6 mg/l). Обострянето е определено като ASDAS при 2 последователни визита, като и двете показват или абсолютен резултат ≥ 2,1, или повишение след оттегляне от лечението ≥ 1,1 спрямо месец 10 (визита 23). Участниците, които нямат обостряне, са цензурирани по време на оттегляне от лечението или на месец 13 от период 2 на двойнослепото лечение. Началото на период 2 представлява Ден 1 от анализа по Kaplan-Meier за цялата анализирана група.

Клиничен отговор към повторно лечение при обостряне на заболяването

Клиничният отговор е определен като подобрение на BASDAI ≥ 2 или $\geq 50\%$ спрямо средната стойност на 2 последователни оценки по BASDAI, свързани с обостряне на заболяването. От 53 участници по схемата с намалена честота на прилагане или оттегляне от лечението, които имат потвърдено обостряне на заболяването, 51 (96,2%) постигат клиничен отговор към голимумаб в рамките на първите 3 месеца от възобновяване на лечението, въпреки че по-малко пациенти (71,7%) успяват да го поддържат през всичките 3 месеца.

Улцерозен колит

Ефикасността на голимумаб е оценена в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти.

Проучването за индукционна терапия (PURSUIT-Индукция) оценява пациентите с умерен до тежък активен улцерозен колит (Маю скор 6 до 12; ендоскопски скор ≥ 2), които са имали незадоволителен отговор или непоносимост към стандартни терапии, или са били кортикостероид-зависими. В етапа на проучването за установяване на дозата, 761 пациенти са били рандомизирани да получат или 400 mg голимумаб sc на седмица 0 и 200 mg на седмица 2, 200 mg голимумаб sc на седмица 0 и 100 mg на седмица 2, или плацебо sc на седмица 0 и 2. Разрешен е съпътстващ прием на постоянни дози перорални аminosалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулатори. Оценен е ефектът на голимумаб през седмица 6 в това проучване.

Резултатите от проучване за поддържаща терапия (PURSUIT-Поддържане) се основават на оценката на 456 пациенти, които са постигнали клиничен отговор от предшестваща

индукционна терапия с голимумаб. Пациентите са рандомизирани да получат голимумаб 50 mg, голимумаб 100 mg или плацебо, приложени подкожно на всеки 4 седмици. Разрешени са били съпътстващи постоянни дози перорални аminosалицилати и/или имуномодулатори. Дозите на кортикостероидите е трябвало да се намалят постепенно при започване на проучването за поддържаща терапия. Оценен е ефектът на голимумаб през седмица 54 в това проучване. Пациентите, които са приключили проучването за поддържаща терапия до седмица 54 продължават лечението в продължениена проучването, като ефикасността е оценена до седмица 216. Оценката за ефикасност при разширеното проучване е направена въз основа на промените в приложението на кортикостероиди, Глобалната оценка на лекаря (Physician's Global Assessment, PGA) за активността на заболяването и подобрието на качеството на живот, измерено посредством Въпросник за възпалителна болест на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ).

Таблица 8
Основни резултати за клинична ефикасност от PURSUIT - Индукция и PURSUIT - Поддържане

PURSUIT-Индукция			
	Плацебо N = 251	Голимумаб 200/100 mg N = 253	
Процент пациенти			
Пациенти в клиничен отговор на седмица 6 ^a	30%	51%**	
Пациенти в клинична ремисия на седмица 6 ^b	6%	18%**	
Пациенти с лигавично оздравяване на седмица 6 ^c	29%	42%*	
PURSUIT-Поддържане			
	Плацебо^d N = 154	Голимумаб 50 mg N = 151	Голимумаб 100 mg N = 151
Процент пациенти			
Поддържане на клиничния отговор (Пациенти в клиничен отговор на седмица 54) ^e	31%	47%*	50%**
Трайна ремисия (Пациенти в клинична ремисия на седмица 30 и седмица 54) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = брой пациенти

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a Определен като понижение от изходната стойност в Мауо скор с $\geq 30\%$ и ≥ 3 точки, придружено с намаление на скор за ректални кръвоизливи с ≥ 1 или скор за ректални кръвоизливи от 0 или 1.

^b Определен като Мауо скор ≤ 2 точки, без индивидуален скор > 1

^c Определен като 0 или 1 за ендоскопски скор от Мауо скор.

^d Само за индукционна терапия на голимумаб.

^e Пациентите са оценени за активност на УС чрез частичен Мауо скор на всеки 4 седмици (загубата на отговор е потвърдена ендоскопски). Ето защо пациент, който е поддържал отговор, е в състояние на траен клиничен отговор при всяко оценяване на седмица 54.

^f Пациент, който е трябвало да бъде в ремисия на седмици 30 и 54 (без да показва загуба на отговор в някакъв момент на седмица 54), за да постигне трайна ремисия.

^g При пациентите с тегло под 80 kg, по-голяма част от пациентите, приемали 50 mg поддържаща терапия, са показали трайна клинична ремисия, в сравнение с тези, приемали плацебо.

Повече лекувани с голимумаб пациенти показват трайно лигавично оздравяване (пациенти с лигавично оздравяване на седмица 30 и седмица 54) в групата с доза 50 mg (42%, номинална $p < 0,05$) и групата с доза 100 mg (42%, $p < 0,005$), в сравнение с пациентите в групата с плацебо (27%).

Сред 54% от пациентите (247/456), които са приемали съпътстващи кортикостероиди при започване на PURSUIT-Поддържане, пациентите, които са поддържали клиничен отговор до седмица 54 и не са приемали съпътстващи кортикостероиди на седмица 54, са повече в групата

с доза 50 mg (38%, 30/78) и групата с доза 100 mg (30%, 25/82), в сравнение с групата с плацебо (21%, 18/87). Броят на пациентите, които са спрели кортикостероидите на седмица 54, е по-голям в групата с доза 50 mg (41%, 32/78) и групата с доза 100 mg (33%, 27/82), в сравнение с групата с плацебо (22%, 19/87). Сред пациентите, които са включени в разширеното проучване, процентът на участниците, които остават на лечение без кортикостероиди като цяло се поддържа до седмица 216.

При пациенти, които не постигат клиничен отговор на седмица 6 в проучванията PURSUIT-Индукция е приложен голимумаб 100 mg на всеки 4 седмици в проучването PURSUIT-Поддържане. На седмица 14, 28% от тези пациенти постигат отговор, определен чрез частичен Мауо скор (по-нисък с ≥ 3 точки в сравнение с началото на индукционната терапия). На седмица 54, клиничните резултати, наблюдавани при тези пациенти са сходни с клиничните резултати, съобщени за пациентите, които постигат клиничен отговор на седмица 6.

На седмица 6, голимумаб значимо подобрява качеството на живот, измерено с промяната от изходно ниво в специфично за болестта измерване, IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire, въпросник за възпалителна болест на червата). Сред пациентите, приемали поддържащо лечение с голимумаб, подобрението в качеството на живот, измерено чрез IBDQ, е поддържано на седмица 54.

Приблизително 63% от пациентите получили голимумаб в началото на продължението на проучването (седмица 56) остават на лечение до края на проучването (последно приложение на голимумаб през седмица 212).

Имуногенност

По време на лечение с голимумаб могат да се развият антитела срещу голимумаб. Образването на антитела срещу голимумаб може да е свързано с намалена системна експозиция на голимумаб, но не е наблюдавана видима корелация между развитието на антитела и ефикасността. Наличието на антитела срещу голимумаб може да увеличи риска от реакции на мястото на инжектиране (вж. точка 4.8).

Педиатрична популация

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Безопасността и ефикасността на голимумаб са оценени в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, с фаза на оттегляне от лечението (GO-KIDS) при 173 деца (на възраст от 2 до 17 години) с активен рЈА, с най-малко 5 активни стави и незадоволителен отговор към МТХ. Деца с полиартикуларен ЈА (полиартрит с положителен или отрицателен ревматоиден фактор, разширен олигоартрит, ювенилен псориазичен артрит или системен ЈА, без настоящи системни симптоми) са включени в проучването. Медианата на броя активни стави на изходно ниво е 12, а средният CRP е 0,17 mg/dl.

Част 1 на проучването се състои от 16-седмична отворена фаза, в която 173-те включени деца получават подкожно голимумаб 30 mg/m² (максимално 50 mg) на всеки 4 седмици и МТХ. 154-те деца, които са достигнали отговор по ACR Ped 30 на седмица 16 са включени в Част 2 на проучването, рандомизираната фаза на оттегляне от лечението, и получават голимумаб 30 mg/m² (максимално 50 mg) + МТХ или плацебо + МТХ на всеки 4 седмици. След обостряне на заболяването, децата получават голимумаб 30 mg/m² (максимално 50 mg) + МТХ. На седмица 48, децата са включени в дългосрочно продължение на проучването.

Децата, включени в това проучване, показват отговори по ACR Ped 30, 50, 70 и 90 от седмица 4.

На седмица 16, 87% от децата отговарят по ACR Ped 30, а 79%, 66% и 36% от децата съответно отговарят по ACR Ped 50, ACR Ped 70 и ACR Ped 90. На седмица 16, 34% от децата имат неактивна болест, определена като наличие на всички от следните: нямат стави с активен артрит; нямат температура, обрив, серозит, спленомегалия, хепатомегалия или генерализирана лимфаденопатия, дължаща се на ЈА; нямат активен увеит; нормална ESR (< 20 mm/час) или

CRP (< 1,0 mg/dl); глобална оценка на лекаря за активността на заболяването (≤ 5 mm по VAS); продължителност на сутрешната скованост < 15 минути.

На седмица 16 всички компоненти на ACR Ped показват клинично значимо подобрение от изходното ниво (вж. Таблица 9).

Таблица 9
Подобрения от изходно ниво на компонентите на ACR Ped на седмица 16^a

	Медиана на подобрението в проценти
	Голимумаб 30 mg/m ² n ^b = 173
Глобална оценка на лекаря за заболяването (VAS ^c 0-10 cm)	88%
Глобална оценка на участника/родителя за цялостното състояние (VAS 0-10 cm)	67%
Брой на активните стави	92%
Брой на ставите с ограничен обхват на движение	80%
Физическа функция по CHAQ ^d	50%
ESR (mm/h) ^e	33%

^a изходно ниво = седмица 0

^b “n” отразява включените пациенти

^c VAS: визуална аналогова скала

^d CHAQ: Въпросник за оценка на детското здраве

^e ESR (mm/h): скорост на утаяване на еритроцитите (милиметри на час)

Първичната крайна точка при процента деца, които отговарят по ACR Ped 30 на седмица 16, и при които няма обостряне на заболяването между седмица 16 и седмица 48 не е достигната. При по-голямата част от децата няма обостряне между седмица 16 и седмица 48 (съответно 59% в голимумаб + MTX групата и 53% в плацебо + MTX групата; $p = 0,41$).

Предварително определените подгрупови анализи на първичната крайна точка според изходните стойности на CRP (≥ 1 mg/dl спрямо < 1 mg/dl) показва по-високи нива на обостряне при участници, лекувани с плацебо + MTX, спрямо голимумаб + MTX, при участници с изходни стойности на CRP ≥ 1 mg/dl (87% спрямо 40% $p = 0,0068$).

На седмица 48, 53% и 55% от децата, включени съответно в групата на голимумаб + MTX и групата на плацебо + MTX, отговарят по ACR Ped 30, и съответно 40% и 28% от децата в групата на голимумаб + MTX и групата на плацебо + MTX, са с неактивно заболяване.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с голимумаб в една или повече подгрупи от педиатричната популация при улцерозен колит (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След еднократно подкожно приложение на голимумаб при здрави доброволци или пациенти с RA, средното време за достигане на максимална серумна концентрация (T_{max}) варира от 2 до 6 дни. Подкожното инжектиране на 50 mg голимумаб на здрави доброволци води до постигане на средно \pm стандартно отклонение в максимална серумна концентрация (C_{max}) $3,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g/ml}$.

След еднократно подкожно инжектиране на 100 mg, абсорбцията на голимумаб е сходна в мишницата, корема и бедрото, със средна абсолютна бионаличност 51%. Тъй като след подкожно приложение голимумаб показва приблизително линейна дозозависима

фармакокинетика, се очаква абсолютната бионаличност на 50 mg или 200 mg голимумаб да е сходна.

Разпределение

При еднократно i.v. приложение средният обем на разпределение е 115 ± 19 ml/kg.

Елиминиране

Системният клирънс на голимумаб е изчислен на $6,9 \pm 2,0$ ml/дневно/kg. Терминалният полуживот е изчислен на приблизително 12 ± 3 дни при здрави доброволци, като сходни стойности са наблюдавани и при пациенти с RA, PsA, AS или UC.

При подкожно приложение на 50 mg голимумаб при пациенти с RA, PsA или AS на всеки 4 седмици серумните концентрации достигат стационарно състояние на седмица 12. При съпътстваща употреба с MTX, лечението с 50 mg голимумаб подкожно на всеки 4 седмици води до средни (\pm стандартно отклонение) най-ниски серумни концентрации в стационарно състояние от приблизително $0,6 \pm 0,4$ μ g/ml при пациенти с активен RA независимо от лечението с MTX, приблизително $0,5 \pm 0,4$ μ g/ml при пациенти с активен PsA и приблизително $0,8 \pm 0,4$ μ g/ml при пациенти с AS. При пациенти с nr-Axial SpA, средните серумни концентрации на голимумаб в стационарно състояние са сходни с тези, наблюдавани при пациенти с AS след подкожно приложение на 50 mg голимумаб на всеки 4 седмици.

Пациентите с RA, PsA или AS, които не са на съпътстващо лечение с MTX, са с приблизително 30% по-ниски от най-ниските концентрации на голимумаб в стационарно състояние от тези, лекувани съпътстващо с голимумаб и MTX. При ограничен брой пациенти с RA, лекувани с голимумаб, прилаган подкожно за период от 6 месеца, съпътстващата употреба на MTX намалява клирънса на голимумаб с приблизително 36%. Популационният фармакокинетичен анализ обаче показва, че съпътстващата употреба на NSAID, перорални кортикостероиди или сулфасалазин не повлиява клирънса на голимумаб.

След индукционни дози от 200 mg и 100 mg голимумаб съответно на седмици 0 и 2, и след това на всеки 4 седмици поддържащи дози 50 mg или 100 mg голимумаб подкожно на пациенти с UC, серумните концентрации голимумаб достигат стационарно състояние приблизително 14 седмици след началото на терапията. Лечението с 50 mg или 100 mg голимумаб подкожно на всеки 4 седмици по време на периода на поддържане, води до средни стационарни най-ниски серумни концентрации от съответно приблизително $0,9 \pm 0,5$ μ g/ml и $1,8 \pm 1,1$ μ g/ml.

При пациенти с UC, лекувани с 50 mg или 100 mg голимумаб подкожно на всеки 4 седмици, съпътстващата употреба на имуномодулатори не показва съществен ефект върху стационарните най-ниски нива на голимумаб.

Пациентите, развили антитела срещу голимумаб, като цяло са с ниски стойности на най-ниските серумни концентрации на голимумаб в стационарно състояние (вж. точка 5.1).

Линейност

При еднократно интравенозно приложение при пациенти с RA, голимумаб показва приблизително линейна дозозависима фармакокинетика в дозовия интервал от 0,1 до 10,0 mg/kg. След единична подкожна доза в дозовия диапазон от 50 mg до 400 mg при здрави доброволци се наблюдава приблизително пропорционална на дозата фармакокинетика.

Влияние на телесното тегло върху фармакокинетиката

Съществува тенденция към повишаване на клирънса на голимумаб с повишаване на телесното тегло (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на голимумаб е определена при 173 деца с рJA на възраст от 2 до 17 години. В проучването при рJA, децата получили голимумаб 30 mg/m² (максимално 50 mg) подкожно на всеки 4 седмици, имат медиана на най-ниските концентрации на

голимумаб в стационарно състояние, които са сходни при различните възрастови групи, и които са близки до, или малко по-високи в сравнение с тези, наблюдавани при възрастни пациенти с РА, получавали голимумаб 50 mg на всеки 4 седмици.

Популационното фармакокинетично/фармакодинамично моделиране и симулация при деца с рЛА потвърждава връзката между серумните експозиции на голимумаб и клиничната ефикасност, и подкрепя твърдението, че при схема на прилагане на голимумаб 50 mg на всеки 4 седмици при деца с рЛА и тегло най-малко 40 kg се постигат експозиции подобни на тези, показани като ефикасни при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

С голимумаб не са провеждани проучвания за мутагенност, за влияние върху фертилитета при животни и за дългосрочна канцерогенност.

В проучване за влиянието върху фертилитета и общата репродуктивна функция при мишки, в което е използвано аналогично антитяло, селективно инхибиращо функционалната активност на мишия TNF α , броят на бременните мишки намалява. Не е известно дали това се дължи на ефект при мъжките и/или женските мишки. При проучване за токсичност по отношение на развитието при мишки, след приложение на същото аналогично антитяло, както и при проучване на голимумаб при дългоопашати макаци, няма данни за токсичност при майката, ембриотоксичност или тератогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин
L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат
трехалоза
полисорбат 80 (E 433)
вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Предвид липсата на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Gotenfia може да се съхранява при максимална температура до 25°C, еднократно за период до 15 дни, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност, напечатан върху

картонената опаковка. Новият срок на годност трябва да бъде написан върху картонената опаковка (до 15 дни от датата на изваждане от хладилника).

Веднъж след като Gotenfia е съхраняван при стайна температура, не трябва да се връща отново за съхранение в хладилник. Gotenfia трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 15 дни при съхранение на стайна температура.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Gotenfia 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
0,5 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с фиксирана игла (неръждаема стомана) и капаче на иглата (каучук, съдържащ латекс). Gotenfia се предлага в опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена спринцовка и 3 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Gotenfia се доставя като предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба. Във всяка опаковка има указания за употреба, в които подробно е описано как се използва спринцовката. След изваждане на предварително напълнената спринцовка от хладилника, преди инжектирането на Gotenfia трябва да се изчака 30 минути, за да може разтворът да достигне стайна температура. Спринцовката не трябва да се разклаща.

Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт. Gotenfia не трябва да се използва, ако разтворът е с променен цвят, мътен или съдържащ видими чужди частици.

Подробни указания за подготвянето и приложението на Gotenfia предварително напълнена спринцовка са дадени в листовката за пациента.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/2009/001 [1 предварително напълнена спринцовка]
EU/1/25/2009/002 [3 предварително напълнени спринцовки]

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gotenfia 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка 1 ml предварително напълнена спринцовка съдържа 100 mg голимумаб* (golimumab).

* Човешко моноклонално антитяло от клас IgG1к, получено в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (Chinese Hamster Ovary - CHO) чрез рекомбинантна ДНК-технология.

Помощно вещество с известно действие

Всеки ml съдържа 0,2 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция)

Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит (RA)

Gotenfia, в комбинация с метотрексат (MTX), е показан за:

- лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни, когато отговорът на лечението с модифициращи болестта антиревматоидни средства (DMARD), включително и с MTX, не е достатъчен.
- лечение на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които преди това не са лекувани с MTX.

Има данни, че голимумаб в комбинация с MTX намалява скоростта на прогресия на ставното увреждане, оценено рентгенографски, и подобрява физическата функция.

За информация относно показанието полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, моля вижте КХП на Gotenfia 50 mg.

Псориатичен артрит (PsA)

Gotenfia, самостоятелно или в комбинация с MTX, е показан за лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът на предшестващо лечение с модифициращи болестта DMARD, не е достатъчен. Има данни, че голимумаб намалява скоростта на прогресия на периферното ставно увреждане, оценено рентгенографски, при пациенти с полиартикуларни симетрични подтипове на заболяването (вж. точка 5.1) и подобрява телесните функции.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозираш спондилит (AS)

Gotenfia е показан за лечение на тежък активен анкилозираш спондилит при възрастни, които са имали недостатъчен отговор на конвенционалното лечение.

Нерентгенографски аксиален спондилоартрит (Non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-Axial SpA)

Gotenfia е показан за лечение при възрастни пациенти с тежък, активен нерентгенографски аксиален спондилоартрит с обективни признаци на възпаление, проявен чрез повишен С-реактивен протеин (CRP) и/или е доказан чрез ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), които са имали недостатъчен отговор или са имали непоносимост към нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Улцерозен колит (UC)

Gotenfia е показан за лечение на умерен до тежък активен улцерозен колит при възрастни пациенти с неадекватен отговор към стандартна терапия, включваща кортикостероиди и 6-меркаптопурин (6-MP) или азатиоприн (AZA), или които имат непоносимост или медицински противопоказания за тези терапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на ревматоиден артрит, псориаатичен артрит, анкилозираш спондилит, нерентгенографски аксиален спондилоартрит или улцерозен колит. На пациентите, лекувани с Gotenfia, трябва да бъде предоставена Карта на пациента.

Дозировка

Ревматоиден артрит

Gotenfia 50 mg, приложен веднъж месечно, на една и съща дата.

Gotenfia трябва да се прилага съпътстващо с МТХ.

Псориаатичен артрит, анкилозираш спондилит или нерентгенографски аксиален спондилоартрит

Gotenfia 50 mg, приложен веднъж месечно, на една и съща дата.

За всички изброени по-горе показания наличните данни говорят, че клиничен отговор обикновено се постига след 12 до 14-седмично лечение (след 3-4 дози). При пациенти без данни за терапевтичен ефект през този период продължаването на лечението трябва да се преоцени.

Пациенти с телесно тегло над 100 kg

За всички изброени по-горе показания при пациенти с RA, PsA, AS или nr-Axial SpA с телесно тегло над 100 kg, при които след 3 до 4 дози не се постигне задоволителен клиничен отговор, може да се обсъди повишаване на дозата на голимуаб до 100 mg веднъж месечно, като се вземе предвид повишеният риск от определени сериозни нежелани реакции при дозата от 100 mg в сравнение с дозата от 50 mg (вж. точка 4.8). При пациенти без данни за терапевтичен ефект след 3 до 4 допълнителни дози от 100 mg продължаването на лечението трябва да се преоцени.

Улцерозен колит

Пациенти с телесно тегло под 80 kg

Gotenfia се прилага като начална доза от 200 mg, последвана от 100 mg през втората седмица. При пациенти със задоволителен отговор трябва да се прилагат 50 mg на седмица 6 и след това на всеки 4 седмици. Пациентите с незадоволителен отговор може да се повлияят положително от продължаване на лечението със 100 mg на седмица 6 и след това на всеки 4 седмици (вж. точка 5.1).

Пациенти с телесно тегло 80 kg и повече

Gotenfia се прилага като начална доза от 200 mg, последвана от 100 mg през втората седмица, а след това 100 mg на всеки 4 седмици (вж. точка 5.1).

По време на поддържащото лечение дозата на кортикостероидите може да се намали постепенно съгласно ръководствата в клиничната практика.

Според наличните данни, клиничен отговор се постига 12-14 седмици след започване на лечението (след 4 дози). При пациенти, при които през този период няма данни за терапевтична полза, трябва да се обмисли продължаване на лечението.

Пропуснатата доза

Ако пациентът забрави да си инжектира Gotenfia на планираната дата, той трябва да си инжектира пропуснатата доза веднага щом си спомни за това. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не си инжектират двойна доза, за да компенсират пропуснатата.

Следващата доза трябва да бъде приложена според дадените по-долу препоръки:

- Ако от определения момент за инжектиране на дозата са минали по-малко от 2 седмици, пациентът трябва да си инжектира пропуснатата доза и да продължи по първоначалната схема на приложение.
- Ако от определения момент за инжектиране на дозата са минали повече от 2 седмици, пациентът трябва да си инжектира пропуснатата доза и да премине към нова схема на приложение, започваща от момента на инжектиране на пропуснатата доза.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не се налага корекция на дозата при хора в старческа възраст.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Голимумаб не е изпитван при тези популации пациенти. Не могат да се дадат препоръки за дозировката.

Педиатрична популация

Голимумаб 100 mg не се препоръчва при деца на възраст под 18 години.

Начин на приложение

Gotenfia е за подкожно приложение. След съответно обучение в техниката на подкожно инжектиране, пациентите могат да се самоинжектират, ако техният лекар прецени за подходящо, с последващо медицинско наблюдение, ако е необходимо. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да инжектират назначеното количество Gotenfia съгласно подробните указания за употреба, дадени в листовката за пациента. Ако се налага да се приложат няколко инжекции, те трябва да се правят на различни места по тялото.

За указания за употреба вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активна туберкулоза (ТВ) или друга тежка инфекция като сепсис, както и опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

Умерено тежка или тежка сърдечна недостатъчност (клас III/IV по NYHA) (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на прилагания продукт трябва да бъдат ясно записани.

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за развитие на инфекции, включително и туберкулоза – преди, по време на и след края на лечението с голимумаб. Предвид това, че елиминирането на голимумаб може да продължи до 5 месеца, проследяването трябва да продължи и през този период. При пациенти, развили тежка инфекция или сепсис, лечението с голимумаб не трябва да продължава (вж. точка 4.3).

Голимумаб не трябва да се прилага при пациенти с клинично значима активна инфекция. Когато се обсъжда приложението на голимумаб при пациенти с хронична инфекция или анамнеза за рецидивиращи инфекции, трябва да се подхожда с повишено внимание. Пациентите трябва да бъдат посъветвани за потенциалните рискови фактори за инфектиране и да ги избягват.

Пациентите, приемащи TNF блокери, са по-податливи към развитие на тежки инфекции. При пациенти, лекувани с голимумаб, се съобщава за бактериални (включително сепсис и пневмония), микобактериални (включително ТВ), инвазивни гъбични и опортюнистични инфекции, включително и с летален изход. Някои от тежките инфекции са докладвани при пациенти на съпътстващо имunosупресивно лечение, което, в допълнение към сегашното им заболяване, ги предразполага към развитие на инфекции. Пациентите, развили нова инфекция по време на лечение с голимумаб, трябва да бъдат внимателно проследявани и да бъдат подложени на цялостна диагностична оценка. При пациентите, развили нова сериозна инфекция или сепсис, приложението на голимумаб трябва да бъде прекратено и да се проведе подходящо противомикробно или противогъбично лечение, докато инфекцията не бъде овладяна.

При пациенти, живели или пътували в райони, където инвазивните гъбични инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза са ендемични, ползите и рисковете от лечението с голимумаб трябва внимателно да се обсъдят, преди да се назначи лечение с голимумаб. Ако при рискови пациенти, лекувани с голимумаб, се развие сериозно системно заболяване, трябва да се подозира инвазивна гъбична инфекция. Ако е възможно, диагнозата и приложението на емпирична противогъбична терапия при тези пациенти трябва да се направи след консултация с лекар с опит в лечението на пациенти с инвазивни гъбични инфекции.

Туберкулоза

Има съобщения за развитие на туберкулоза при пациенти, получаващи голимумаб. Трябва да се отбележи, че в повечето от тези съобщения става въпрос за извънбелодробна туберкулоза, изявяваща се както като локализирано, така и като дисеминирано заболяване.

Преди започване на лечението с голимумаб, всички пациенти трябва да бъдат оценени както за активна, така и за неактивна („латентна”) туберкулоза. Оценката трябва да включва обстойна медицинска анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможен предшестваш контакт с туберкулоза и минало и/или настоящо имunosупресивно лечение. Трябва да се извършат съответните тестове за скрининг, т.е. кожен туберкулинов тест или кръвни изследвания и рентгенография на гръден кош, на всички пациенти (може да са в сила местни изисквания). Препоръчва се резултатите от тези изследвания да се запишат в Карта на пациента. Напомня се на предписващите лекари за риск от фалшивоотрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако бъде диагностицирана активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с голимумаб (вж. точка 4.3).

При съмнение за латентна туберкулоза, трябва да се направи консултация с лекар с опит в лечението на туберкулоза. При всички описани по-долу случаи трябва внимателно да се прецени съотношението полза/риск на лечението с голимумаб.

Ако бъде диагностицирана неактивна („латентна“) туберкулоза, преди започване на лечението с голимумаб трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства в съответствие с местните изисквания.

При пациенти, които имат няколко рискови фактора за туберкулоза или значими рискови фактори и отрицателно изследване за латентна туберкулоза, трябва да се обсъди провеждане на лечение с противотуберкулозни средства преди започване на лечението с голимумаб. Назначаването на туберкулостатично лечение, преди да се започне приложение на голимумаб, трябва да се обсъди и при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не е сигурно, че е проведено адекватно лечение с противотуберкулозни средства.

При пациенти, лекувани с голимумаб, са възникнали случаи на активна туберкулоза по време на и след лечение за латентна туберкулоза. Пациентите, приемащи голимумаб, трябва стриктно да се проследяват за признаци и симптоми на активна туберкулоза, включително пациентите, които са имали отрицателно изследване за латентна туберкулоза, пациенти, които са на лечение за латентна туберкулоза и пациенти, които са били лекувани за туберкулозна инфекция.

Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако по време на или след лечение с голимумаб се появят признаци/симптоми, които предполагат наличие на туберкулоза (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет).

Реактивация на вируса на хепатит В

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, включително голимумаб, които са хронични носители на вируса на хепатит В (т.е. са HBsAg-положителни), е наблюдавано реактивиране на вируса. Някои от случаите са били с летален изход.

Пациентите трябва да бъдат изследвани за HBV инфекция преди започване на лечение с голимумаб. При пациенти, които са позитивни за HBV инфекция, се препоръчва консултация с лекар, който има опит в лечението на хепатит В.

По време на лечението и няколко месеца след края му носителите на HBV, при които се налага лечение с голимумаб, трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция. Няма достатъчно данни за съпътстващо лечение на носителите на HBV с TNF-антагонист и противовирусен препарат с цел предотвратяване на реактивацията на HBV. При пациенти, при които вирусът на хепатит В се реактивира, лечението с голимумаб трябва да се спре и да се започне ефикасно противовирусно лечение с подходящо поддържащо лечение.

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

Не е известна потенциалната роля на лечението с TNF блокер за развитието на злокачествени заболявания. Въз основа на наличните данни към настоящия момент не се изключва евентуален риск за развитие на лимфоми, левкемия или други злокачествени заболявания при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. Трябва да се подхожда с повишено внимание при започване на лечение с TNF блокер при пациенти с анамнеза за злокачествено заболяване или при продължаване на лечение с TNF блокер при пациенти, развили злокачествено заболяване.

Злокачествени заболявания при педиатрични пациенти

В постмаркетингови условия има съобщения за злокачествени заболявания, някои с фатален изход, при деца, юноши и млади хора (до 22-годишна възраст), лекувани с TNF-блокери (начало на лечението \leq 18-годишна възраст). Приблизително половината от тези случаи са лимфоми. Другите случаи обхващат различни злокачествени заболявания, включително редки заболявания, обикновено свързани с имunosупресия. При деца и юноши, лекувани с TNF-блокери, не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания.

Лимфом и левкемия

В контролираните етапи на клиничните изпитвания на всички TNF блокери, включително Gotenfia, при пациентите на лечение с TNF-антагонист са наблюдавани повече случаи на развитие на лимфом в сравнение с пациентите от контролните групи. В клиничните изпитвания на голимумаб фаза II и III при пациенти с RA, PsA и AS честотата на развитие на лимфом при пациентите, лекувани с голимумаб, е по-висока от средната за общата популация. Съобщени са случаи на левкемия при пациенти, лекувани с голимумаб. При пациенти с ревматоиден артрит с голяма давност и висока активност на възпалителното заболяване съществува повишен риск от поява на лимфом и левкемия, което усложнява оценката на риска.

При пациенти, лекувани с други TNF-блокери са съобщавани редки случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (HSTCL) в постмаркетинговия период (вж. точка 4.8). Този рядък тип Т-клетъчен лимфом е с много агресивен ход на заболяването и обикновено завършва летално. Повечето от случаите са възникнали при юноши и мъже в млада възраст, като почти всички са били на съпътстващо лечение с азатиоприн (AZA) или 6-меркаптопурин (6-MP) за възпалително заболяване на червата. Потенциалният риск при комбиниране на AZA или 6-MP с голимумаб трябва внимателно да се обмисли. Рискът за развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с TNF-блокери, не може да се изключи.

Злокачествени заболявания, различни от лимфом

В контролираните етапи на клиничните изпитвания на Gotenfia фаза II и III при пациенти с RA, PsA, AS и UC честотата на злокачествените заболявания, различни от лимфом (с изключение на немеланомен кожен рак), е сходна между пациентите на лечение с голимумаб и тези от контролните групи.

Дисплазия/карцином на дебелото черво

Не е известно дали лечението с голимумаб повлиява риска за развитие на дисплазия или карцином на дебелото черво. На всички пациенти с улцерозен колит, които са с повишен риск за дисплазия или карцином на дебелото черво (напр. пациенти с дългогодишен улцерозен колит или първичен склерозиращ холангит) или които имат анамнеза за дисплазия или карцином на дебелото черво, трябва редовно да се прави скрининг за дисплазия преди терапията и в хода на заболяването. Този преглед трябва да включва колоноскопия и биопсия съгласно националните ръководства. При пациенти с новодиагностицирана дисплазия, лекувани с голимумаб, рисковете и ползите за отделните пациенти трябва внимателно да се преценят и да се обмисли дали да се продължи терапията.

В експлораторно клинично изпитване за оценка на приложението на голимумаб при пациенти с тежка персистираща астма са докладвани повече съобщения за злокачествени новообразувания при пациентите, лекувани с голимумаб, в сравнение с пациентите от контролните групи (вж. точка 4.8). Значимостта на тези резултати не е известна.

В експлораторно клинично изпитване за оценка на друг TNF-антагонист – инфликсимаб, при пациенти с умерено тежка до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), са докладвани повече съобщения за злокачествени заболявания, предимно на белия дроб или главата и шията, при пациентите, лекувани с инфликсимаб, в сравнение с пациентите от контролните групи. Всички пациенти са били тежки пушачи. Следователно трябва да се подхожда с повишено внимание при приложение на който и да е TNF-антагонист при пациенти с ХОББ, както и при пациенти с повишен риск от развитие на злокачествено заболяване поради тютюнопушене.

Рак на кожата

При пациенти, лекувани с TNF-блокиращи средства, включително голимумаб, се съобщава за меланом и Merkel-клетъчен карцином (вж. точка 4.8). Препоръчват се периодични дерматологични прегледи, особено при пациенти с рискови фактори за рак на кожата.

Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН)

Съобщени са случаи на влошаване на застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) и поява на ЗСН при TNF блокери, включително и голимумаб. Някои от случаите са с летален изход. В клинично изпитване на друг TNF-антагонист са наблюдавани влошаване на съществуваща застойна сърдечна недостатъчност и повишена смъртност в резултат на ЗСН. Голимумаб не е проучван при пациенти със ЗСН. Голимумаб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с лека сърдечна недостатъчност (клас I/II по NYHA). Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани и при поява или прогресиране на симптомите на сърдечна недостатъчност приложението на голимумаб трябва да бъде прекратено (вж. точка 4.3).

Неврологични събития

Приложението на TNF-антагонист, включително и голимумаб, е свързано със случаи на поява или екзацербация на симптомите и/или рентгенологичните данни за демиелинизиращи процеси на централната нервна система, включително множествена склероза и периферни демиелинизиращи нарушения. При пациенти с предшестващо или новопоявило се демиелинизиращо нарушение трябва внимателно да се прецени съотношението риск/полза от лечението с TNF-антагонист, преди да се започне лечение с голимумаб. Трябва да се обсъди прекратяване на лечението с голимумаб, ако възникнат тези нарушения (вж. точка 4.8).

Операции

Опитът по отношение на безопасността на голимумаб скоро след хирургични интервенции, включително и артропластика, е ограничен. Ако се планира хирургична интервенция, трябва да се вземе предвид дългият полуживот на лекарствения продукт. Пациент, при когото се налага хирургична интервенция по време на лечението с голимумаб, трябва да бъде внимателно проследяван за развитие на инфекции, като при нужда трябва да се вземат съответните мерки.

Имуносупресия

Тъй като TNF е медиатор на възпалението и повлиява клетъчния имуноен отговор, съществува вероятност TNF-антагонистите, включително и голимумаб, да засягат защитата срещу инфекции и развитие на злокачествени новообразувания.

Автоимунни процеси

Относителният дефицит на TNF α , причинен от лечението с TNF-антагонист, може да доведе до отключването на автоимунни процеси. Ако след приложение на голимумаб се развият симптоми, характерни за лупус-подобен синдром, и антителата срещу двойноверижната ДНК се позитивират, лечението с голимумаб трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

Има съобщения за случаи на панцитопения, левкопения, неутропения, агранулоцитоза, апластична анемия и тромбоцитопения при пациенти, получаващи TNF блокери, включително голимумаб. Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако развият признаци и симптоми, които предполагат наличие на кръвна дискразия (напр. персистиращ фебрилитет, кръвонасядания, кръвене, бледност). При пациенти с установени хематологични аномалии трябва да се обсъди прекратяване на лечението с голимумаб.

Съпътстващо приложение на TNF-антагонисти и анакинра

При клинични проучвания са наблюдавани сериозни инфекции и неутропения при съпътстващо приложение на анакинра и друг TNF блокер, етанерцепт, без допълнителна клинична полза. Поради характера на нежеланите реакции, наблюдавани при тази комбинирана терапия, сходни прояви на токсичност може да се проявят и в резултат на комбинацията от анакинра и друг TNF блокер. Комбинирането на голимумаб и анакинра не се препоръчва.

Съпътстващо приложение на TNF-антагонисти и абатацепт

В клинични проучвания съпътстващото приложение на TNF-антагонисти и абатацепт е било свързано с повишен риск от развитие на инфекции в сравнение с лечението само с

TNF-антагонист, включително и сериозни инфекции, без съвместното им приложение да носи клинична полза. Комбинирането на голимумаб и абатацепт не се препоръчва.

Съпътстващо приложение с други биологични лекарствени продукти

Няма достатъчно информация по отношение на съпътстващата употреба на голимумаб с други биологични лекарствени продукти, използвани за лечение на същите заболявания, за които се използва голимумаб. Съпътстващата употреба на голимумаб с тези биологични продукти не се препоръчва поради възможността за повишаване на риска от инфекция и други потенциални фармакологични взаимодействия.

Преминаване от един вид биологичен DMARD към друг

Необходимо е повишено внимание и пациентите трябва да продължат да бъдат проследявани при преминаване от един биологичен лекарствен продукт към друг (различни молекули или с различни механизми на действие), тъй като припокриването на биологична активност може допълнително да повиши риска от нежелани реакции, включително инфекция.

Ваксинации/терапевтични инфекциозни агенти

На пациентите, лекувани с голимумаб, могат да се правят ваксини, с изключение на живи ваксини (вж. точки 4.5 и 4.6). Данните за отговора при ваксиниране с живи ваксини или за вторично предаване на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, които са на лечение с анти-TNF продукти, са ограничени. Употребата на живи ваксини може да доведе до клинични инфекции, включително дисеминирани инфекции.

Друга употреба на терапевтични инфекциозни агенти като живи атенюирани бактерии (напр. вливане на BCG в пикочния мехур при лечение на рак) може да доведе до клинични инфекции, включително дисеминирани инфекции. Препоръчва се да не се прилагат терапевтични инфекциозни агенти съпътстващо с голимумаб.

Алергични реакции

При постмаркетинговия опит са съобщени сериозни системни реакции на свръхчувствителност (включително анафилактична реакция) след приложение на голимумаб. Някои от тези реакции са настъпили след първото приложение на голимумаб. Ако се развие анафилактична или друга сериозна алергична реакция, приложението на голимумаб трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.

Свръхчувствителност към латекс

Капачето на иглата в предварително напълнената спринцовка е направено от естествен сух каучук, съдържащ латекс, и е възможно да предизвика алергични реакции при пациенти, свръхчувствителни към латекс.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

В клинични проучвания фаза III за лечение на RA, PsA, AS и UC като цяло не са забелязани разлики по отношение на нежеланите събития (НС), сериозните нежелани събития (СНС) и сериозните инфекции при пациенти на 65 или повече години, лекувани с голимумаб, и по-млади пациенти. Все пак, при лечение на хора в старческа възраст трябва да се подхожда с повишено внимание, особено по отношение на появата на инфекции. В проучването за nr-Axial SpA не са включени пациенти на възраст 45 или повече години.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не са провеждани специални проучвания на голимумаб при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. При пациенти с нарушена чернодробна функция голимумаб трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 0,2 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка, което е еквивалентно на 0,2 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

Риск за лекарствени грешки

Gotenfia е разрешен за употреба за подкожно приложение в количества на активното вещество в дозова единица 50 mg и 100 mg. Важно е да се използва правилното количество активно вещество в дозова единица, за да бъде приложена правилната доза, както е посочено в „Дозировка“ (вж. точка 4.2). Необходимо е повишено внимание, за да се достави правилното количество активно вещество, и да се гарантира, че няма субдозирание или свръхдозирание при пациентите.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Съпътстващо приложение с други биологични лекарствени продукти

Комбинирането на голимумаб с други биологични лекарствени продукти, използвани за лечение на същите заболявания, за които се използва и голимумаб, включително анакинра и абатацепт не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Живи ваксини/терапевтични инфекциозни агенти

По време на лечението с голимумаб не трябва да се прилагат живи ваксини (вж. точки 4.4 и 4.6).

Терапевтични инфекциозни агенти не трябва да се прилагат съпътстващо с голимумаб (вж. точка 4.4).

Метотрексат

Независимо от това, че съпътстващото приложение с MTX води до по-високи концентрации на голимумаб в стационарно състояние при пациенти с RA, PsA или AS, данните не говорят за необходимост от корекция на дозата нито на голимумаб, нито на MTX (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция за предпазване от бременност и да продължат да я използват поне 6 месеца след последното приложение на голимумаб.

Бременност

Има проспективно събрани данни за умерен брой (приблизително 400) бременности с експозиция на голимумаб, които са довели до живи раждания с известни резултати, включително 220 бременности с експозиция през първия триместър. В популационно проучване от Северна Европа, включващо 131 бременности (и 134 кърмачета) са наблюдавани 6/134 (4,5%) събития на сериозни вродени аномалии след експозиция *in utero* на голимумаб спрямо 599/10 823 (5,5%) събития след системна небиологична терапия, в сравнение с 4,6% в общата популация на проучването. Съотношенията на шансовете, коригирани за смущаващи фактори, са съответно OR 0,79 (95% CI 0,35-1,81) за голимумаб спрямо системна небиологична терапия и OR 0,95 (95% CI 0,42-2,16) за голимумаб спрямо общата популация.

Тъй като голимумаб инхибира TNF, приложението му по време на бременността може да засегне нормалния имунен отговор на новороденото. Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие и раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Наличният клиничен опит е

ограничен. Голимумаб трябва да се използва по време на бременност само ако лечението е наистина наложително.

Голимумаб преминава през плацентата. След лечение с TNF-блокиращо моноклонално анти тяло по време на бременността, анти тялото се установява до 6 месеца в серума на кърмачета, родени от лекуваните жени. В резултат на това тези кърмачета може да са с повишен риск от развитие на инфекция. Не се препоръчва приложение на живи ваксини при кърмачета с експозиция на голимумаб *in utero*, 6 месеца след последната инжекция с голимумаб на майката по време на бременността (вж. точки 4.4 и 4.5).

Кърмене

Не е известно дали голимумаб се екскретира в кърмата или се резорбира системно след поглъщане. При маймуни е доказано, че голимумаб преминава в кърмата и понеже човешките имуноглобулини се екскретират в кърмата, жените не трябва да кърмят по време на лечението с голимумаб и поне 6 месеца след края му.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания с голимумаб върху фертилитета при животни. Проучване на фертилитета при мишки, с използване на аналогично анти тяло, което избирателно инхибира функционалната активност на мишия TNF α , не показва значими ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

голимумаб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това след приложение на Gotenfia може да се появи замаяване (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

През контролирания период на основните изпитвания за RA, PsA, AS, nr-Axial SpA и UC инфекция на горните дихателни пътища е била най-честата нежелана реакция (НР), която се съобщава при 12,6% от пациентите, лекувани с голимумаб в сравнение с 11,0% при контролните пациенти. Най-сериозните НР, съобщени за голимумаб, включват сериозни инфекции (включително сепсис, пневмония, ТВ, инвазивни гъбични и опортюнистични инфекции), демиелинизиращи нарушения, реактивация на HBV, ЗСН, автоимунни процеси (лупус-подобен синдром), хематологични реакции, сериозна системна свръхчувствителност (включително анафилактична реакция), васкулит, лимфом и левкемия (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

НР, наблюдавани в клинични изпитвания и съобщени при постмаркетинговата употреба на голимумаб в света, са описани в Таблица 1. В рамките на системно-органните класове НР са изброени по честота според следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1
Табличен списък на НР

Системо-органни класове по MedDRA	Нежеланите реакции
Инфекции и инфестации	
Много чести:	Инфекция на горните дихателни пътища (назофарингит, фарингит, ларингит и ринит)

Чести:	Бактериални инфекции (като целулит), инфекция на долните дихателни пътища (като пневмония), вирусни инфекции (като грип и херпес), бронхит, синусит, повърхностни гъбични инфекции, абсцес
Нечести:	Сепсис, включително септичен шок, пиелонефрит
Редки:	Туберкулоза, опортюнистични инфекции (като например инвазивни гъбични инфекции [хистоплазма, кокцидиоидомикоза, пневмоцистоза], бактериална, атипична микобактериална и протозойна инфекция), реактивация на вируса на хепатит В, бактериален артрит, инфекциозен бурсит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Нечести:	Неоплазми (като рак на кожата, сквамозноклетъчен карцином и меланоцитен невус)
Редки:	Лимфом, левкемия, меланом, Merkel-клетъчен карцином
С неизвестна честота:	Хепатоспленален Т-клетъчен лимфом*, сарком на Kaposi
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести:	Левкопения (включително неутропения), анемия
Нечести:	Тромбоцитопения, панцитопения
Редки:	Апластична анемия, агранулоцитоза
Нарушения на имунната система	
Чести:	Алергични реакции (bronхоспазъм, свръхчувствителност, уртикария), позитивиране на автоантитела
Редки:	Сериозни системни реакции на свръхчувствителност (включително анафилактична реакция), васкулит (системен), саркоидоза
Нарушения на ендокринната система	
Нечести:	Тироидни нарушения (като хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм и струма)
Нарушения на метаболизма и храненето	
Нечести:	Повишаване на нивата на кръвната захар, повишаване на нивата на липидите
Психични нарушения	
Чести:	Депресия, безсъние
Нарушения на нервната система	
Чести:	Замайване, главоболие, парестезия
Нечести:	Нарушено равновесие
Редки:	Демиелинизиращи нарушения (централни или периферни), дисгеузия
Нарушения на очите	
Нечести:	Нарушения на зрението (като замъглено зрение и намалена зрителна острота), конюнктивит, алергия на очите (като сърбеж в очите и дразнене)
Сърдечни нарушения	
Нечести:	Аритмия, исхемични нарушения на коронарните артерии.
Редки:	Застойна сърдечна недостатъчност (новопоявила се или влошаване на вече съществуваща)
Съдови нарушения	
Чести:	Артериална хипертония

	Нечести:	Тромбоза (като дълбока венозна тромбоза или тромбоза на аортата), зачервяване на лицето
	Редки:	Феномен на Raynaud
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
	Чести:	Астма и свързани с астмата симптоми (като хриптене и бронхиална хиперактивност)
	Нечести:	Интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения		
	Чести:	Диспепсия, гастроинтестинална и абдоминална болка, гадене, стомашно-чревни възпалителни нарушения (като гастрит и колит), стоматит
	Нечести:	Констипация, гастроезофагеална рефлуксна болест
Хепато-билиарни нарушения		
	Чести:	Повишаване на аланин аминотрансферазата, повишаване на аспартат аминотрансферазата
	Нечести:	Холелитиаза, чернодробни нарушения
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
	Чести:	Пруритус, обрив, алопеция, дерматит
	Нечести:	Булозни кожни реакции, псориазис (новопоявил се или влошаване на вече съществуващ псориазис, палмарен/плантарен и пустулозен), уртикария
	Редки:	Лихеноидни реакции, ексфолиация на кожата, васкулит (кожен)
	С неизвестна честота:	Влошаване на симптомите на дерматомиозит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
	Редки:	Лупус-подобен синдром
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		
	Редки:	Нарушения на пикочния мехур, бъбречни нарушения
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		
	Нечести:	Нарушения на гърдите, менструални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
	Чести:	Пирексия, астения, реакция на мястото на инжектиране (като еритем на мястото на инжектиране, уртикария, индурация, болка, кръвонасядане, пруритус, дразнене, и парестезия), дискомфорт в областта на гръдния кош
	Редки:	Забавено зарастване на рани
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		
	Чести:	Фрактури на костите

* Наблюдавани при други TNF блокери.

В тази точка, медианата на периода на проследяване (приблизително 4 години) като цяло е представена за всяко приложение на голимуаб. Когато приложението на голимуаб е описано спрямо дозата, медианата на периода на проследяване се променя (приблизително 2 години при доза от 50 mg, приблизително 3 години при доза от 100 mg), като пациентите може да са преминали от една доза към друга.

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

През контролирания период на основните изпитвания, се наблюдава инфекция на горните дихателни пътища като най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция при 12,6% от лекуваните с голимумаб пациенти (честота на 100 човекогодина: 60,8, 95% CI: 55,0, 67,1), в сравнение с 11,0% при контролните пациенти (честота на 100 човекогодина: 54,5; 95% CI: 46,1, 64,0). В контролирани и неконтролирани етапи на проучванията, с медиана на проследяване приблизително 4 години, честотата на инфекции на горните дихателни пътища на 100 човекогодина е била 34,9 случая; 95% CI: 33,8; 36,0 за лекуваните с голимумаб пациенти.

През контролирания период на основните изпитвания са наблюдавани инфекции при 23,0% от лекуваните с голимумаб пациенти (честота на 100 човекогодина: 132,0; 95% CI: 123,3, 141,1), в сравнение с 20,2% при контролните пациенти (честота на 100 човекогодина: 122,3; 95% CI: 109,5; 136,2). В контролирани и неконтролирани етапи на изпитванията, с медиана на проследяване приблизително 4 години, честотата на инфекции на 100 човекогодина е била 81,1 събития; 95% CI: 79,5; 82,8 за лекуваните с голимумаб пациенти.

През контролирания период на изпитванията за RA, PsA, AS и nr-Axial SpA са наблюдавани сериозни инфекции при 1,2% от лекуваните с голимумаб пациенти и 1,2% от пациентите в контролната група. Честотата на сериозните инфекции на 100 човекогодина при проследяване в контролирания период на изпитванията за RA, PsA, AS и nr-Axial SpA е била 7,3; 95% CI: 4,6, 11,1 за групата на голимумаб от 100 mg, 2,9; 95% CI 1,2, 6,0 за групата на голимумаб от 50 mg и 3,6; 95%CI: 1,5, 7,0 за плацебо групата. През контролирания период на изпитвания на индукционна терапия с голимумаб при UC, сериозни инфекции са наблюдавани при 0,8% от пациентите, лекувани с голимумаб, в сравнение с 1,5% от пациентите в контролната група. Сериозните инфекции, наблюдавани при пациентите, лекувани с голимумаб, включват туберкулоза, бактериални инфекции, включително сепсис и пневмония, инвазивни гъбични инфекции и други опортюнистични инфекции. Някои от тези инфекции са били с летален изход. В контролираните и неконтролираните етапи на основните изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, е наблюдавана по-висока честота на сериозни инфекции, включително опортюнистични инфекции и ТВ при пациенти, получавали 100 mg голимумаб, в сравнение с пациенти, получавали 50 mg голимумаб. Честотата на всички сериозни инфекции на 100 човекогодина е била 4,1; 95% CI: 3,6; 4,5, при пациентите, получавали 100 mg голимумаб и 2,5; 95% CI: 2,0; 3,1 при пациентите, получавали 50 mg голимумаб.

Злокачествени заболявания

Лимфом

По време на основните изпитвания честотата на развитие на лимфом при лекуваните с голимумаб пациенти е по-висока от очакваната в общата популация. В контролираните и неконтролираните етапи на тези изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, е наблюдавана по-висока честота на лимфом при пациентите, получавали 100 mg голимумаб, в сравнение с пациентите, получавали 50 mg голимумаб. Лимфом е диагностициран при 11 участници (1 в терапевтичните групи на 50 mg голимумаб и 10 в терапевтичните групи на 100 mg голимумаб), с честота (95% CI) на 100 човекогодина за периода на проследяване при 0,03 (0,00; 0,15) и 0,13 (0,06; 0,24) случая, съответно при голимумаб 50 mg и 100 mg, и 0,00 (0,00, 0,57) случая при плацебо. По-голяма част от случаите на развитие на лимфом са възникнали при проучването GO-AFTER, което включва пациенти с предходна експозиция на TNF-антагонисти, които са имали по-голяма продължителност и рефрактерност на заболяването (вж. точка 4.4).

Злокачествени заболявания, различни от лимфом

В контролираните периоди на основните изпитвания, както и по време на приблизително 4-годишното проследяване, честотата на различните от лимфом злокачествени заболявания (с изключение на немеланомния кожен рак) е сходна в групите на лечение с голимумаб и контролните групи. По време на приблизително 4-годишното проследяване честотата на

различните от лимфом злокачествени заболявания (с изключение на немеланомния кожен рак) е сходна с тази в общата популация.

По време на контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, немеланомен рак на кожата е диагностициран при 5 от участниците, приемали плацебо, 10 от приемалите голимумаб 50 mg и 31 от приемалите голимумаб 100 mg при честота (95% CI) на 100 човекогодина за периода на проследяване 0,36 (0,26; 0,49) общо при голимумаб и 0,87 (0,28; 2,04) при плацебо.

По време на контролирания и неконтролирания период на основните изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, злокачествени заболявания с изключение на меланом, немеланомен кожен рак и лимфом са диагностицирани при 5-ма участници, приемали плацебо, 21 от приемалите голимумаб 50 mg и 34 от приемалите голимумаб 100 mg при честота (95% CI) на 100 човекогодина за периода на проследяване 0,48 (0,36; 0,62) общо за голимумаб и 0,87 (0,28; 2,04) за плацебо (вж. точка 4.4).

Съобщения от клинични изпитвания за лечение на астма

В експлораторно клинично проучване пациенти с тежка персистираща астма са получили натоварваща доза голимумаб (150% от определената терапевтична доза) подкожно на седмица 0, след което са лекувани с голимумаб 200 mg, голимумаб 100 mg или голимумаб 50 mg подкожно на всеки 4 седмици до седмица 52. При пациентите на лечение с голимумаб (n = 230) са съобщени осем злокачествени заболявания и нито едно при пациентите на плацебо (n = 79). Съобщение за лимфом има при 1 пациент, за немеланомен рак на кожата при 2-ма пациенти и за други злокачествени заболявания при 5 пациенти. Няма превалиране на определен вид злокачествено заболяване.

По време на плацебо-контролираната част на проучването честотата на поява (95% CI) на всички злокачествени заболявания на 100 човекогодина проследяване на пациентите, лекувани с голимумаб, е била 3,19 (1,38; 6,28). В това проучване честотата на поява (95% CI) на 100 човекогодина проследяване при пациентите, лекувани с голимумаб, е била 0,40 (0,01, 2,20) за лимфом, 0,79 (0,10, 2,86) за немеланомен кожен рак и 1,99 (0,64, 4,63) за други злокачествени заболявания. При участниците на плацебо честотата на поява (95% CI) на тези злокачествени заболявания на 100 човекогодина е била 0,00 (0,00, 2,94). Значимостта на тези резултати не е известна.

Неврологични събития

В контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания, с медиана на проследяване до 3 години, е наблюдавана по-висока честота на демиелинизация при пациентите, получавали голимумаб 100 mg, в сравнение с пациентите, получавали голимумаб 50 mg (вж. точка 4.4).

Повишаване на чернодробните ензими

В контролирания период на основните изпитвания за RA и PsA се появяват леки повишения на АЛТ (> 1 и < 3 x горната граница на нормата (ULN), със сходни честоти в групите на голимумаб и контролните групи в изпитванията за лечение на RA и PsA (22,1% до 27,4% от пациентите); като в изпитванията за лечение на AS и nr-Axial SpA при повече пациенти, лекувани с голимумаб, се е появило леко повишаване на АЛТ (26,9%), отколкото при контролните пациенти (10,6%). По време на контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания за лечение на RA и PsA, с медиана на проследяване приблизително 5 години, честотата на леките повишавания на АЛТ в изпитванията за лечение на RA и PsA е сходна при лекуваните с голимумаб пациенти и контролните пациенти. В контролирания период на основните изпитвания на индукционна терапия с голимумаб при UC са възникнали леки повишения на АЛТ (> 1 и < 3 x ULN) в сходни съотношения при лекуваните с голимумаб и контролните пациенти (съответно 8,0% до 6,9%). В контролираните и неконтролираните периоди на основни изпитвания за UC с медиана на проследяване приблизително 2 години процентът на пациентите с леки повишения на АЛТ е 24,7% при

пациенти, приемащи голимумаб по време на етапа на поддържаща терапия от проучването при УС.

В контролирания период на основни изпитвания за лечение на RA и AS повишаванията на АЛТ $\geq 5 \times \text{ULN}$ не са чести, като те са наблюдавани по-често при пациентите, лекувани с голимумаб (0,4% до 0,9%), отколкото при контролните пациенти (0,0%). Такава тенденция не се наблюдава при пациентите с псориатичен артрит. По време на контролираните и неконтролираните периоди на основните изпитвания, с медиана на проследяване 5 години, честотата на повишаване на АЛТ $\geq 5 \times \text{ULN}$ е сходна при лекуваните с голимумаб пациенти и при контролните пациенти. Като цяло тези повишавания са асимптомни и стойностите се понижават или се нормализират и при отпаднали от изпитването пациенти, и при такива, които продължават да участват, както и при корекция на приема на други лекарствени продукти. Няма съобщени случаи по време на контролирания и неконтролирания период на проучването за nr-Axial SpA (до 1 година). В контролирания период на основни изпитвания на индукционна терапия с голимумаб при УС са възникнали повишения на АЛТ $\geq 5 \times \text{ULN}$ в сходни съотношения при лекуваните с голимумаб и пациентите, приемали плацебо (съответно 0,3% до 1,0%). В контролираните и неконтролираните периоди на основни изпитвания за УС с медиана на проследяване приблизително 2 години процентът на пациентите с повишения на АЛТ $\geq 5 \times \text{ULN}$ е 0,8% при пациенти, приемащи голимумаб по време на етапа на поддържаща терапия от проучването при УС.

В основни изпитвания за лечение на RA, PsA, AS и nr-Axial SpA, един пациент, включен в RA изпитване с предшествващи чернодробни отклонения и прием на други лекарствени продукти, който е лекуван с голимумаб, е развил неинфекциозен хепатит с иктер, с летален изход. Не се изключва ролята на голимумаб като допринасящ или утежняващ фактор.

Реакции на мястото на инжектиране

В контролираните периоди на основни изпитвания 5,4% от пациентите, лекувани с голимумаб, са получили реакции на мястото на инжектиране в сравнение с 2,0% от контролните пациенти. Наличието на антитела срещу голимумаб може да повиши риска от реакции на мястото на инжектиране. Повечето реакции на мястото на инжектиране са леки до умерено тежки, като най-честата е еритем на мястото на инжектиране. Като цяло появата на реакции на мястото на инжектиране не налага прекратяване на приложението на лекарствения продукт.

В контролираните изпитвания фаза II и/или III за лечение на RA, PsA, AS, nr-Axial SpA, тежка персистираща астма и в изпитвания фаза II/III за лечение на УС, нито един от лекуваните с голимумаб пациенти не е развил анафилактична реакция.

Автоантитела

По време на контролирани и неконтролирани периоди на основни изпитвания с едногодишен период на проследяване, при 3,5% от пациентите, лекувани с голимумаб, и 2,3% от контролните пациенти за първи път са установени ANA (в титър 1:160 или по-висок). В края на едногодишното проследяване наличието на анти-dsDNA антитела при изходно анти-dsDNA отрицателни пациенти е 1,1%.

Педиатрична популация

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Безопасността на голимумаб е проучена в проучване фаза III при 173 пациенти с рJA на възраст от 2 до 17 години. Средното проследяване е приблизително две години. Видът и честотата на нежеланите реакции, съобщени в това проучване, като цяло са подобни на тези, наблюдавани в проучвания при възрастни с ревматоиден артрит.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

позорирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

В клинично проучване единични дози до 10 mg/kg са инжектирани интравенозно без прояви на токсичност, ограничаваща дозата. В случай на предозиране се препоръчва пациентът да остане под наблюдение за признаци и симптоми на нежелани реакции, като незабавно се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF α), АТС код: L04AB06

Gotenfia е биоподобен лекарствен продукт. Подробна информация е налична на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Механизъм на действие

Голимумаб е човешко моноклонално антитяло, което образува стабилен комплекс с висок афинитет както към разтворимата, така и към трансмембранната форма на човешкия TNF α , което предотвратява свързването на TNF α към рецепторите му.

Фармакодинамични ефекти

Доказано е, че свързването на човешкия TNF с голимумаб неутрализира индуцираната от TNF α експресия на повърхността на човешките ендотелни клетки на адхезионните молекули Е-селектин, съдова адхезионна молекула 1 (vascular cell adhesion molecule, VCAM-1) и междуклетъчна адхезионна молекула 1 (intercellular adhesion molecule, ICAM-1). *In vitro* голимумаб инхибира и индуцираната от TNF секреция на интерлекин 6 (IL-6), IL-8 и гранулоцит-макрофаг колоностимулиращ фактор (GM-CSF).

В сравнение с групите на плацебо е наблюдавано и подобрение по отношение на стойностите на С-реактивния протеин (CRP), като лечението със голимумаб е довело до значимо понижаване спрямо изходните стойности на серумните нива на IL-6, ICAM-1, матриксната металопротеиназа 3 (MMP-3) и съдовоендотелния растежен фактор (vascular endothelial growth factor, VEGF) в сравнение с контролното лечение. В допълнение, нивата на TNF α са се понижали при пациентите с RA и AS, а при пациентите с PsA са се понижали нивата на IL-8. Тези промени са наблюдавани при първата оценка (седмица 4) след започване на приложението на голимумаб и като цяло са се задържали до седмица 24.

Клинична ефикасност

Ревматоиден артрит

Ефикасността на голимумаб е доказана в три многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания, включващи над 1 500 пациенти на възраст ≥ 18 години с RA с умерено до силно изразена активност, диагностициран според критериите на Американския колеж по ревматология (ACR), поне 3 месеца преди скрининга. Пациентите са имали поне 4 оточни и 4 болезнени стави. Голимумаб или плацебо са били инжектирани подкожно веднъж на всеки 4 седмици.

В GO-FORWARD са оценени 444 пациенти с активен RA въпреки стабилната доза от поне 15 mg/седмично MTX и които не са лекувани преди това с TNF-антагонист. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо + MTX, голимумаб 50 mg + MTX, голимумаб 100 mg + MTX или голимумаб 100 mg + плацебо. Пациентите, които са получавали плацебо + MTX, са

преминали на голимумаб 50 mg + MTX след седмица 24. На седмица 52 пациентите са включени в открито дългосрочно продължение на проучването.

В GO-AFTER са оценени 445 пациенти, лекувани преди това с един или повече от TNF-антагонистите адалимумаб, етанерцепт или инфликсимаб. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо, голимумаб 50 mg или голимумаб 100 mg. По време на проучването на пациентите е разрешено да продължат съпътстващото DMARD лечение с MTX, сулфасалазин (SSZ) и/или хидроксихлороквин (HCQ). Обявените причини за прекратяване на предшестващото анти-TNF лечение са липса на ефикасност (58%), непоносимост (13%), и/или различни от безопасността и ефикасността причини (29%, предимно по финансови съображения).

В GO-BEFORE са оценени 637 пациенти с активен RA, които не са получавали MTX и не са лекувани преди това с TNF-антагонисти. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо + MTX, голимумаб 50 mg + MTX, голимумаб 100 mg + MTX или голимумаб 100 mg + плацебо. На седмица 52 пациентите са включени в открито дългосрочно продължение на проучването, в което пациентите, получаващи плацебо + MTX, които са имали поне една болезнена или подута става, са преминали на лечение със голимумаб 50 mg + MTX.

В GO-FORWARD (съвместните) първични крайни точки са процентът пациенти, при които е достигнат ACR 20 отговор на седмица 14 и подобрението на седмица 24 по Въпросника за оценка на здравословното състояние (Health Assessment Questionnaire, HAQ). В GO-AFTER първичната крайна точка е процентът пациенти, при които е достигнат ACR 20 отговор на седмица 14. В GO-BEFORE съвместните първични крайни точки са процентът пациенти, при които е достигнат ACR 50 отговор на седмица 24 и промяната в модифицирания резултат по van der Heijde-Sharp (vdH-S) на седмица 52. Освен първичните крайни точки е направена и допълнителна оценка на влиянието на голимумаб върху признаците и симптомите на артрит, рентгенографски отговор, телесни функции и свързаните със здравето показатели за качество на живот.

Като цяло не са установени клинично значими различия в показателите за ефикасност между пациентите, получаващи голимумаб 50 mg и 100 mg, със съпътстващ прием на MTX на седмица 104 в GO-FORWARD и GO-BEFORE и на седмица 24 в GO-AFTER. Във всяко от RA проучванията според дизайна на проучването, пациентите в дългосрочното продължение на проучването може да са сменяли дозите голимумаб от 50 mg на 100 mg и обратно по преценка на лекаря в проучването.

Признаци и симптоми

Основните ACR резултати за доза голимумаб 50 mg на седмици 14, 24 и 52 за GO-FORWARD, GO-AFTER и GO-BEFORE са представени в Таблица 2 и описани по-долу. Наблюдаван е отговор при първа оценка (седмица 4) след първоначалното приложение на голимумаб.

В GO-FORWARD от 89 участници, рандомизирани да получават голимумаб 50 mg + MTX, 48 са останали на това лечение до седмица 104. От тях 40, 33 и 24 пациенти са имали ACR отговор на седмица 104 съответно 20/50/70. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със голимумаб, са наблюдавани подобни честоти на ACR 20/50/70 отговор от седмица 104 до седмица 256.

В GO-AFTER процентът от пациентите, постигащи ACR 20 отговор, е по-висок при пациентите, получаващи голимумаб, в сравнение с пациентите на плацебо, независимо от причината за прекратяване на предшестващото лечение с TNF-антагонисти.

Таблица 2

Основни резултати за ефикасност в контролираните етапи на GO-FORWARD, GO-AFTER и GO-BEFORE.

	GO-FORWARD Активен RA въпреки лечението с MTX		GO-AFTER Активен RA, лекуван преди това с един или повече TNF-антагонисти		GO-BEFORE Активен RA, нелекуван преди това с MTX	
	Плацебо + MTX	Голимумаб 50 mg + MTX	Плацебо	Голимумаб 50 mg	Плацебо + MTX	Голимумаб 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Отговорили пациенти, %						
ACR 20						
Седмица 14	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
Седмица 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Седмица 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Седмица 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Седмица 24	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
Седмица 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Седмица 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Седмица 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Седмица 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n отразява рандомизираните пациенти; действителният брой пациенти, подходящи за оценка по всеки проследяван параметър, може да варира в зависимост от периода на оценка.

* p ≤ 0,001

NA: Неприложимо

В GO-BEFORE основният анализ при пациентите с умерен до тежък ревматоиден артрит (комбинирани групи голимумаб 50 и 100 mg + MTX спрямо MTX самостоятелно за ACR 50) не е статистически значим на седмица 24 (p = 0,053). На седмица 52 в общата популация процентът пациенти в групата на голимумаб 50 mg + MTX, постигнали ACR отговор, като цяло е бил по-висок, но не сигнификантно различен в сравнение с MTX самостоятелно (вж. Таблица 2). Допълнителни анализи са направени за подгрупите, представителни за показаната за лечение популация пациенти с тежък, активен и прогресиращ RA. Демонстриран е общо по-голям ефект на голимумаб 50 mg + MTX спрямо MTX самостоятелно при показаната популация в сравнение с общата популация.

В GO-FORWARD и GO-AFTER са наблюдавани клинично и статистически значими отговори по резултата за активност на заболяването (DAS28) за всеки предварително определен период на оценка на седмица 14 и седмица 24 (p ≤ 0,001). Сред пациентите, останали на лечение със голимумаб, за което са били рандомизирани в началото на проучването, отговорите по DAS28 са се задържали до седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със голимумаб, отговорите по DAS28 са били подобни от седмица 104 до седмица 256.

В GO-BEFORE е измерен значимият клиничен отговор, дефиниран като поддържане на ACR 70 отговор за продължителен период от 6 месеца. На седмица 52, 15% от пациентите в групата на голимумаб 50 mg + MTX са постигнали значим клиничен отговор в сравнение със 7% от пациентите в групата на плацебо + MTX (p = 0,018). Между 159-те участници, рандомизирани на голимумаб 50 mg + MTX, 96 са останали на това лечение на седмица 104. Сред тях 85, 66 и 53 пациенти са имали отговор ACR 20/50/70 съответно на седмица 104. Сред пациентите, които

са продължили участието си в проучването и са лекувани със голимумаб, са наблюдавани подобни честоти на ACR 20/50/70 отговор от седмица 104 до седмица 256.

Рентгенографски отговор

В GO-BEFORE, за да се оцени степента на структурно увреждане, е използвана промяната от изходните стойности в резултата по vdH-S, комбиниран резултат за структурно увреждане, който измерва рентгенографски броя и размера на ставните ерозии и степента на стесняване на ставното пространство на ръцете/китките и стъпалата. Основните резултати при доза голимумаб 50 mg на седмица 52 са представени в Таблица 3.

Броят пациенти без поява на нови ерозии или с промяна спрямо изходните стойности на общия резултат по vdH-S ≤ 0 е значимо по-висок в групата на лечение със голимумаб в сравнение с контролната група ($p = 0,003$). Рентгенографските ефекти, наблюдавани на седмица 52, са се запазили до седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със голимумаб, рентгенографските ефекти са били подобни от седмица 104 до седмица 256.

Таблица 3
Средни рентгенографски промени спрямо изходните стойности в общия резултат по vdH-S на седмица 52 в общата популация в GO-BEFORE

	Плацебо + MTX	Голимумаб 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Общ резултат		
Изходни стойности	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Промяна от изходните стойности	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Резултат за ерозия		
Изходни стойности	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Промяна от изходните стойности	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Резултат за ССП		
Изходни стойности	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Промяна от изходните стойности	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n отразява рандомизираните пациенти

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Телесни функции и качество на живот, свързано със здравословното състояние

В GO-FORWARD и GO-AFTER са оценени телесните функции и инвалидност като отделни крайни точки чрез индекса за инвалидност на HAQ DI. В тези проучвания на седмица 24, голимумаб показва клинично и статистически значимо подобрене на показателите на HAQ DI от изходните в сравнение с контролните пациенти. Сред пациентите, останали на лечение с Golenfia, за което са били рандомизирани в началото на проучването, подобрието в HAQ DI се е задържало до седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани с Golenfia, подобрието в HAQ DI е било подобно от седмица 104 до седмица 256.

В GO-FORWARD при пациентите, лекувани със голимумаб, е постигнато клинично и статистически значимо подобрене по отношение на качеството на живот, свързано със здравословното състояние, определено въз основа на показателите за телесни функции на SF-36, в сравнение с пациентите на плацебо на седмица 24. Сред пациентите, останали на лечение със голимумаб, за което са били рандомизирани в началото на проучването, подобрието в телесните функции на SF-36 се е задържало до седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани с голимумаб, подобрието в телесните функции на SF-36 е било подобно от седмица 104 до седмица 256. В GO-FORWARD и GO-AFTER е постигнато статистически значимо подобрене по отношение на умората, измерена чрез функционална оценка по скалата за лечение на хронични заболявания - умора (FACIT-F).

Псориазичен артрит

Безопасността и ефикасността на голимумаб са оценени в многоцентрово, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване (GO-REVEAL), включващо 405 възрастни пациенти с активен PsA (≥ 3 оточни стави и ≥ 3 болезнени стави) въпреки лечението с нестероидни противовъзпалителни медикаменти (NSAID) или DMARD. Пациентите в това изпитване са с диагностициран PsA поне преди 6 месеца и с поне лек псориазис. Включени са пациенти с всички подтипове псориазичен артрит, включително полиартикуларен артрит без ревматични възли (43%), асиметричен периферен артрит (30%), артрит на дисталните интерфалангеални стави (15%), спондилит с периферен артрит (11%) и инвалидизиращ артрит (1%). Не се допуска предшествващо лечение с TNF-антагонист. Голимумаб или плацебо се прилагат подкожно през 4 седмици. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо, голимумаб 50 mg или голимумаб 100 mg. Пациентите, които са получавали плацебо, са преминали на голимумаб 50 mg след седмица 24. Пациентите са включени в открито дългосрочно продължение на проучването на седмица 52. Приблизително 48% от пациентите са продължили лечението с постоянни дози метотрексат (≤ 25 mg/седмично). Съвместните първични крайни точки са процентът пациенти, достигащи ACR 20 отговор на седмица 14 и промяна на изходните стойности на общия PsA, модифициран по vdH-S резултат, на седмица 24.

Като цяло не са наблюдавани клинично значими различия в показателите за ефикасност между схемите на прилагане на голимумаб 50 mg и 100 mg на седмица 104. Според дизайна на проучването пациентите в дългосрочното продължение на проучването може да са сменяли дозите голимумаб от 50 mg на 100 mg и обратно по преценка на лекаря в проучването.

Признаци и симптоми

Основните резултати за дозата от 50 mg на седмици 14 и 24 са представени в Таблица 4 и описани по-долу.

Таблица 4
Основни резултати за ефикасността от GO-REVEAL

	Плацебо	Голимумаб 50 mg*
n ^a	113	146
Отговорили пациенти, %		
ACR 20		
Седмица 14	9%	51%
Седмица 24	12%	52%
ACR 50		
Седмица 14	2%	30%
Седмица 24	4%	32%
ACR 70		
Седмица 14	1%	12%
Седмица 24	1%	19%
PASI^b 75^c		
Седмица 14	3%	40%
Седмица 24	1%	56%

* $p < 0,05$ за всички сравнения;

^a n отразява рандомизираните пациенти; действителният брой пациенти, подходящи за оценка по всеки проследяван параметър, може да варира в зависимост от периода на оценка

^b Площ на псориазиса и индекс на тежест

^c Въз основа на подгрупата пациенти с изходно засягане на $\geq 3\%$ от телесната площ, 79 пациенти (69,9%) в групата на плацебо и 109 (74,3%) в групата на лечение със голимумаб 50 mg.

Отговори са наблюдавани при първата оценка (седмица 4) след първоначалното приложение на голимумаб. Сходни ACR 20 отговори на седмица 14 са наблюдавани при пациентите с полиартикуларен артрит без ревматоидни възли и при подтиповете асиметричен периферен PsA. Броят на пациентите с други подтипове PsA е твърде малък, за да позволи адекватна оценка. Наблюдаваните отговори в групите на лечение със голимумаб са сходни при

пациентите, които са приемали съпътстващо МТХ и тези, които не са приемали. От 146 пациенти рандомизирани на голимумаб 50 mg, 70 са били все още на това лечение на седмица 104. От тези 70 пациенти, 64, 46 и 31 пациенти са имали съответно ACR отговор 20/50/70. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със голимумаб, са наблюдавани подобни честоти на ACR 20/50/70 отговор от седмица 104 до седмица 256.

Статистически значими отговори по DAS28 са наблюдавани на седмици 14 и 24 ($p < 0,05$).

На седмица 24, при пациентите, лекувани с голимумаб, е наблюдавано подобрене в показателите за периферна активност на псориаатичния артрит (напр. брой оточни стави, брой болезнени/чувствителни стави, дактилит и ентезит). Лечението с голимумаб е довело до значимо подобрене на телесните функции, оценена въз основа на HAQ DI, както и до значимо подобрене в качеството на живот, свързано със здравословното състояние, оценено въз основа на показателите за телесни функции и психическо състояние на SF-36. При пациентите, останали на лечение с голимумаб, за което са били рандомизирани в началото на проучването, DAS28 и HAQ DI отговорите се запазват през седмица 104. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани с голимумаб, DAS28 и HAQ DI отговорите са били подобни от седмица 104 до седмица 256.

Рентгенографски отговор

Структурното увреждане на ръцете и ходилата е оценено рентгенографски чрез промяна на изходните стойности на vdH-S резултата, модифициран за PsA, чрез прибавяне на дисталните интерфалангеални стави на ръката.

Лечението с голимумаб 50 mg намалява скоростта на прогресия на периферно увреждане на ставите, в сравнение с лечението с плацебо на седмица 24, измерена чрез промяна в изходните стойности в общия модифициран vdH-S резултат (средно \pm SD резултата е $0,27 \pm 1,3$ в плацебо групата, в сравнение с $-0,16 \pm 1,3$ в голимумаб групата $p = 0,011$). Освен тези 146 пациенти, които са били рандомизирани на голимумаб 50 mg, са налични рентгенографски данни на седмица 52 за 126 пациенти, от които 77% не са показали прогресия в сравнение с изходните стойности. Налични са рентгенографски данни на седмица 104 за 114 пациенти, от които 77% не са показали прогресия от изходните стойности. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани със голимумаб, подобен брой пациенти не са показали прогресия от изходните стойности от седмица 104 до седмица 256.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозирац спондилит

Ефикасността и безопасността на голимумаб са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (GO-RAISE), включващо 356 възрастни пациенти с активен AS (с Индекс на активност на заболяването анкилозирац спондилит по Бат [BASDAI] ≥ 4 и резултат по визуална аналогова скала (VAS) ≥ 4 за обща болка в гърба от 0 до 10 cm). В проучването са включени пациенти с активно заболяване независимо от настоящо или предишно лечение с NSAID или DMARD, но нелекувани с TNF-антагонисти. Голимумаб или плацебо са прилагани подкожно на всеки 4 седмици. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо, голимумаб 50 mg или голимумаб 100 mg, като се допуска продължаване на лечението с DMARD (MTX, SSZ и/или HCQ). Първичната крайна точка е процентът пациенти, постигащи ASAS 20 отговор на седмица 14 (Група за оценка на анкилозиращия спондилит [ASAS]). Данните за плацебо контролираната ефикасност са събирани и анализирани до седмица 24.

Основните резултати за дозата от 50 mg са представени в Таблица 5 и описани по-долу. Като цяло не са наблюдавани клинично значими различия в показателите за ефикасност между голимумаб 50 mg и 100 mg на седмица 24. Според дизайна на проучването пациентите в дългосрочното продължение на проучването може да са сменяли дозите голимумаб от 50 mg на 100 mg и обратно по преценка на лекаря в проучването.

Таблица 5
Основни резултати за ефикасността от GO-RAISE

	Плацебо	Голимумаб 50 mg*
n ^a	78	138
Отговорили пациенти, %		
ASAS 20		
Седмица 14	22%	59%
Седмица 24	23%	56%
ASAS 40		
Седмица 14	15%	45%
Седмица 24	15%	44%
ASAS 5/6		
Седмица 14	8%	50%
Седмица 24	13%	49%

* p ≤ 0,001 за всички сравнения

^a n отразява рандомизираните пациенти; действителният брой пациенти, подходящи за оценка по всеки проследяван параметър, може да варира в зависимост от периода на оценка

Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани с голимумаб, броят пациенти с ASAS 20 и ASAS 40 отговор е подобен от седмица 24 до седмица 256.

На седмица 14-а и 24-а са наблюдавани и случаи на статистически значими отговори по BASDAI 50, 70 и 90 (p ≤ 0,017). Подобрене на основните показатели за активност на заболяването е наблюдавано при първата оценка (седмица 4) след първоначалното приложение на голимумаб, което е продължило до седмица 24. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани с голимумаб, са наблюдавани подобни степени на промяна от изходните стойности по BASDAI от седмица 24 до седмица 256. Трайни резултати са наблюдавани при пациенти с ASAS 20 отговор на седмица 14 независимо от употребата на DMARD (MTX, сулфасалазин и/или хидроксихлороквин), резултата за HLA-B27 антигена или изходните стойности на CRP.

Лечението с голимумаб води до значително подобрение в телесните функции, оценени по промените в BASFI на седмица 14 и 24, в сравнение с изходните стойности. Качеството на живот, свързано със здравословното състояние, оценено въз основа на показателите за телесните функции на SF-36, също показва значимо подобрение на седмица 14 и 24. Сред пациентите, които са продължили участието си в проучването и са лекувани с голимумаб, подобрението в телесните функции и качеството на живот, свързано със здравословното състояние, са били подобни от седмица 24 до седмица 256.

Нерентгенографски аксиален спондилоартрит

GO-AHEAD

Безопасността и ефикасността на голимумаб са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (GO-AHEAD) при 197 възрастни пациенти с тежък активен pAxial SpA (определени като пациенти, които отговарят на критериите за класифициране на аксиален спондилоартрит на ASAS, но не отговарят на модифицираните New York критерии за AS). Пациентите, включени в това проучване, са имали активно заболяване (определено като BASDAI ≥ 4 и по визуална аналогова скала (VAS) за обща болка в гръба ≥ 4, всеки по скала 0-10 cm), въпреки настоящо или предишно лечение с НСПВС и не са лекувани с биологични продукти, включително с TNF-антагонисти. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо или голимумаб 50 mg, приложен подкожно, на всеки 4 седмици. На седмица 16 пациентите влизат в отворена фаза, в която всички са получили голимумаб 50 mg, приложен подкожно, на всеки 4 седмици до седмица 48, като е направена оценка на ефикасността до седмица 52 и проследяване на безопасността до седмица 60. Приблизително 93% от пациентите, които получават голимумаб в началото на отвореното продължение (седмица 16) остават на лечение до края на проучването (седмица 52). Анализите са извършени

както за всички лекувани (All Treated, AT, N = 197), така и за обективни признаци на възпаление (Objective Signs of Inflammation, OSI, N = 158, определени от повишен CRP и/или настоящи доказателства за сакролит от ЯМР) популации. Данните за ефикасност от плацебо-контролирано проучване са събрани и анализирани до седмица 16. Първичната крайна точка е делът пациенти постигнали ASAS 20 отговор на седмица 16. Основните резултати са представени в Таблица 6 и са описани по-долу.

Таблица 6
Основни резултати за ефикасност от GO-ANEAD на седмица 16

Подобрения на признаци и симптоми				
	Всички лекувани популации (AT)		Популация с обективни признаци на възпаление (OSI)	
	плацебо	Голимумаб 50 mg	плацебо	Голимумаб 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Отговорили, % пациенти				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS Частична ремисия	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Инхибиране на възпалението в сакроилиачните стави (SI), измерено чрез ЯМР				
	Плацебо	Голимумаб 50 mg	Плацебо	Голимумаб 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Средна промяна на SPARCC ^d ЯМР скор на сакроилиачната става	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n отразява рандомизирани и лекувани пациенти

^b Скор на С-реактивния протеин, оценяващ активността на заболяването анкилозиращ спондилит (AT-Плацебо, N = 90; AT- голимумаб 50 mg, N = 88; OSI-Плацебо, N = 71; OSI- голимумаб 50 mg, N = 71)

^c n отразява броя пациенти с изходно ниво и ЯМР данни на седмица 16

^d SPARCC (Консорциум на Канада за изследване на спондилоартрита)

** p < 0,0001 сравнение на голимумаб спрямо плацебо

* p < 0,05 сравнение на голимумаб спрямо плацебо

Статистически значими подобрения на признаци и симптоми са демонстрирани при пациенти с тежък активен nr-Axial SpA, лекувани с голимумаб 50 mg в сравнение с плацебо през седмица 16 (Таблица 6). При първата оценка (седмица 4), след първоначалното приложение на Gofenfa, са наблюдавани подобрения. SPARCC резултатът, измерен чрез ЯМР, показва статистически значимо намаляване на SI ставното възпаление на седмица 16 при пациенти, лекувани със голимумаб 50 mg, в сравнение с плацебо (Таблица 6). Болката, оценена от Обща болка в гърба и нощна болка в гърба VAS, и активността на заболяването, измерена чрез ASDAS C, също показват статистически значимо подобрение от изходното ниво до седмица 16 при пациенти, лекувани с голимумаб 50 mg в сравнение с плацебо (p < 0,0001).

Статистически значими подобрения в гръбначната мобилност, оценени чрез BASMI (метрологичен индекс за анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)) и на физическата функция, оценена чрез BASFI, са наблюдавани при пациенти лекувани с голимумаб 50 mg, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (p < 0,0001). Пациентите, лекувани с Gofenfa, имат значително по-голямо подобрение на качеството на живот, свързано със здравето, оценено чрез ASQoL, EQ-5D, и SF-36 физически и психически компоненти, и имат значително по-голямо подобрение на работоспособността, оценено като по-голямо

намаление на общата работоспособност и понижаване на активността, оценено чрез въпросника WPAI, спрямо пациентите, приемащи плацебо.

Статистически значими резултати също са демонстрирани в популацията OSI през седмица 16 за всички крайни точки, описани по-горе.

При двете AT и OSI популации, подобренията по отношение на признаците и симптомите, гръбначната подвижност, физическите функции, качеството на живот и производителността наблюдавани през седмица 16 при пациенти, лекувани с голимумаб 50 mg продължава при тези, останали в проучването през седмица 52.

GO-BACK

Ефикасността и безопасността на продължително лечение с голимумаб (пълна схема на лечение или с намалена честота на прилагане) в сравнение с оттегляне от лечението е оценена при възрастни пациенти (на възраст 18-45 години) с активен nr-axSpA, които показват продължителна ремисия в рамките на 10 месеца открито лечение със голимумаб при прилагане веднъж месечно (GO-BACK). Подходящите пациенти (които постигат клиничен отговор до месец 4 и статус неактивно заболяване (ASDAS < 1,3) на месец 7 и на месец 10), които се включват в двойносляпата фаза на оттегляне от лечението, са рандомизирани на продължително ежемесечно лечение с голимумаб (пълна схема на лечение, N = 63), лечение на всеки 2 месеца с голимумаб (с намалена честота на прилагане, N = 63) или ежемесечно лечение с плацебо (оттегляне от лечението, N = 62) приблизително до 12 месеца.

Първичната крайна точка за ефикасност е процентът на пациентите без обостряне на заболяването. При пациентите, които получават обостряне, т.е. имат ASDAS, събран при 2 последователни оценки, като и двете показват или абсолютен резултат $\geq 2,1$, или повишаване след оттегляне $\geq 1,1$ спрямо месец 10 (краят на отворения период на лечението), е възобновена ежемесечната терапия с голимумаб в отворена фаза на повторно лечение, за да се характеризира клиничният отговор.

Клиничен отговор след двойносляпо спиране на лечението

Сред 188 пациенти с неактивно заболяване, които получават поне една доза от двойносляпото лечение, значително ($p < 0,001$) по-голям процент пациенти не получават обостряне на заболяването, когато продължават голимумаб или с пълната схема на лечение (84,1%), или с намалена честота на прилагане (68,3%), в сравнение с оттегляне от лечението (33,9%) (Таблица 7).

Таблица 7
Анализ на процента участници без обостряне^a
Цялата анализирана група (Период 2 – двойносляп)

Лечение	n/N	%	Разлика в % спрямо плацебо	
			Оценка (95% CI) ^b	p-стойност ^b
GLM SC QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM SC Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Плацебо	21/62	33,9		

Цялата анализирана група включва всички рандомизирани участници, които постигат неактивно заболяване през период 1 и получават поне една доза от заслепеното лечение в проучването.

^a Определен като ASDAS при 2 последователни визити, като и двете показват или абсолютна стойност $\geq 2,1$ или увеличение след прекъсване на лечението $\geq 1,1$ спрямо месец 10 (визита 23).

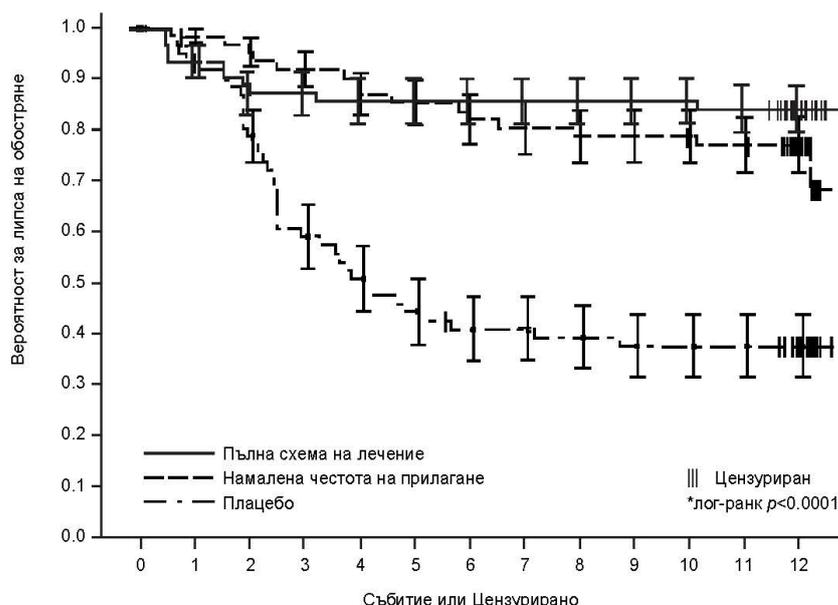
^b Процентът на грешка тип I при многократното сравняване на лечението (GLM SC QMT спрямо плацебо и GLM SC Q2MT спрямо плацебо) е контролиран чрез последващо (step-down) тестване. Получено въз основа на стратифицирания метод на Miettinen и Nurminen с ниво на CRP (> 6 mg/L или ≤ 6 mg/L) като стратифициращ фактор.

Участниците, които прекъсват лечението през период 2 преждевременно и преди „обостряне“ се считат за получили „обостряне“.

N = пълен брой участници; n = брой участници без обостряне; GLM = голимумаб; SC = подкожно, QMT = прилагане веднъж месечно; Q2MT = прилагане месечно.

Разликата във времето до първото обостряне между групата с оттегляне от лечението и всяка от групите на лечение с голимумаб е показана на Фигура 1 (лог-ранк $p < 0,0001$ за всяко сравнение). В групата на плацебо обострянето започва приблизително 2 месеца след като лечението с голимумаб е спряно, като по-голямата част от обострянятия възникват в рамките на 4 месеца след спиране на лечението (Фигура 1).

Фигура 1: Анализ по Kaplan-Meier на времето до първото обостряне



Участници в риск	време (месеци)												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
GLM QMT	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	53	53	24
GLM Q2MT	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	45	19
PBO	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	22	10

*Крайната точка не е коригирана за множественост. Стратифициран по ниво на CRP (> 6 mg/l или ≤ 6 mg/l). Обострянето е определено като ASDAS при 2 последователни визита, като и двете показват или абсолютен резултат $\geq 2,1$, или повишение след оттегляне от лечението $\geq 1,1$ спрямо месец 10 (визита 23). Участниците, които нямат обостряне, са цензурирани по време на оттегляне от лечението или на месец 13 от период 2 на двойнослепото лечение. Началото на период 2 представлява Ден 1 от анализа по Kaplan-Meier за цялата анализирана група.

Клиничен отговор към повторно лечение при обостряне на заболяването

Клиничният отговор е определен като подобрене на BASDAI ≥ 2 или $\geq 50\%$ спрямо средната стойност на 2 последователни оценки по BASDAI, свързани с обостряне на заболяването. От 53 участници по схемата с намалена честота на прилагане или оттегляне от лечението, които имат потвърдено обостряне на заболяването, 51 (96,2%) постигат клиничен отговор към голимумаб в рамките на първите 3 месеца от възобновяване на лечението, въпреки че по-малко пациенти (71,7%) успяват да го поддържат през всичките 3 месеца.

Улцерозен колит

Ефикасността на голимумаб е оценена в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти.

Проучването за индукционна терапия (PURSUIT-Индукция) оценява пациентите с умерен до тежък активен улцерозен колит (Маю скор 6 до 12; ендоскопски скор ≥ 2), които са имали незадоволителен отговор или непоносимост към стандартни терапии, или са били кортикостероид-зависими. В етапа на проучването за установяване на дозата, 761 пациенти са били рандомизирани да получат или 400 mg голимумаб sc на седмица 0 и 200 mg на седмица 2, 200 mg голимумаб sc на седмица 0 и 100 mg на седмица 2, или плацебо sc на седмица 0 и 2.

Разрешен е съпътстващ прием на постоянни дози перорални аminosалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулатори. Оценен е ефектът на голимумаб през седмица 6 в това проучване.

Резултатите от проучване за поддържаща терапия (PURSUIT-Поддържане) се основават на оценката на 456 пациенти, които са постигнали клиничен отговор от предшестваща индукционна терапия с голимумаб. Пациентите са рандомизирани да получат голимумаб 50 mg, голимумаб 100 mg или плацебо, приложени подкожно на всеки 4 седмици. Разрешени са били съпътстващи постоянни дози перорални аminosалицилати и/или имуномодулатори. Дозите на кортикостероидите е трябвало да се намалят постепенно при започване на проучването за поддържаща терапия. Оценен е ефектът на голимумаб през седмица 54 в това проучване. Пациентите, които са приключили проучването за поддържаща терапия до седмица 54 продължават лечението в продължение на проучването, като ефикасността е оценена до седмица 216. Оценката за ефикасност при разширеното проучване е направена въз основа на промените в приложението на кортикостероиди, Глобалната оценка на лекаря (Physician's Global Assessment, PGA) за активността на заболяването и подобрието на качеството на живот, измерено посредством Въпросник за възпалителна болест на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ).

Таблица 8
Основни резултати за клинична ефикасност от PURSUIT - Индукция и PURSUIT - Поддържане

PURSUIT-Индукция			
	Плацебо N = 251	Голимумаб 200/100 mg N = 253	
Процент пациенти			
Пациенти в клиничен отговор на седмица 6 ^a	30%	51%**	
Пациенти в клинична ремисия на седмица 6 ^b	6%	18%**	
Пациенти с лигавично оздравяване на седмица 6 ^c	29%	42%*	
PURSUIT-Поддържане			
	Плацебо^d N = 154	Голимумаб 50 mg N = 151	Голимумаб 100 mg N = 151
Процент пациенти			
Поддържане на клиничния отговор (Пациенти в клиничен отговор на седмица 54) ^e	31%	47%*	50%**
Трайна ремисия (Пациенти в клинична ремисия на седмица 30 и седмица 54) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = брой пациенти

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a Определен като понижение от изходната стойност в Мауо скор с $\geq 30\%$ и ≥ 3 точки, придружено с намаление на скор за ректални кръвоизливи с ≥ 1 или скор за ректални кръвоизливи от 0 или 1.

^b Определен като Мауо скор ≤ 2 точки, без индивидуален скор > 1

^c Определен като 0 или 1 за ендоскопски скор от Мауо скор.

^d Само за индукционна терапия на голимумаб.

^e Пациентите са оценени за активност на УС чрез частичен Мауо скор на всеки 4 седмици (загубата на отговор е потвърдена ендоскопски). Ето защо пациент, който е поддържал отговор, е в състояние на траен клиничен отговор при всяко оценяване на седмица 54.

^f Пациент, който е трябвало да бъде в ремисия на седмици 30 и 54 (без да показва загуба на отговор в някакъв момент на седмица 54), за да постигне трайна ремисия.

^g При пациентите с тегло под 80 kg, по-голяма част от пациентите, приемали 50 mg поддържаща терапия, са показали трайна клинична ремисия, в сравнение с тези, приемали плацебо.

Повече лекувани с голимумаб пациенти показват трайно лигавично оздравяване (пациенти с лигавично оздравяване на седмица 30 и седмица 54) в групата с доза 50 mg (42%, номинална

$p < 0,05$) и групата с доза 100 mg (42%, $p < 0,005$), в сравнение с пациентите в групата с плацебо (27%).

Сред 54% от пациентите (247/456), които са приемали съпътстващи кортикостероиди при започване на PURSUIT-Поддържане, пациентите, които са поддържали клиничен отговор до седмица 54 и не са приемали съпътстващи кортикостероиди на седмица 54, са повече в групата с доза 50 mg (38%, 30/78) и групата с доза 100 mg (30%, 25/82), в сравнение с групата с плацебо (21%, 18/87). Броят на пациентите, които са спрели кортикостероидите на седмица 54, е по-голям в групата с доза 50 mg (41%, 32/78) и групата с доза 100 mg (33%, 27/82), в сравнение с групата с плацебо (22%, 19/87). Сред пациентите, които са включени в разширеното проучване, процентът на участниците, които остават на лечение без кортикостероиди като цяло се поддържа до седмица 216.

При пациенти, които не постигат клиничен отговор на седмица 6 в проучванията PURSUIT-Индукция е приложен голимумаб 100 mg на всеки 4 седмици в проучването PURSUIT-Поддържане. На седмица 14, 28% от тези пациенти постигат отговор, определен чрез частичен Мауо скор (по-нисък с ≥ 3 точки в сравнение с началото на индукционната терапия). На седмица 54, клиничните резултати, наблюдавани при тези пациенти са сходни с клиничните резултати, съобщени за пациентите, които постигат клиничен отговор на седмица 6.

На седмица 6, голимумаб значимо подобрява качеството на живот, измерено с промяната от изходно ниво в специфично за болестта измерване, IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire, въпросник за възпалителна болест на червата). Сред пациентите, приемали поддържащо лечение с голимумаб, подобреното в качеството на живот, измерено чрез IBDQ, е поддържано на седмица 54.

Приблизително 63% от пациентите получили голимумаб в началото на продължението на проучването (седмица 56) остават на лечение до края на проучването (последно приложение на голимумаб през седмица 212).

Имуногенност

По време на лечение с голимумаб могат да се развият антитела срещу голимумаб. Образоването на антитела срещу голимумаб може да е свързано с намалена системна експозиция на голимумаб, но не е наблюдавана видима корелация между развитието на антитела и ефикасността. Наличието на антитела срещу голимумаб може да увеличи риска от реакции на мястото на инжектиране (вж. точка 4.8).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с голимумаб в една или повече подгрупи от педиатричната популация при улцерозен колит (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След еднократно подкожно приложение на голимумаб при здрави доброволци или пациенти с РА, средното време за достигане на максимална серумна концентрация (T_{max}) варира от 2 до 6 дни. Подкожното инжектиране на 50 mg голимумаб на здрави доброволци води до постигане на средно \pm стандартно отклонение в максимална серумна концентрация (C_{max}) $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$.

След еднократно подкожно инжектиране на 100 mg, абсорбцията на голимумаб е сходна в мишиницата, корема и бедрото, със средна абсолютна бионаличност 51%. Тъй като след подкожно приложение голимумаб показва приблизително линейна дозозависима фармакокинетика, се очаква абсолютната бионаличност на 50 mg или 200 mg голимумаб да е сходна.

Разпределение

При еднократно i.v. приложение средният обем на разпределение е 115 ± 19 ml/kg.

Елиминиране

Системният клирънс на голимумаб е изчислен на $6,9 \pm 2,0$ ml/дневно/kg. Терминалният полуживот е изчислен на приблизително 12 ± 3 дни при здрави доброволци, като сходни стойности са наблюдавани и при пациенти с RA, PsA, AS или UC.

При подкожно приложение на 50 mg голимумаб при пациенти с RA, PsA или AS на всеки 4 седмици серумните концентрации достигат стационарно състояние на седмица 12. При съпътстваща употреба с MTX, лечението с 50 mg голимумаб подкожно на всеки 4 седмици води до средни (\pm стандартно отклонение) най-ниски серумни концентрации в стационарно състояние от приблизително $0,6 \pm 0,4$ μ g/ml при пациенти с активен RA независимо от лечението с MTX, приблизително $0,5 \pm 0,4$ μ g/ml при пациенти с активен PsA и приблизително $0,8 \pm 0,4$ μ g/ml при пациенти с AS. При пациенти с nr-Axial SpA, средните серумни концентрации на голимумаб в стационарно състояние са сходни с тези, наблюдавани при пациенти с AS след подкожно приложение на 50 mg голимумаб на всеки 4 седмици.

Пациентите с RA, PsA или AS, които не са на съпътстващо лечение с MTX, са с приблизително 30% по-ниски от най-ниските концентрации на голимумаб в стационарно състояние от тези, лекувани съпътстващо с голимумаб и MTX. При ограничен брой пациенти с RA, лекувани с голимумаб, прилаган подкожно за период от 6 месеца, съпътстващата употреба на MTX намалява клирънса на голимумаб с приблизително 36%. Популационният фармакокинетичен анализ обаче показва, че съпътстващата употреба на NSAID, перорални кортикостероиди или сулфасалазин не повлиява клирънса на голимумаб.

След индукционни дози от 200 mg и 100 mg голимумаб съответно на седмици 0 и 2, и след това на всеки 4 седмици поддържащи дози 50 mg или 100 mg голимумаб подкожно на пациенти с UC, серумните концентрации голимумаб достигат стационарно състояние приблизително 14 седмици след началото на терапията. Лечението с 50 mg или 100 mg голимумаб подкожно на всеки 4 седмици по време на периода на поддържане, води до средни стационарни най-ниски серумни концентрации от съответно приблизително $0,9 \pm 0,5$ μ g/ml и $1,8 \pm 1,1$ μ g/ml.

При пациенти с UC, лекувани с 50 mg или 100 mg голимумаб подкожно на всеки 4 седмици, съпътстващата употреба на имуномодулатори не показва съществен ефект върху стационарните най-ниски нива на голимумаб.

Пациентите, развили антитела срещу голимумаб, като цяло са с ниски стойности на най-ниските серумни концентрации на голимумаб в стационарно състояние (вж. точка 5.1).

Линейност

При еднократно интравенозно приложение при пациенти с RA, голимумаб показва приблизително линейна дозозависима фармакокинетика в дозовия интервал от 0,1 до 10,0 mg/kg. След единична подкожна доза в дозовия диапазон от 50 mg до 400 mg при здрави доброволци се наблюдава приблизително пропорционална на дозата фармакокинетика.

Влияние на телесното тегло върху фармакокинетиката

Съществува тенденция към повишаване на клирънса на голимумаб с повишаване на телесното тегло (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, репродуктивна токсичност и токсичност по отношение на развитието.

С голимуаб не са провеждани проучвания за мутагенност, за влияние върху фертилитета при животни и за дългосрочна канцерогенност.

В проучване за влиянието върху фертилитета и общата репродуктивна функция при мишки, в което е използвано аналогично антитяло, селективно инхибиращо функционалната активност на мишия TNF α , броят на бременните мишки намалява. Не е известно дали това се дължи на ефект при мъжките и/или женските мишки. При проучване за токсичност по отношение на развитието при мишки, след приложение на същото аналогично антитяло, както и при проучване на голимуаб при дългоопашати макаци, няма данни за токсичност при майката, ембриотоксичност или тератогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин
L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат
трехалоза
полисорбат 80 (E 433)
вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Предвид липсата на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Gotenfia може да се съхранява при максимална температура до 25°C, еднократно за период до 15 дни, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност, напечатан върху картонената опаковка. Новият срок на годност трябва да бъде написан върху картонената опаковка (до 15 дни от датата на изваждане от хладилника).

Веднъж след като Gotenfia е съхраняван при стайна температура, не трябва да се връща отново за съхранение в хладилник. Gotenfia трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 15 дни при съхранение на стайна температура.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Gotenfia 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с фиксирана игла (неръждаема стомана) и капаче на иглата (каучук, съдържащ латекс). Gotenfia се предлага в опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена спринцовка и 3 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Gotenfia се доставя като предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба. Във всяка опаковка има указания за употреба, в които подробно е описано как се използва спринцовката. След изваждане на предварително напълнената спринцовка от хладилника, преди инжектирането на Gotenfia трябва да се изчака 30 минути, за да може разтворът да достигне стайна температура. Спринцовката не трябва да се разклаща.

Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт. Gotenfia не трябва да се използва, ако разтворът е с променен цвят, мътен или съдържащ видими чужди частици.

Подробни указания за подготвянето и приложението на Gotenfia предварително напълнена спринцовка са дадени в листовката за пациента.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/2009/003 [1 предварително напълнена спринцовка]
EU/1/25/2009/004 [3 предварително напълнени спринцовки]

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Bio-Thera Solutions, Ltd.
155 Yaotianhe Street, Huangpu District, Guangzhou, Guangdong, 511356
Китай

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (виж Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул на 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане от Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

Обучителната програма включва Карта на пациента, която той трябва да носи. Картата има за цел както да служи за напомняне да се записват датите и резултатите от конкретни изследвания, така и да улесни пациента при обмяна на важна информация с лекуващия(ите) го медицински специалист(и), относно продължаващото лечение с продукта.

Картата на пациента трябва да съдържа следните ключови послания:

- Напомняне на пациентите да показват Картата на пациента на всички лекуващи ги медицински специалисти (МС), включително при спешни случаи, както и съобщение до МС, че пациентът използва Gotenfia.
- Обяснение, че търговското име и партидният номер трябва да бъдат записани.
- Изискване да се записват вида, датата и резултата от скринингите за ТБ.
- Това, че лечението с Gotenfia може да увеличи рисковете от сериозна инфекция, опортюнистични инфекции, туберкулоза, реактивиране на хепатит В и инфекция, след приложение на живи ваксини при деца с експозиция на голимумаб *in utero*, и кога да се потърси помощ от МС.
- Данни за връзка с предписващия лекар.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gotenfia 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
голимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 50 mg голимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, трехалоза, полисорбат 80 (E433),
вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка

3 предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Капачето на иглата съдържа латекс. За допълнителна информация вижте листовката.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Ако се съхранява при стайна температура, годен до: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25°C), еднократно за период до 15 дни, но не и след датата на изтичане на срока на годност, отпечатан върху опаковката.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/2009/001 [1 предварително напълнена спринцовка]
EU/1/25/2009/002 [3 предварително напълнени спринцовки]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Gotenfia 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Gotenfia 50 mg инжекция
голимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gotenfia 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
голимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена спринцовка от 1 ml съдържа 100 mg голимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, трехалоза, полисорбат 80 (E433),
вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка

3 предварително напълнена спринцовка

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Капачето на иглата съдържа латекс. За допълнителна информация вижте листовката.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Ако се съхранява на стайна температура, годен до: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25°C), еднократно за период до 15 дни, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/2009/003 [1 предварително напълнена спринцовка]
EU/1/25/2009/004 [3 предварително напълнени спринцовки]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Gotenfia 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Gotenfia 100 mg инжекция
голимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

100 mg/1 ml

6. ДРУГО

КАРТА НА ПАЦИЕНТА

Gotenfia Карта на пациента голимумаб

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте листовката.

Тази Карта на пациента съдържа важна информация за безопасност, която трябва да Ви е известна преди започване на лечение и по време на лечението с Gotenfia.

Покажете тази карта на всеки лекар, който участва във Вашето лечение.

1. Инфекции

По време на лечението с Gotenfia може да сте по-податливи към развитие на инфекции. Инфекциите може да се развият по-бързо и да са по-тежки. Освен това някои стари инфекции може да се появят отново.

1.1. Преди лечение с Gotenfia

- Уведомете Вашия лекар, ако имате инфекция. Не трябва да се лекувате с Gotenfia, ако имате туберкулоза (ТВ) или каквато и да е друга тежка инфекция.
- Трябва да бъдете изследвани за ТВ. Много е важно да уведомите Вашия лекар, ако някога сте боледували от ТВ или сте били в близък контакт с болен от ТВ. Помолете Вашия лекар да запише вида и датата на последния Ви скрининг за туберкулоза по-долу:
Изследване _____ Изследване _____
Дата _____ Дата _____
Резултат _____ Резултат _____
- Уведомете Вашия лекар, ако знаете или се съмнявате, че сте носител на вируса на хепатит В.

1.2. По време на лечение с Gotenfia и след това

- Незабавно потърсете медицинска помощ, ако развие симптоми на инфекция – като повишена температура, умора, кашлица (упорита), задух, грипopodobни симптоми, загуба на тегло, нощни изпотявания, диария, кожни рани, проблеми със зъбите или парене при уриниране.

2. Бременност и ваксинация

В случай че сте получавали Gotenfia докато сте била бременна е важно да информирате лекаря на Вашето бебе за това, преди да му се приложи каквато и да е ваксинация. Вашето бебе не трябва да бъде ваксинирано с „жива ваксина“ като БЦЖ (използвана за предотвратяване на туберкулоза) в рамките на 6 месеца след последната Ви инжекция Gotenfia по време на бременност.

3. Дати на приложението на Gotenfia

Първо приложение: _____

Последващи приложения: _____

Важно е Вие и Вашият лекар да записвате търговското име и партидният номер на Вашето лекарство.

4. Друга информация:

Име на пациента: _____

Име на лекаря: _____

Телефон на лекаря: _____

- Моля уверете се, че при всяко посещение при медицински специалист носите пълен списък на всички лекарства, които използвате.
- Носете тази карта в себе си в продължение на 6 месеца след последната доза Gotenfia, тъй като нежелани реакции могат да се появят дълго време след последната доза Gotenfia.
- Преди да започнете да използвате Gotenfia, прочетете внимателно листовката.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Gotenfia 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка голимумаб (golimumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Вашият лекар ще Ви даде и Карта на пациента, която съдържа важна информация за безопасност, която трябва да Ви е известна, преди да започнете лечение и по време на лечението с Gotenfia.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Gotenfia и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да използвате Gotenfia
3. Как да използвате Gotenfia
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Gotenfia
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Gotenfia и за какво се използва

Gotenfia съдържа активното вещество, наречено голимумаб.

Gotenfia принадлежи към група лекарства, наречени „инхибитори на TNF“. То се използва при възрастни за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Ревматоиден артрит
- Псориатичен артрит
- Аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит и нерентгенографски аксиален спондилоартрит
- Улцерозен колит

При деца, на възраст 2 години и по-големи, Gotenfia се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит.

Gotenfia блокира действието на протеин, наречен „тумор-некротизиращ фактор алфа“ (TNF α). Този протеин участва във възпалителните процеси и блокирането му може да ограничи възпалението в организма Ви.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите. Ако имате активен ревматоиден артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тях,

може да Ви предпишат Gotenfia, който ще Ви се прилага в комбинация с друго лекарство, наречено метотрексат, за:

- потискане на признаците и симптомите на заболяването Ви.
- забавяне на увреждането на костите и ставите Ви.
- подобряване на физическото Ви състояние.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено съпътствано от псориазис – възпалително заболяване на кожата. Ако имате активен псориатичен артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тях, може да Ви предпишат Gotenfia, за:

- потискане на признаците и симптомите на заболяването Ви.
- забавяне на увреждането на Вашите кости и стави.
- подобряване на физическото Ви състояние.

Анкилозиращ спондилит и нерентгенографски аксиален спондилоартрит

Анкилозиращият спондилит и нерентгенографски аксиален спондилоартрит са възпалителни заболявания на гръбначния стълб. Ако имате анкилозиращ спондилит или нерентгенографски аксиален спондилоартрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тях, може да Ви предпишат Gotenfia, за:

- потискане на признаците и симптомите на заболяването Ви.
- подобряване на физическото Ви състояние.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на червата. Ако имате улцерозен колит, първоначално ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако тези лекарства нямат достатъчно добър ефект при Вас, за лечение на Вашето заболяване ще Ви предпишат Gotenfia.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит е възпалително заболяване, което причинява ставна болка и подуване при деца. Ако имате полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, първо ще Ви бъдат приложени други лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно от тези лекарства, ще Ви бъде приложен Gotenfia, в комбинация с метотрексат за лечение на заболяването.

2. Какво трябва да знаете преди да използвате Gotenfia

Не използвайте Gotenfia

- Ако сте алергични към голимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- Ако имате туберкулоза (ТБ) или друга тежка инфекция.
- Ако имате умерено тежка или тежка сърдечна недостатъчност.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да започнете да използвате Gotenfia.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Gotenfia.

Инфекции

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако вече имате или развиете симптоми на инфекция по време на лечението с Gotenfia. Симптомите на инфекция включват повишена температура, кашлица, задух, грипоподобни симптоми, диария, кожни рани, проблеми със зъбите или парене при уриниране.

- По време на лечението с Gotenfia може да сте по-податливи към развитие на инфекции.

- Инфекциите може да се развият по-бързо и да са по-тежки. Освен това някои стари инфекции може да се появят отново.

Туберкулоза (ТБ)

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако по време на лечението или след него развиете симптоми на ТБ. Симптомите на ТБ включват упорита кашлица, загуба на тегло, умора, повишена температура или нощни изпотявания.

- Рядко са докладвани случаи на ТБ при пациенти, лекувани с Gotenfia, включително при пациенти, които са приемали лекарства за ТБ. Вашият лекар ще Ви назначи изследвания, за да провери дали имате ТБ, като ще запише резултатите от тях във Вашата Карта на пациента.
- Много е важно да уведомите Вашия лекар, ако някога сте боледували от ТБ или сте били в близък контакт с болен или боледувал от ТБ.
- Ако Вашият лекар прецени, че сте изложени на повишен риск от развитие на ТБ, преди да започнете да използвате Gotenfia може да бъдете лекувани с лекарства за ТБ.

Вирус на хепатит В

- Уведомете Вашия лекар, ако сте носители на вируса на хепатит В или ако имате, или сте имали хепатит В, преди да започнете лечение с Gotenfia.
- Уведомете Вашия лекар, ако смятате, че сте застрашени от заразяване с вируса на хепатит В.
- Вашият лекар ще Ви изследва за хепатит В.
- При пациенти, които са носители на вируса на хепатит В, лечението с инхибитори на TNF, като Gotenfia, може да доведе до реактивация на вируса, която в някои случаи може да бъде животозастрашаваща.

Инвазивни гъбични инфекции

Ако сте живели или пътували в области, където инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза са често срещани, незабавно уведомете Вашия лекар. Тези инфекции се причиняват от определени видове гъбички и могат да засегнат белите дробове или друга част на тялото. Ако не знаете дали тези инфекции са чести в областта, в която сте живели или пътували, попитайте Вашия лекар.

Рак и лимфом

Преди да започнете да използвате Gotenfia, уведомете Вашия лекар, ако сте имали диагноза на лимфом (вид рак на кръвта) или друг вид рак.

- Ако използвате Gotenfia или друг инхибитор на TNF, рискът да развиете лимфом или друг вид рак може да се повиши.
- Пациентите с тежък ревматоиден артрит или друго възпалително заболяване с голяма давност може да са с по-висок от средния риск за развитие на лимфом.
- При някои деца и юноши, лекувани с TNF-блокери са се развили ракови заболявания, включително нетипични видове рак, които в някои случаи са довели до смърт.
- В редки случаи при пациенти, приемащи други TNF-блокери, е наблюдаван особен и тежък тип лимфом, наречен хепатолиенален Т-клетъчен лимфом. Повечето от тези пациенти са били юноши или млади мъже. Този тип рак обикновено води до смърт. Почти всички от тези пациенти са приемали също лекарства, известни като азатиоприн или 6-меркаптопурин. Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин едновременно с Gotenfia.
- Пациентите с тежка персистираща астма, хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) или тежките пушачи може да са с по-висок риск от развитие на рак при лечение с Gotenfia. Ако имате тежка персистираща астма, ХОББ или пушите много, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с инхибитор на TNF е подходящо за Вас.
- Някои пациенти, лекувани с голимумаб, са развили определени видове рак на кожата. Кажете на Вашия лекар, ако по време или след терапията се появят някакви промени във вида на кожата или образувания по кожата.

Сърдечна недостатъчност

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако имате нови или прогресиращи симптоми на сърдечна недостатъчност. Симптомите на сърдечна недостатъчност включват задух или подуване на краката.

- Докладвани са съобщения за развитие на нова или влошаване на съществуваща застойна сърдечна недостатъчност при лечение с инхибитори на TNF, включително голимумаб. Някои от пациентите са починали.
- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и сте на лечение с Gotenfia, Вашият лекар трябва да Ви проследява внимателно.

Заболявания на нервната система

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако някога Ви е поставяна диагноза на демиелинизиращо заболяване като множествена склероза или развиете симптоми на такова. Симптомите могат да включват промени в зрението, слабост в ръцете и краката, изтръпване или мравучкане в която и да е част от тялото. Вашият лекар ще реши дали трябва да Ви се прилага Gotenfia.

Операции или стоматологични процедури

- Уведомете Вашия лекар, ако Ви предстои операция или стоматологична процедура.
- Уведомете хирурга или стоматолога, извършващ процедурата, че сте на лечение с Gotenfia, като им покажете Вашата Карта на пациента.

Автоимунни заболявания

Уведомете Вашия лекар, ако развиете симптоми на заболяване, наречено лупус. Симптомите включват упорит обрив, болки в ставите и умора.

- Има редки случаи на развитие на лупус при хора, лекувани с инхибитори на TNF.

Заболявания на кръвта

При някои пациенти организмът не е в състояние да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да му помагат да се бори с инфекциите и да спират кръвенето. Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако развиете висока температура, която не отминава, лесно Ви се появяват кръвонасядания или кървите, или изглеждате много бледи. Вашия лекар може да реши да спре лечението.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе състояния се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да започнете да използвате Gotenfia.

Ваксинации

Уведомете Вашия лекар, ако наскоро Ви е правена или предстои да Ви бъде направена ваксина.

- Докато сте на лечение с Gotenfia, не трябва да Ви се правят определени (живи) ваксини.
- Някои ваксинации могат да предизвикат инфекции. Ако сте получавали Gotenfia, докато сте била бременна, Вашето бебе може да е с повишен риск от развитие на такава инфекция в продължение на приблизително 6 месеца след последната доза, която сте получили по време на бременността. Важно е да информирате лекаря на Вашето бебе и други медицински специалисти за своето лечение с Gotenfia, за да могат те да решат кога Вашето бебе може да бъде ваксинирано.

Говорете с лекаря на детето Ви относно ваксинациите на детето. Всички ваксини трябва да бъдат поставени по схема преди да се приложи Gotenfia, ако е възможно.

Терапевтични инфекциозни агенти

Уведомете Вашия лекар, ако наскоро са Ви приложили или Ви предстои да Ви приложат лечение с терапевтичен инфекциозен агент (като инстилация на VCG, използвана при лечение на рак).

Алергични реакции

Кажете на Вашия лекар веднага, ако развиете симптоми на алергична реакция след лечението Ви с Gotenfia. Симптомите на алергична реакция може да включват подуване на лицето, устните, устата или гърлото, което може да доведе до затруднение при преглъщане или дишане, кожен обрив, уртикария, подуване на дланите, ходилата или глезените.

- Някои от тези реакции може да са сериозни или рядко животозастрашаващи.
- Някои от тези реакции са се появили след първото приложение на Gotenfia.

Деца

Не се препоръчва употребата на голimumаб при деца на възраст под 2 години с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, тъй като не е проучван при тази група пациенти.

Други лекарства и Gotenfia

- Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства, включително всички други лекарства за лечение на ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, псориазис, анкилозиращ спондилит, нерентгенографски аксиален спондилоартрит или улцерозен колит.
- Не трябва да използвате Gotenfia с лекарства, съдържащи активните съставки анакинра или абатацепт. Тези лекарства се използват за лечение на ревматични заболявания.
- Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате други лекарства, които влияят върху имунната система.
- Не трябва да получавате определени (живи) ваксини, докато използвате Gotenfia.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе състояния се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да започнете да използвате Gotenfia.

Бременност и кърмене

Преди да използвате Gotenfia, уведомете Вашия лекар, ако:

- сте бременна или планирате да забременеете, докато използвате Gotenfia. Информацията за ефектите на това лекарство при бременни жени е ограничена. Ако сте на лечение с Gotenfia, трябва да избягвате забременяване, като използвате адекватна контрацепция, докато се лекувате и поне 6 месеца след последната инжекция на Gotenfia. Gotenfia трябва да се използва по време на бременност само ако лечението е абсолютно необходимо за Вас.
- Трябва да са изминали поне 6 месеца от последното приложение на Gotenfia преди да започнете да кърмите. Ако Ви предстои лечение с Gotenfia, трябва да спрете да кърмите.
- Ако сте получавали Gotenfia по време на бременността, Вашето бебе може да е с повишен риск от развитие на инфекция. Важно е да информирате лекаря на Вашето бебе и другите медицински специалисти за своето лечение с Gotenfia, преди Вашето бебе да бъде ваксинирано (за повече информация вижте раздела за ваксинации).

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Голimumаб повлиява в малка степен способността Ви да шофирате и да използвате инструменти или машини. Въпреки това след приложение на Gotenfia може да се появи замаяване. Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини.

Gotenfia съдържа латекс и полисорбат 80

Свръхчувствителност към латекс

Капачето на иглата, част от предварително напълнената спринцовка, съдържа латекс. Тъй като латексът може да предизвика тежки алергични реакции, уведомете Вашия лекар, ако Вие или човекът, който се грижи за Вас, сте алергични към латекс.

Gotenfia съдържа полисорбат 80

Това лекарство съдържа 0,2 mg полисорбат 80 (E433) във всеки ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете имате някакви установени алергии.

3. Как да използвате Gotenfia

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко Gotenfia се прилага

Ревматоиден артрит, псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит и нерентгенографски аксиален спондилоартрит:

- Препоръчителната доза е 50 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка), приложена веднъж месечно на една и съща дата.
- Преди четвъртата Ви доза се обърнете към Вашия лекар. Вашият лекар ще определи дали лечението с Gotenfia трябва да продължи.
 - Ако тежите повече от 100 kg, дозата може да бъде повишена на 100 mg (съдържанието на 2 предварително напълнени спринцовки), приложени веднъж месечно на една и съща дата.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца на възраст 2 години и по-големи:

- При пациенти с телесно тегло най-малко 40 kg препоръчителната доза е 50 mg приложена веднъж месечно на една и съща дата всеки месец. Вашият лекар ще определи правилната доза за употреба.
- Говорете с лекаря Ви, преди приложение на четвъртата доза. Лекарят Ви ще прецени дали да продължите лечението с Gotenfia.

Улцерозен колит

- Таблицата по-долу показва как обичайно ще приемате това лекарство.

Начало на лечението	Начална доза от 200 mg (съдържанието на 4 предварително напълнени спринцовки) последвано от 100 mg (съдържанието на 2 предварително напълнени спринцовки) 2 седмици по-късно.
Поддържащо лечение	<ul style="list-style-type: none">• При пациенти с тегло под 80 kg, 50 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка) 4 седмици след последното Ви лечение, след това на всеки 4 седмици. Вашият лекар може да реши да предпише 100 mg (съдържанието на 2 предварително напълнени спринцовки), в зависимост от това, как се повлиявате от Gotenfia.• При пациенти с тегло 80 kg или повече, 100 mg (съдържанието на 2 предварително напълнени спринцовки) 4 седмици след последното Ви лечение, след това на всеки 4 седмици.

Как се прилага Gotenfia

- Gotenfia се прилага чрез инжекция под кожата (подкожно).
- В началото Вашият лекар или медицинска сестра може да Ви инжектира Gotenfia. Вие и Вашият лекар обаче може да решите, че можете сами да си инжектирате Gotenfia. В този случай ще бъдете обучени как сами да си инжектирате Gotenfia.

Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията. В края на тази листовка ще намерите подробни „Указания за употреба”.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Gotenfia

Ако сте използвали или Ви е приложена твърде висока доза Gotenfia (или чрез инжектиране на еднократна висока доза, или чрез твърде често приложение), незабавно говорете с Вашия лекар

или фармацевт. Винаги носете със себе си картонената опаковка, дори тя да е празна, и тази листовка.

Ако сте пропуснали да използвате Gotenfia

Ако сте забравили да инжектирате Gotenfia на планираната дата, приложете пропуснатата доза веднага щом си спомните.

Не използвайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Кога да си инжектирате следващата доза:

- Ако сте закъснели с по-малко от 2 седмици, инжектирайте пропуснатата доза веднага след като си спомните и продължете по първоначалната схема на приложение.
- Ако сте закъснели с повече от 2 седмици, инжектирайте пропуснатата доза веднага след като си спомните и се свържете с Вашия лекар или фармацевт, за да попитате кога да инжектирате следващата доза.

Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели употребата на Gotenfia

Ако обмисляте да спрете приложението на Gotenfia, първо обсъдете това с Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При някои пациенти може да се развият сериозни нежелани реакции, които налагат лечение. Рискът от поява на определени нежелани реакции е по-голям при доза от 100 mg в сравнение с доза от 50 mg. Нежелани реакции могат да се развият и до няколко месеца след последната инжекция.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани лекарствени реакции, включващи:

- **алергични реакции, които могат да бъдат сериозни, или рядко животозастрашаващи (редки).** Симптоми на алергична реакция могат да включват подуване на лицето, устните, устата или гърлото, което може да причини затруднено преглъщане или дишане, кожен обрив, копривна треска, подуване на ръцете, ходилата или глезените. Някои от реакциите се появяват след първото приложение на голимумаб.
- **сериозни инфекции (включително ТБ, бактериални инфекции включително сериозни инфекции на кръвта и пневмония, тежки гъбични инфекции и други опортюнистични инфекции) (чести).** Симптомите на инфекция могат да включват повишена температура, умора, кашлица (упорита), задух, грипopodobни симптоми, загуба на тегло, нощно изпотяване, диария, рани, проблеми със зъбите и парене при уриниране.
- **повторно активиране на вируса на хепатит В, ако сте носител или в миналото сте боледували от хепатит В (рядко).** Симптомите могат да включват пожълтяване на кожата и очите, тъмнокафяво оцветяване на урината, болка в дясната страна на корема, температура, гадене, повръщане и силна умора.
- **заболяване на нервната система като множествена склероза (рядко).** Симптомите на заболяване на нервната система могат да включват промени в зрението, слабост в ръцете и коленете, изтръпване или мравучкане на различни части на Вашето тяло.
- **рак на лимфните възли (лимфом) (рядко).** Симптомите на лимфома могат да включват подуване на лимфните възли, загуба на тегло или повишена температура.
- **сърдечна недостатъчност (рядко).** Симптомите на сърдечна недостатъчност могат да включват задух или подуване на ходилата Ви.

- **признаци на нарушения на имунната система, наречени:**
 - **лупус (рядко).** Симптомите могат да включват ставна болка или обрив по бузите или ръцете, който е чувствителен към слънцето.
 - **саркоидоза (рядко).** Симптомите могат да включват упорита кашлица, задух, болка в гърдите, повишена температура, подуване на лимфните възли, загуба на тегло, обриви по кожата и замъглено зрение.
- **възпаление на малките кръвоносни съдове (васкулит) (рядко).** Симптомите могат да включват повишена температура, главоболие, загуба на тегло, нощни изпотявания, обрив и неврологични проблеми като изтръпване или мравучкане.
- **рак на кожата (нечесто).** Симптомите на рак на кожата могат да включват промени във външния вид на кожата или образувания по кожата Ви.
- **заболяване на кръвта (често).** Симптомите на заболяване на кръвта могат да включват упорита температура, много лесно насиняване или кървене, или силна бледост.
- **рак на кръвта (левкемия) (рядко).** Симптомите на левкемия могат да включват повишена температура, чувство на умора, чести инфекции, лесно посиняване и нощни изпотявания.

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някои от изброените симптоми.

При приложение на Gatenfia са наблюдавани следните допълнителни нежелани реакции:
Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Инфекции на горните дихателни пътища, възпаление на гърлото, дрезгав глас, хрема

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Промени в чернодробните показатели (повишаване на чернодробните ензими), установени при изследванията на кръвта, направени от Вашия лекар.
- Замаяност
- Главоболие
- Изтръпване или мравучкане
- Повърхностни гъбични инфекции
- Абсцес
- Бактериални инфекции (като целулит)
- Нисък брой на червените кръвни клетки
- Нисък брой на белите кръвни клетки
- Позитивен кръвен тест за лупус
- Алергични реакции
- Лошо храносмилане
- Болка в стомаха
- Гадене
- Грип
- Бронхит
- Инфекция на синусите
- Афти
- Повишено кръвно налягане
- Повишена температура
- Астма, задух, хриптене
- Нарушения на стомаха и червата, които включват възпаление на лигавицата на стомаха и дебелото черво, което може да причини висока температура
- Болка и язви в устата
- Реакции на мястото на инжектиране (включително зачервяване, уплътняване, болка, кръвонасядане, сърбеж, изтръпване и дразнене)
- Косопад
- Обрив и сърбеж на кожата
- Безсъние
- Чувство на потиснатост
- Чувство на слабост

- Счупване на кости
- Дискомфорт в областта на гърдния кош

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Бъбречна инфекция
- Ракови заболявания, включително рак на кожата и неракови образувания или бучки, включително бенки
- Кожни мехури
- Тежка инфекция разпространена из целия организъм (сепсис), в някои случаи включително ниско кръвно налягане (септичен шок)
- Псориазис (включително по дланите и/или ходилата, и/или под формата на кожни мехури)
- Нисък брой на тромбоцитите
- Общо нисък брой на тромбоцитите, червените и белите кръвни клетки
- Нарушения на щитовидната жлеза
- Повишение на нивата на кръвната захар
- Повишение на нивата на кръвния холестерол
- Нарушения в равновесието
- Зрителни смущения
- Възпаление на окото (конюнктивит)
- Очна алергия
- Усещане за неравномерен сърдечен ритъм
- Стесняване на кръвоносните съдове на сърцето
- Съсиреци в кръвта
- Зачервяване на лицето
- Запек
- Хронично възпалително заболяване на белите дробове
- Киселини
- Камъни в жлъчката
- Нарушения на черния дроб
- Заболявания на гърдата
- Менструални нарушения

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Невъзможност на костния мозък да произвежда кръвни клетки
- Силно намален брой на белите кръвни клетки
- Инфекция на ставите или на тъканите около тях
- Забавено зарастване на рани
- Възпаление на кръвоносните съдове на вътрешните органи
- Левкемия
- Меланом (вид рак на кожата)
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Лихеноидни реакции (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив и/или нишковидни сиво-бели линии върху лигавиците)
- Люспеста, лющеща се кожа
- Нарушения на имунната система, които може да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често проявени като саркоидоза)
- Болка и промяна в цвета на пръстите на ръцете или краката
- Промяна на вкуса
- Нарушения на пикочния мехур
- Нарушения на бъбреците
- Възпаление на кръвоносните съдове на кожата, което води до обрив

Нежелани реакции с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни):

- Рядък тип рак на кръвта, засягащ предимно млади хора (хепатолиенален Т-клетъчен лимфом)
- Сарком на Капоши-рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата.
- Влошаване на заболяване, наречено „дерматомиозит“ (което се проявява като кожен обрив, придружен от мускулна слабост)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Gotenfia

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „EXP“ и върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Това лекарство може да се съхранява също извън хладилника, при максимална температура до 25°C, еднократно за период до 15 дни, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност, напечатан върху картонената опаковка. Напишете новия срок на годност върху картонената опаковка, включително ден/месец/година (не по-дълъг от 15 дни, след като лекарството е извадено от хладилника). Не връщайте това лекарство обратно в хладилника, след като е достигнало стайна температура. Изхвърлете това лекарство, ако не бъде използвано в рамките на новия срок на годност или срока на годност напечатан върху опаковката, в зависимост от това кой е по-ранен.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът не е бистър до светложълт, че е мътен или съдържа чужди частици.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Gotenfia

- Активното вещество е голимуаб. Една предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 50 mg голимуаб.
- Другите съставки са: L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, трехалоза, полисорбат 80 (E 433) и вода за инжекции. За допълнителна информация относно полисорбат 80 вижте точка 2.

Как изглежда Gotenfia и какво съдържа опаковката

Gotenfia се доставя като инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба. Gotenfia се доставя в опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена спринцовка и 3 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт. Не използвайте Gotenfia, ако разтворът е с променен цвят, мътен или съдържащ видими чужди частици.

Притежател на разрешението за употреба и производител

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Tel: +30 2106664667

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Pharm Sp. zoo.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>

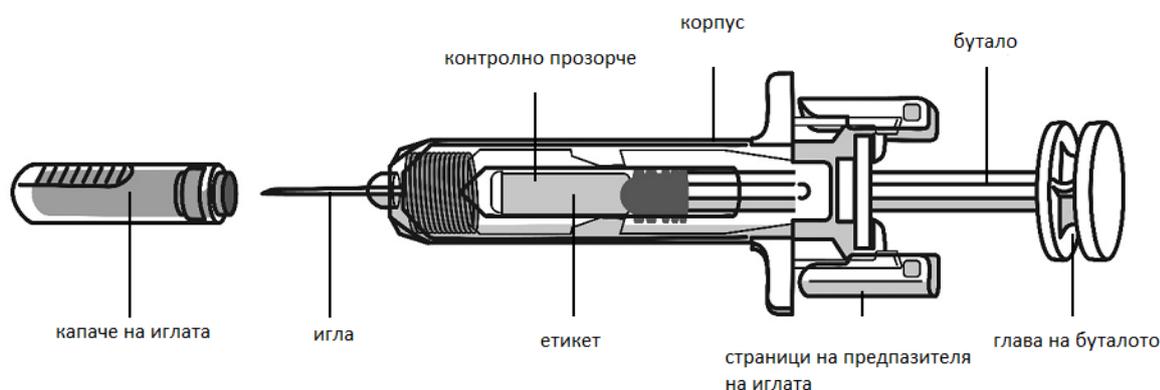
Указания за употреба

Ако желаете сами да инжектирате **Gotenfia**, трябва да бъдете обучени от медицински специалист как да подготвите инжекцията и да я поставяте. Ако не сте преминали такова обучение, моля, свържете се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, за да си насрочите среща за обучение.

В тези указания:

1. Подготовка за използване на предварително напълнената спринцовка
2. Избиране и подготвяне на мястото на инжектиране
3. Инжектиране на лекарството
4. След инжектирането

На диаграмата по-долу (вижте фигура 1) е показано как изглежда предварително напълнената спринцовка.



Фигура 1

1. Подготовка за използване на предварително напълнената спринцовка

Хванете предварително напълнената спринцовка за цилиндъра

- Не я хващайте за края на буталото, за самото бутало, крилцата на предпазителя на иглата или капачето на иглата.
- Никога не изтегляйте буталото.
- Никога не разклащайте предварително напълнената спринцовка.
- Не махайте капачето на предварително напълнената спринцовка, докато не стигнете до изрични инструкции да го направите.

Проверете броя на предварително напълнените спринцовки

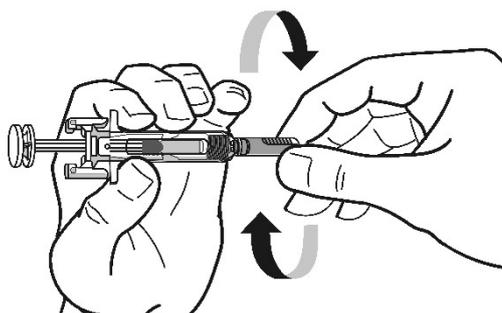
Проверете предварително напълнените спринцовки, за да се уверите, че

- броят предварително напълнени спринцовки и количеството активно вещество на доза са правилни
 - Ако дозата Ви е 50 mg, ще вземете една предварително напълнена спринцовка от 50 mg
 - Ако дозата Ви е 100 mg, ще вземете две предварително напълнени спринцовки от 50 mg и ще трябва да си направите две инжекции. Изберете две различни места за тези инжекции (напр. едната инжекция в дясното бедро, а другата в лявото бедро), като поставите инжекциите една след друга.
 - Ако дозата Ви е 200 mg, ще вземете четири предварително напълнени спринцовки от 50 mg и ще трябва да си направите четири инжекции. Изберете различни места за тези инжекции като поставите инжекциите една след друга.

Проверете срока на годност (вижте фигура 2)

- Проверете срока на годност, напечатан или написан върху картонената опаковка
- Проверете срока на годност (след надписа „EXP“) на етикета, като погледнете в контролното прозорче, което се намира на корпуса на предварително напълнената спринцовка.
- Ако не виждате срока на годност в контролното прозорче, хванете предварително напълнената спринцовка за корпуса и завъртете капачето на иглата, за да влезе срокът на годност в очертанията на контролното прозорче.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако срокът на годност е изтекъл. Напечатаният срок на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Моля, обърнете се за помощ към Вашия лекар или фармацевт.



Фигура 2

Изчакайте 30 минути, за да може предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура

- За да сте сигурни, че лекарството е инжектирано правилно, извадете предварително напълнената спринцовка от кутията и я оставете на стайна температура в продължение на 30 минути, на място, недостъпно за деца.

Не затопляйте предварително напълнената спринцовка по никакъв друг начин (например в микровълнова фурна или в гореща вода).

Не сваляйте капачето на иглата на предварително напълнената спринцовка, докато изчаквате да достигне стайна температура.

Подгответе останалите необходими средства

Докато чакате, може да подгответе останалите необходими Ви средства, включително тампон, напоен със спирт, памук или марля и контейнер за изхвърляне на остри предмети.

Проверете течността в предварително напълнената спринцовка

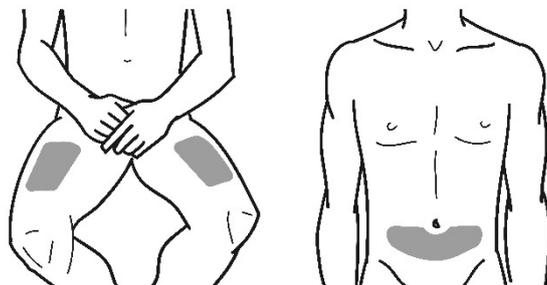
- Хванете предварително напълнената спринцовка за корпуса, така че капачето на иглата да сочи надолу.
- Погледнете в контролното прозорче, за да се уверите, че течността в предварително напълнената спринцовка е бистра или леко опалесцентна и безцветна до светложълта.
- Ако през контролното прозорче не можете да видите течността, хванете предварително напълнената спринцовка за корпуса и въртете капачето на иглата, докато не видите течността в контролното прозорче (вижте фигура 2).

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е с различен цвят, мътна или съдържа по-големи частици. Ако забележите подобно нещо, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

2. Избиране и подготвяне на мястото на инжектиране (вижте фигура 3)

- Лекарството обикновено се инжектира по предната повърхност в средната част на бедрата.

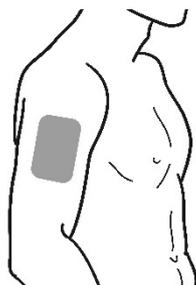
- Може да се инжектира и в долната част на корема под пъпа, с изключение на зоната приблизително 5 cm под пъпа.
- Не си инжектирайте лекарството в зони, в които кожата е болезнена, с кръвонасядания, зачервена, лющеща се, уплътнена или с белези и стрии.
- Ако са необходими няколко инжекции, инжекциите трябва да се прилагат на различни места на тялото.



Фигура 3

Избиране на мястото на инжектиране от болногледач (вижте фигура 4)

- Ако инжекцията Ви се поставя от болногледач, той може да използва и външната повърхност на горната част на мишницата.
- И в този случай лекарството може да бъде инжектирано на всички указани места, независимо от Вашата конструкция или телосложение.



Фигура 4

Подготвяне на мястото на инжектиране

- Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.
- Почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт.
- Изчакайте кожата да изсъхне, преди да направите инжекцията. Не духайте и не вейте над почистения участък.

Не докосвайте повторно почистената зона, преди да поставите инжекцията.

3. Инжектиране на лекарството

Капачето на иглата не трябва да се отстранява, докато не сте готови да си инжектирате лекарството. Лекарството трябва да се инжектира до 5 минути след махането на капачето.

Не докосвайте буталото, докато махате капачето на иглата.

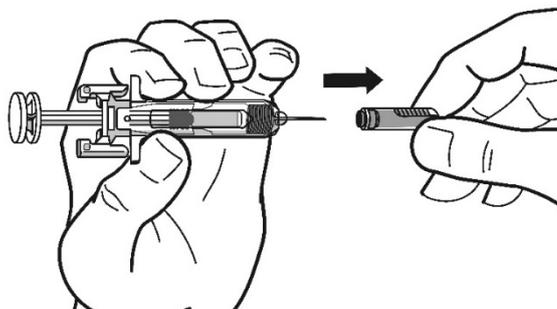
Отстранете капачето на иглата (вижте фигура 5)

- Когато сте готови да си инжектирате лекарството, с една ръка хванете корпуса на предварително напълнената спринцовка.
- Изтеглете капачето на иглата без да огъвате и го изхвърлете след инжектиране. Не докосвайте буталото, докато правите това.

- Може да забележите въздушно мехурче в предварително напълнената спринцовка или капка на върха на иглата. Наличието и на двете е напълно нормално и не трябва да се махат.
- Инжектирайте лекарството веднага щом махнете капачето на иглата.

Не докосвайте иглата и не допускате тя да докосне никаква повърхност.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако сте я изпуснали, след като капачето е махнато. Ако това се случи, моля, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.



Фигура 5

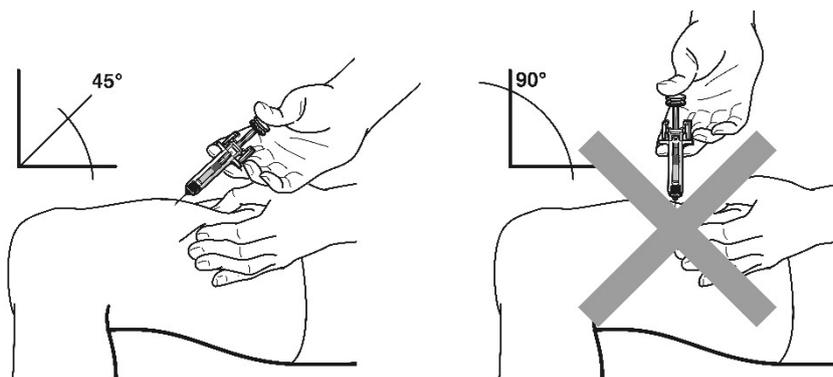
Положение на предварително напълнената спринцовка при инжектиране

- Хванете корпуса на предварително напълнената спринцовка между показалеца и средния пръст на едната си ръка и поставете палеца си върху главата на буталото, а с другата си ръка внимателно захванете кожна гънка, която сте почистили предварително. Дръжте я здраво.

В нито един момент не изтегляйте буталото.

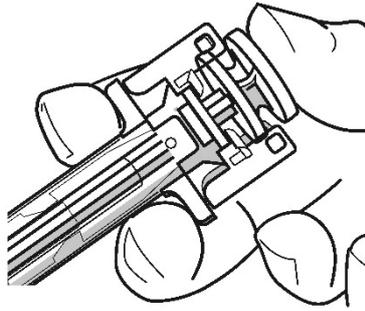
Инжектиране на лекарството

- Насочете иглата под ъгъл от приблизително 45 градуса спрямо захванатата кожна гънка. С бързо и рязко движение пробийте кожата с иглата, като я вкарате докрай (вижте фигура 6).



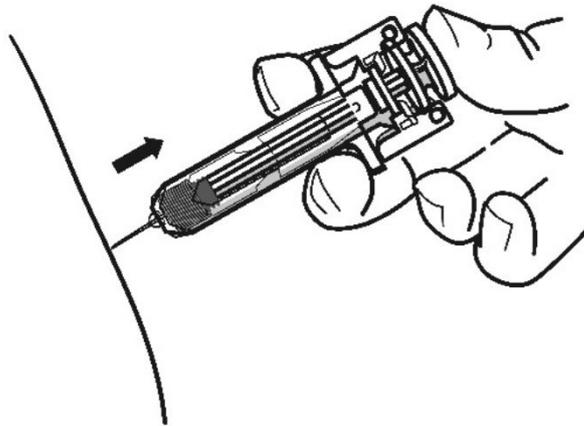
Фигура 6

- Инжектирайте цялото количество от лекарството, като натискате главата на буталото дотогава, докато главата му застане между страниците на предпазителя на иглата (вижте фигура 7).



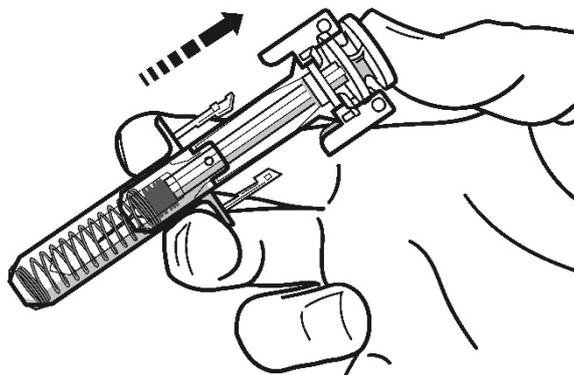
Фигура 7

- Когато буталото е натиснато докрай, изтеглете иглата от кожата, като в същото време продължавате да натискате главата на буталото, и отпуснете кожната гънка (вижте фигура 8).



Фигура 8

- Бавно вдигнете палец от главата на буталото, за да може празната предварително напълнена спринцовка да се придвижи нагоре и иглата да се покрие от предпазителя, както е показано на фигура 9:



Фигура 9

4. След инжектирането

Използвайте памук или марля

- На мястото на инжектиране може да се появи леко кървене или малко количество течност. Това е нормално.

- Притиснете мястото на инжектиране с памук или марля и задръжте в продължение на 10 секунди.
- Ако е необходимо, можете да покриете мястото на инжектиране с малка лепенка.
Не разтривайте кожата.

Изхвърлете предварително напълнената спринцовка (вижте фигура 10)

- Незабавно изхвърлете предварително напълнената спринцовка в специален контейнер за изхвърляне на остри предмети. Уверете се, че изхвърляте контейнера точно така, както Ви е инструктирал Вашият лекар или медицинска сестра.

Не се опитвайте да върнете капачето на иглата на мястото му.

За Вашата безопасност и за да предпазите други хора никога не използвайте повторно предварително напълнената спринцовка.

Ако смятате, че при инжектирането нещо се е объркало или не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.



Фигура 10

Листовка: информация за потребителя

Gotenfia 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка голимумаб (golimumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Вашият лекар ще Ви даде и Карта на пациента, която съдържа важна информация за безопасност, която трябва да Ви е известна, преди да започнете лечение и по време на лечението с Gotenfia.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Gotenfia и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да използвате Gotenfia
3. Как да използвате Gotenfia
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Gotenfia
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Gotenfia и за какво се използва

Gotenfia съдържа активното вещество, наречено голимумаб.

Gotenfia принадлежи към група лекарства, наречени „инхибитори на TNF“. То се използва при възрастни за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Ревматоиден артрит
- Псориатичен артрит
- Аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит и нерентгенографски аксиален спондилоартрит
- Улцерозен колит

Gotenfia блокира действието на протеин, наречен „тумор-некротизиращ фактор алфа“ (TNF α). Този протеин участва във възпалителните процеси и блокирането му може да ограничи възпалението в организма Ви.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите. Ако имате активен ревматоиден артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тях, може да Ви предпишат Gotenfia, който ще Ви се прилага в комбинация с друго лекарство, наречено метотрексат, за:

- потискане на признаците и симптомите на заболяването Ви.

- забавяне на увреждането на костите и ставите Ви.
- подобряване на физическото Ви състояние.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено съпътствано от псориазис – възпалително заболяване на кожата. Ако имате активен псориатичен артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тях, може да Ви предпишат Gotenfia, за:

- потискане на признаците и симптомите на заболяването Ви.
- забавяне на увреждането на Вашите кости и стави.
- подобряване на физическото Ви състояние.

Анкилозиращ спондилит и нерентгенографски аксиален спондилоартрит

Анкилозиращият спондилит и нерентгенографски аксиален спондилоартрит са възпалителни заболявания на гръбначния стълб. Ако имате анкилозиращ спондилит или нерентгенографски аксиален спондилоартрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тях, може да Ви предпишат Gotenfia, за:

- потискане на признаците и симптомите на заболяването Ви.
- подобряване на физическото Ви състояние.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на червата. Ако имате улцерозен колит, първоначално ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако тези лекарства нямат достатъчно добър ефект при Вас, за лечение на Вашето заболяване ще Ви предпишат Gotenfia.

2. Какво трябва да знаете преди да използвате Gotenfia

Не използвайте Gotenfia

- Ако сте алергични към голимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- Ако имате туберкулоза (ТБ) или друга тежка инфекция.
- Ако имате умерено тежка или тежка сърдечна недостатъчност.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да започнете да използвате Gotenfia.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Gotenfia.

Инфекции

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако вече имате или развиете симптоми на инфекция по време на лечението с Gotenfia. Симптомите на инфекция включват повишена температура, кашлица, задух, грипоподобни симптоми, диария, кожни рани, проблеми със зъбите или парене при уриниране.

- По време на лечението с Gotenfia може да сте по-податливи към развитие на инфекции.
- Инфекциите може да се развият по-бързо и да са по-тежки. Освен това някои стари инфекции може да се появят отново.

Туберкулоза (ТБ)

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако по време на лечението или след него развиете симптоми на ТБ. Симптомите на ТБ включват упорита кашлица, загуба на тегло, умора, повишена температура или нощни изпотявания.

- Рядко са докладвани случаи на ТБ при пациенти, лекувани с голимумаб, включително при пациенти, които са приемали лекарства за ТБ. Вашият лекар ще

Ви назначи изследвания, за да провери дали имате ТБ, като ще запише резултатите от тях във Вашата Карта на пациента.

- Много е важно да уведомите Вашия лекар, ако някога сте боледували от ТБ или сте били в близък контакт с болен или боледувал от ТБ.
- Ако Вашият лекар прецени, че сте изложени на повишен риск от развитие на ТБ, преди да започнете да използвате Gotenfia може да бъдете лекувани с лекарства за ТБ.

Вирус на хепатит В

- Уведомете Вашия лекар, ако сте носители на вируса на хепатит В или ако имате, или сте имали хепатит В, преди да започнете лечение с Gotenfia.
- Уведомете Вашия лекар, ако смятате, че сте застрашени от заразяване с вируса на хепатит В.
- Вашият лекар ще Ви изследва за хепатит В.
- При пациенти, които са носители на вируса на хепатит В, лечението с инхибитори на TNF, като Gotenfia, може да доведе до реактивация на вируса, която в някои случаи може да бъде животозастрашаваща.

Инвазивни гъбични инфекции

Ако сте живели или пътували в области, където инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза са често срещани, незабавно уведомете Вашия лекар. Тези инфекции се причиняват от определени видове гъбички и могат да засегнат белите дробове или друга част на тялото. Ако не знаете дали тези инфекции са чести в областта, в която сте живели или пътували, попитайте Вашия лекар.

Рак и лимфом

Преди да започнете да използвате Gotenfia, уведомете Вашия лекар, ако сте имали диагноза на лимфом (вид рак на кръвта) или друг вид рак.

- Ако използвате Gotenfia или друг инхибитор на TNF, рискът да развиете лимфом или друг вид рак може да се повиши.
- Пациентите с тежък ревматоиден артрит или друго възпалително заболяване с голяма давност може да са с по-висок от средния риск за развитие на лимфом.
- При някои деца и юноши, лекувани с TNF-блокери са се развили ракови заболявания, включително нетипични видове рак, които в някои случаи са довели до смърт.
- В редки случаи при пациенти, приемащи други TNF-блокери, е наблюдаван особен и тежък тип лимфом, наречен хепатолиенален Т-клетъчен лимфом. Повечето от тези пациенти са били юноши или млади мъже. Този тип рак обикновено води до смърт. Почти всички от тези пациенти са приемали също лекарства, известни като азатиоприн или 6-меркаптопурин. Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин едновременно с Gotenfia.
- Пациентите с тежка персистираща астма, хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) или тежките пушачи може да са с по-висок риск от развитие на рак при лечение с Gotenfia. Ако имате тежка персистираща астма, ХОББ или пушите много, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с инхибитор на TNF е подходящо за Вас.
- Някои пациенти, лекувани с голимумаб, са развили определени видове рак на кожата. Кажете на Вашия лекар, ако по време или след терапията се появят някакви промени във вида на кожата или образувания по кожата.

Сърдечна недостатъчност

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако имате нови или прогресиращи симптоми на сърдечна недостатъчност. Симптомите на сърдечна недостатъчност включват задух или подуване на краката.

- Докладвани са съобщения за развитие на нова или влошаване на съществуваща застойна сърдечна недостатъчност при лечение с инхибитори на TNF, включително голимумаб. Някои от пациентите са починали.

- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и сте на лечение с Gotenfia, Вашият лекар трябва да Ви проследява внимателно.

Заболявания на нервната система

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако някога Ви е поставяна диагноза на демиелинизиращо заболяване като множествена склероза или развиете симптоми на такова. Симптомите могат да включват промени в зрението, слабост в ръцете и краката, изтръпване или мравучкане в която и да е част от тялото. Вашият лекар ще реши дали трябва да Ви се прилага Gotenfia.

Операции или стоматологични процедури

- Уведомете Вашия лекар, ако Ви предстои операция или стоматологична процедура.
- Уведомете хирурга или стоматолога, извършващ процедурата, че сте на лечение с Gotenfia, като им покажете Вашата Карта на пациента.

Автоимунни заболявания

Уведомете Вашия лекар, ако развиете симптоми на заболяване, наречено лупус. Симптомите включват упорит обрив, болки в ставите и умора.

- Има редки случаи на развитие на лупус при хора, лекувани с инхибитори на TNF.

Заболявания на кръвта

При някои пациенти организъмът не е в състояние да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да му помагат да се бори с инфекциите и да спират кръвенето. Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако развиете висока температура, която не отминава, лесно Ви се появяват кръвонасядания или кървите, или изглеждате много бледи. Вашия лекар може да реши да спре лечението.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе състояния се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да започнете да използвате Gotenfia.

Ваксинации

Уведомете Вашия лекар, ако наскоро Ви е правена или предстои да Ви бъде направена ваксина.

- Докато сте на лечение с Gotenfia, не трябва да Ви се правят определени (живи) ваксини.
- Някои ваксинации могат да предизвикат инфекции. Ако сте получавали Gotenfia, докато сте била бременна, Вашето бебе може да е с повишен риск от развитие на такава инфекция в продължение на приблизително 6 месеца след последната доза, която сте получили по време на бременността. Важно е да информирате лекаря на Вашето бебе и други медицински специалисти за своето лечение с Gotenfia, за да могат те да решат кога Вашето бебе може да бъде ваксинирано.

Терапевтични инфекциозни агенти

Уведомете Вашия лекар, ако наскоро са Ви приложили или Ви предстои да Ви приложат лечение с терапевтичен инфекциозен агент (като инстилация на VCG, използвана при лечение на рак).

Алергични реакции

Кажете на Вашия лекар веднага, ако развиете симптоми на алергична реакция след лечението Ви с Gotenfia. Симптомите на алергична реакция може да включват подуване на лицето, устните, устата или гърлото, което може да доведе до затруднение при преглъщане или дишане, кожен обрив, уртикария, подуване на дланите, ходилата или глезените.

- Някои от тези реакции може да са сериозни или рядко животозастрашаващи.
- Някои от тези реакции са се появили след първото приложение на Gotenfia.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Gotenfia 100 mg при деца и юноши (под 18 години).

Други лекарства и Gotenfia

- Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства, включително всички други лекарства за лечение на ревматоиден артрит, псориазичен артрит, анкилозиращ спондилит, нерентгенографски аксиален спондилоартрит или улцерозен колит.
- Не трябва да използвате Gotenfia с лекарства, съдържащи активните съставки анакинра или абатацепт. Тези лекарства се използват за лечение на ревматични заболявания.
- Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате други лекарства, които влияят върху имунната система.
- Не трябва да получавате определени (живи) ваксини, докато използвате Gotenfia.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе състояния се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да започнете да използвате Gotenfia.

Бременност и кърмене

Преди да използвате Gotenfia, уведомете Вашия лекар, ако:

- сте бременна или планирате да забременеете, докато използвате Gotenfia. Информацията за ефектите на това лекарство при бременни жени е ограничена. Ако сте на лечение с Gotenfia, трябва да избягвате забременяване, като използвате адекватна контрацепция, докато се лекувате и поне 6 месеца след последната инжекция на Gotenfia. Gotenfia трябва да се използва по време на бременност само ако лечението е абсолютно необходимо за Вас.
- Трябва да са изминали поне 6 месеца от последното приложение на Gotenfia преди да започнете да кърмите. Ако Ви предстои лечение с Gotenfia, трябва да спрете да кърмите.
- Ако сте получавали Gotenfia по време на бременността, Вашето бебе може да е с повишен риск от развитие на инфекция. Важно е да информирате лекаря на Вашето бебе и другите медицински специалисти за своето лечение с Gotenfia, преди Вашето бебе да бъде ваксинирано (за повече информация вижте раздела за ваксинации).

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Gotenfia повлиява в малка степен способността Ви да шофирате и да използвате инструменти или машини. Въпреки това след приложение на Gotenfia може да се появи замаяване. Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини.

Gotenfia съдържа латекс и полисорбат 80

Свръхчувствителност към латекс

Капачето на иглата, част от предварително напълнената спринцовка, съдържа латекс. Тъй като латексът може да предизвика тежки алергични реакции, уведомете Вашия лекар, ако Вие или човекът, който се грижи за Вас, сте алергични към латекс.

Gotenfia съдържа полисорбат 80

Това лекарство съдържа 0,2 mg полисорбат 80 (E433) във всеки ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете имате някакви установени алергии.

3. Как да използвате Gotenfia

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко Gotenfia се прилага

Ревматоиден артрит, псориазичен артрит и аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит и нерентгенографски аксиален спондилоартрит:

- Препоръчителната доза е 50 mg, приложена веднъж месечно на една и съща дата.
- Преди четвъртата Ви доза се обърнете към Вашия лекар. Вашият лекар ще определи дали лечението с Gotenfia трябва да продължи.
 - Ако тежите повече от 100 kg, дозата може да бъде повишена на 100 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка), приложени веднъж месечно на една и съща дата.

Улцерозен колит

- Таблицата по-долу показва как обичайно ще приемате това лекарство.

Начало на лечението	Начална доза от 200 mg (съдържанието на 2 предварително напълнени спринцовки) последвано от 100 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка) 2 седмици по-късно.
Поддържащо лечение	<ul style="list-style-type: none">• При пациенти с тегло под 80 kg, 50 mg (за да се приложи тази доза се използва предварително напълнена спринцовка или предварително напълнена спринцовка от 50 mg) 4 седмици след последното Ви лечение, след това на всеки 4 седмици. Вашият лекар може да реши да предпише 100 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка), в зависимост от това, как се повлиявате от Gotenfia.• При пациенти с тегло 80 kg или повече, 100 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка) 4 седмици след последното Ви лечение, след това на всеки 4 седмици.

Как се прилага Gotenfia

- Gotenfia се прилага чрез инжекция под кожата (подкожно).
- В началото Вашият лекар или медицинска сестра може да Ви инжектира Gotenfia. Вие и Вашият лекар обаче може да решите, че можете сами да си инжектирате Gotenfia. В този случай ще бъдете обучени как сами да си инжектирате Gotenfia.

Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията. В края на тази листовка ще намерите подробни „Указания за употреба”.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Gotenfia

Ако сте използвали или Ви е приложена твърде висока доза Gotenfia (или чрез инжектиране на еднократна висока доза, или чрез твърде често приложение), незабавно говорете с Вашия лекар или фармацевт. Винаги носете със себе си картонената опаковка, дори тя да е празна, и тази листовка.

Ако сте пропуснали да използвате Gotenfia

Ако сте забравили да инжектирате Gotenfia на планираната дата, приложете пропуснатата доза веднага щом си спомните.

Не използвайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Кога да си инжектирате следващата доза:

- Ако сте закъснели с по-малко от 2 седмици, инжектирайте пропуснатата доза веднага след като си спомните и продължете по първоначалната схема на приложение.
- Ако сте закъснели с повече от 2 седмици, инжектирайте пропуснатата доза веднага след като си спомните и се свържете с Вашия лекар или фармацевт, за да попитате кога да инжектирате следващата доза.

Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели употребата на Gotenfia

Ако обмисляте да спрете приложението на Gotenfia, първо обсъдете това с Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При някои пациенти може да се развият сериозни нежелани реакции, които налагат лечение. Рискът от поява на определени нежелани реакции е по-голям при доза от 100 mg в сравнение с доза от 50 mg. Нежелани реакции могат да се развият и до няколко месеца след последната инжекция.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани лекарствени реакции, включващи:

- **алергични реакции, които могат да бъдат сериозни, или рядко животозастрашаващи (редки).** Симптоми на алергична реакция могат да включват подуване на лицето, устните, устата или гърлото, което може да причини затруднено преглъщане или дишане, кожен обрив, копривна треска, подуване на ръцете, ходилата или глезените. Някои от реакциите се появяват след първото приложение на Gotenfia.
- **сериозни инфекции (включително ТБ, бактериални инфекции включително сериозни инфекции на кръвта и пневмония, тежки гъбични инфекции и други опортюнистични инфекции) (чести).** Симптомите на инфекция могат да включват повишена температура, умора, кашлица (упорита), задух, грипоподобни симптоми, загуба на тегло, нощно изпотяване, диария, рани, проблеми със зъбите и парене при уриниране.
- **повторно активиране на вируса на хепатит В, ако сте носител или в миналото сте боледували от хепатит В (рядко).** Симптомите могат да включват пожълтяване на кожата и очите, тъмнокафяво оцветяване на урината, болка в дясната страна на корема, температура, гадене, повръщане и силна умора.
- **заболяване на нервната система като множествена склероза (рядко).** Симптомите на заболяване на нервната система могат да включват промени в зрението, слабост в ръцете и коленете, изтръпване или мравучкане на различни части на Вашето тяло.
- **рак на лимфните възли (лимфом) (рядко).** Симптомите на лимфома могат да включват подуване на лимфните възли, загуба на тегло или повишена температура.
- **сърдечна недостатъчност (рядко).** Симптомите на сърдечна недостатъчност могат да включват задух или подуване на ходилата Ви.
- **признаци на нарушения на имунната система, наречени:**
 - **лупус (рядко).** Симптомите могат да включват ставна болка или обрив по бузите или ръцете, който е чувствителен към слънцето.
 - **саркоидоза (рядко).** Симптомите могат да включват упорита кашлица, задух, болка в гърдите, повишена температура, подуване на лимфните възли, загуба на тегло, обриви по кожата и замъглено зрение.
- **възпаление на малките кръвоносни съдове (васкулит) (рядко).** Симптомите могат да включват повишена температура, главоболие, загуба на тегло, нощни изпотявания, обрив и неврологични проблеми като изтръпване или мравучкане.
- **рак на кожата (нечесто).** Симптомите на рак на кожата могат да включват промени във външния вид на кожата или образувания по кожата Ви.
- **заболяване на кръвта (често).** Симптомите на заболяване на кръвта могат да включват упорита температура, много лесно насиняване или кървене, или силна бледост.
- **рак на кръвта (левкемия) (рядко).** Симптомите на левкемия могат да включват повишена температура, чувство на умора, чести инфекции, лесно посиняване и нощни изпотявания.

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някои от изброените симптоми.

При приложение на Gatenfia са наблюдавани следните допълнителни нежелани реакции:
Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Инфекции на горните дихателни пътища, възпаление на гърлото, дрезгав глас, хрема

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 пациенти):

- Промени в чернодробните показатели (повишаване на чернодробните ензими), установени при изследванията на кръвта, направени от Вашия лекар.
- Замаяност
- Главоболие
- Изтръпване или мравучкане
- Повърхностни гъбични инфекции
- Абсцес
- Бактериални инфекции (като целулит)
- Нисък брой на червените кръвни клетки
- Нисък брой на белите кръвни клетки
- Позитивен кръвен тест за лупус
- Алергични реакции
- Лошо храносмилане
- Болка в стомаха
- Гадене
- Грип
- Бронхит
- Инфекция на синусите
- Афти
- Повишено кръвно налягане
- Повишена температура
- Астма, задух, хриптене
- Нарушения на стомаха и червата, които включват възпаление на лигавицата на стомаха и дебелото черво, което може да причини висока температура
- Болка и язви в устата
- Реакции на мястото на инжектиране (включително зачервяване, уплътняване, болка, кръвонасядане, сърбеж, изтръпване и дразнене)
- Косопад
- Обрив и сърбеж на кожата
- Безсъние
- Чувство на потиснатост
- Чувство на слабост
- Счупване на кости
- Дискомфорт в областта на гърдния кош

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Бъбречна инфекция
- Ракови заболявания, включително рак на кожата и неракови образувания и бучки, включително бенки
- Кожни мехури
- Тежка инфекция разпространена из целия организъм (сепсис), в някои случаи включително ниско кръвно налягане (септичен шок)
- Псориазис (включително по дланите и/или ходилата, и/или под формата на кожни мехури)
- Нисък брой на тромбоцитите
- Общо нисък брой на тромбоцитите, червените и белите кръвни клетки
- Нарушения на щитовидната жлеза
- Повишение на нивата на кръвната захар

- Повишение на нивата на кръвния холестерол
- Нарушения в равновесието
- Зрителни смущения
- Възпаление на окото (конюнктивит)
- Очна алергия
- Усещане за неравномерен сърдечен ритъм
- Стесняване на кръвоносните съдове на сърцето
- Съсиреци в кръвта
- Зачервяване на лицето
- Запек
- Хронично възпалително заболяване на белите дробове
- Киселини
- Камъни в жлъчката
- Нарушения на черния дроб
- Заболявания на гърдата
- Менструални нарушения

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Невъзможност на костния мозък да произвежда кръвни клетки
- Силно намален брой на белите кръвни клетки
- Инфекция на ставите или на тъканите около тях
- Забавено зарастване на рани
- Възпаление на кръвоносните съдове на вътрешните органи
- Левкемия
- Меланом (вид рак на кожата)
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Лихеноидни реакции (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив и/или нишковидни сиво-бели линии върху лигавиците)
- Люспеста, лющеща се кожа
- Нарушения на имунната система, които може да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често проявени като саркоидоза)
- Болка и промяна в цвета на пръстите на ръцете или краката
- Промяна на вкуса
- Нарушения на пикочния мехур
- Нарушения на бъбреците
- Възпаление на кръвоносните съдове на кожата, което води до обрив

Нежелани реакции с неизвестна честота:

- Рядък тип рак на кръвта, засягащ предимно млади хора (хепатолиенален Т-клетъчен лимфом)
- Сарком на Капоши-рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата.
- Влошаване на заболяване, наречено „дерматомиозит“ (което се проявява като кожен обрив, придружен от мускулна слабост)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхраняваме Gotenfia

- Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „EXP“ и върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Това лекарство може да се съхранява също извън хладилника, при максимална температура до 25°C, еднократно за период до 15 дни, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност, напечатан върху картонената опаковка. Напишете новия срок на годност върху картонената опаковка, включително ден/месец/година (не по-дълъг от 15 дни, след като лекарството е извадено от хладилника). Не връщайте това лекарство обратно в хладилника, след като е достигнало стайна температура. Изхвърлете това лекарство, ако не бъде използвано в рамките на новия срок на годност или срока на годност напечатан върху опаковката, в зависимост от това кой е по-ранен.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът не е бистър до светложълт, че е мътен или съдържа чужди частици.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Gotenfia

- Активното вещество е голimumаб. Една предварително напълнена спринцовка от 1 ml съдържа 100 mg голimumаб.
- Другите съставки са: L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, трехалоза, полисорбат 80 (E 433) и вода за инжекции. За допълнителна информация относно полисорбат 80 вижте точка 2.

Как изглежда Gotenfia и какво съдържа опаковката

Gotenfia се доставя като инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба. Gotenfia се доставя в опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена спринцовка и 3 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт. Не използвайте Gotenfia, ако разтворът е с променен цвят, мътен или съдържащ видими чужди частици.

Притежател на разрешението за употреба и производител

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.

Tel: +420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS

Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH

Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“

Tel: +372 53072153

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG

Tel: +30 2106664667

España

Laboratorio STADA, S.L.

Tel: +34 934738889

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics

Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.

Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.

Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG

Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA

Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG

Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV

Tél/Tel: +32 24797878

Magyarország

STADA Hungary Kft

Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd

Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.

Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS

Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH

Tel: +43 136785850

Polska

STADA Pharm Sp. zoo.

Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.

Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL

Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.

Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.

Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike

Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS

Tel: +45 44859999

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>

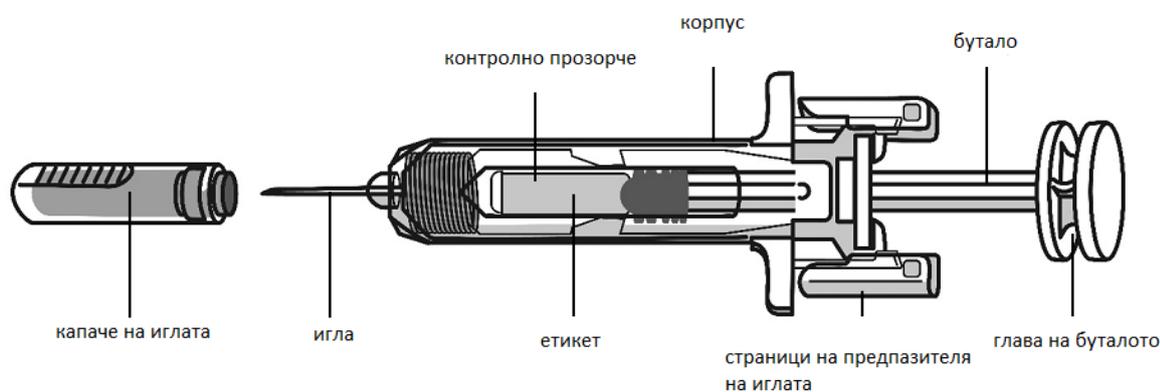
Указания за употреба

Ако желаете сами да инжектирате **Gotenfia**, трябва да бъдете обучени от медицински специалист как да подготвят инжекцията и да я поставят. Ако не сте преминали такова обучение, моля, свържете се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, за да си насрочите среща за обучение.

В тези указания:

1. Подготовка за използване на предварително напълнената спринцовка
2. Избиране и подготвяне на мястото на инжектиране
3. Инжектиране на лекарството
4. След инжектирането

На диаграмата по-долу (вижте фигура 1) е показано как изглежда предварително напълнената спринцовка.



Фигура 1

1. Подготовка за използване на предварително напълнената спринцовка

Хванете предварително напълнената спринцовка за цилиндъра

- Не я хващайте за края на буталото, за самото бутало, крилцата на предпазителя на иглата или капачето на иглата.
- Никога не изтегляйте буталото.
- Никога не разклащайте предварително напълнената спринцовка.
- Не махайте капачето на предварително напълнената спринцовка, докато не стигнете до изрични инструкции да го направите.

Проверете броя на предварително напълнените спринцовки

Проверете предварително напълнените спринцовки, за да се уверите, че

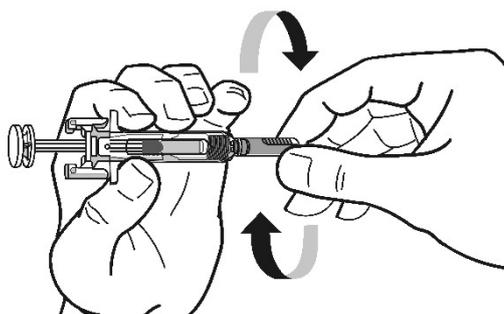
- броят предварително напълнени спринцовки и количеството активно вещество на доза са правилни
 - Ако дозата Ви е 100 mg, ще вземете една предварително напълнена спринцовка от 100 mg
 - Ако дозата Ви е 200 mg, ще вземете две предварително напълнени спринцовки от 100 mg и ще трябва да си направите две инжекции. Изберете две различни места за тези инжекции (напр. едната инжекция в дясното бедро, а другата в лявото бедро), като поставите инжекциите една след друга.

Проверете срока на годност (вижте фигура 2)

- Проверете срока на годност, напечатан или написан върху картонената опаковка

- Проверете срока на годност (след надписа „EXP“) на етикета, като погледнете в контролното прозорче, което се намира на корпуса на предварително напълнената спринцовка.
- Ако не виждате срока на годност в контролното прозорче, хванете предварително напълнената спринцовка за корпуса и завъртете капачето на иглата, за да влезе срокът на годност в очертанията на контролното прозорче.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако срокът на годност е изтекъл. Напечатаният срок на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Моля, обърнете се за помощ към Вашия лекар или фармацевт.



Фигура 2

Изчакайте 30 минути, за да може предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура

- За да сте сигурни, че лекарството е инжектирано правилно, извадете предварително напълнената спринцовка от кутията и я оставете на стайна температура в продължение на 30 минути, на място, недостъпно за деца.

Не затопляйте предварително напълнената спринцовка по никакъв друг начин (например в микровълнова фурна или в гореща вода).

Не сваляйте капачето на иглата на предварително напълнената спринцовка, докато изчаквате да достигне стайна температура.

Подгответе останалите необходими средства

Докато чакате, може да подгответе останалите необходими Ви средства, включително тампон, напоен със спирт, памук или марля и контейнер за изхвърляне на остри предмети.

Проверете течността в предварително напълнената спринцовка

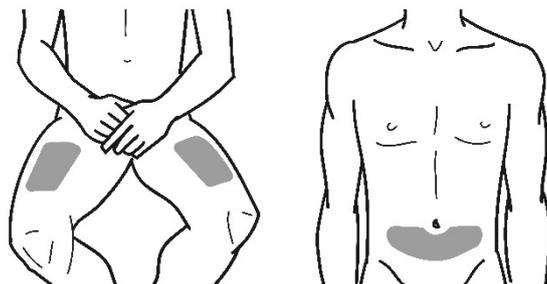
- Хванете предварително напълнената спринцовка за корпуса, така че капачето на иглата да сочи надолу.
- Погледнете в контролното прозорче, за да се уверите, че течността в предварително напълнената спринцовка е бистра или леко опалесцентна и безцветна до светложълта.
- Ако през контролното прозорче не можете да видите течността, хванете предварително напълнената спринцовка за корпуса и въртете капачето на иглата, докато не видите течността в контролното прозорче (вижте фигура 2).

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е с различен цвят, мътна или съдържа по-големи частици. Ако забележите подобно нещо, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

2. Избиране и подготвяне на мястото на инжектиране (вижте фигура 3)

- Лекарството обикновено се инжектира по предната повърхност в средната част на бедрата.
- Може да се инжектира и в долната част на корема под пъпа, с изключение на зоната приблизително 5 cm под пъпа.

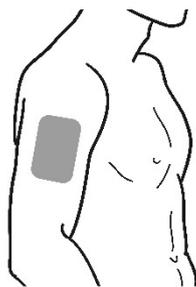
- Не си инжектирайте лекарството в зони, в които кожата е болезнена, с кръвонасядания, зачервена, лющеща се, уплътнена или с белези и стрии.
- Ако са необходими няколко инжекции, инжекциите трябва да се прилагат на различни места на тялото.



Фигура 3

Избиране на мястото на инжектиране от болногледач (вижте фигура 4)

- Ако инжекцията Ви се поставя от болногледач, той може да използва и външната повърхност на горната част на мишницата.
- И в този случай лекарството може да бъде инжектирано на всички указани места, независимо от Вашата конструкция или телосложение.



Фигура 4

Подготвяне на мястото на инжектиране

- Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.
- Почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт.
- Изчакайте кожата да изсъхне, преди да направите инжекцията. Не духайте и не вейте над почистения участък.

Не докосвайте повторно почистената зона, преди да поставите инжекцията.

3. Инжектиране на лекарството

Капачето на иглата не трябва да се отстранява, докато не сте готови да си инжектирате лекарството. Лекарството трябва да се инжектира до 5 минути след махането на капачето.

Не докосвайте буталото, докато махате капачето на иглата.

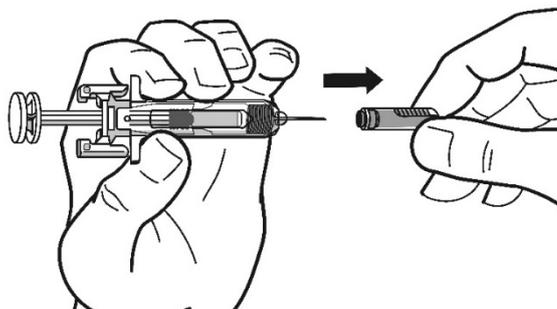
Отстранете капачето на иглата (вижте фигура 5)

- Когато сте готови да си инжектирате лекарството, с една ръка хванете корпуса на предварително напълнената спринцовка.
- Изтеглете капачето на иглата без да огъвате и го изхвърлете след инжектиране. Не докосвайте буталото, докато правите това.

- Може да забележите въздушно мехурче в предварително напълнената спринцовка или капка на върха на иглата. Наличието и на двете е напълно нормално и не трябва да се махат.
- Инжектирайте лекарството веднага щом махнете капачето на иглата.

Не докосвайте иглата и не допускате тя да докосне никаква повърхност.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако сте я изпуснали, след като капачето е махнато. Ако това се случи, моля, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.



Фигура 5

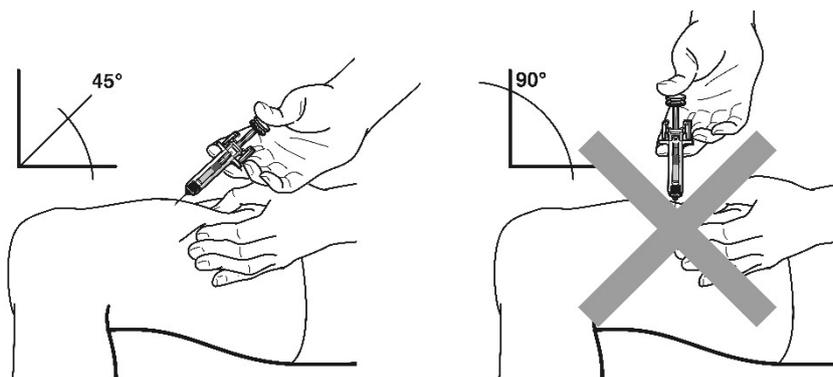
Положение на предварително напълнената спринцовка при инжектиране

- Хванете корпуса на предварително напълнената спринцовка между показалеца и средния пръст на едната си ръка и поставете палеца си върху главата на буталото, а с другата си ръка внимателно захванете кожна гънка, която сте почистили предварително. Дръжте я здраво.

В нито един момент не изтегляйте буталото.

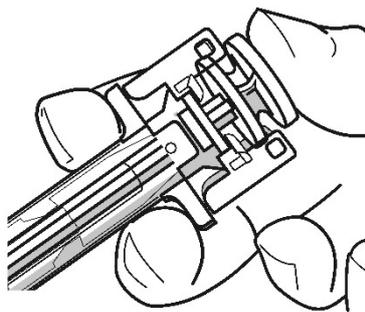
Инжектиране на лекарството

- Насочете иглата под ъгъл от приблизително 45 градуса спрямо захванатата кожна гънка. С бързо и рязко движение пробийте кожата с иглата, като я вкарате докрай (вижте фигура 6).



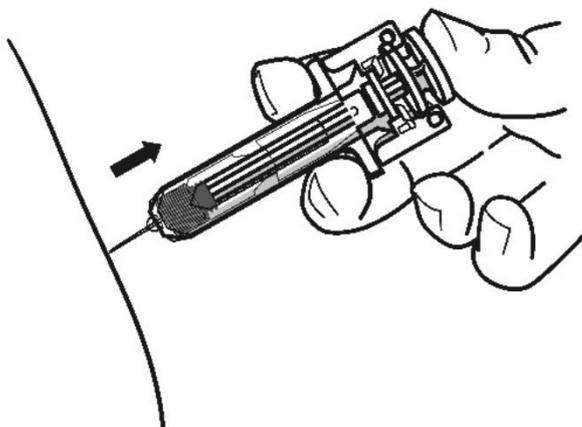
Фигура 6

- Инжектирайте цялото количество от лекарството, като натискате главата на буталото дотогава, докато главата му застане между страниците на предпазителя на иглата (вижте фигура 7).



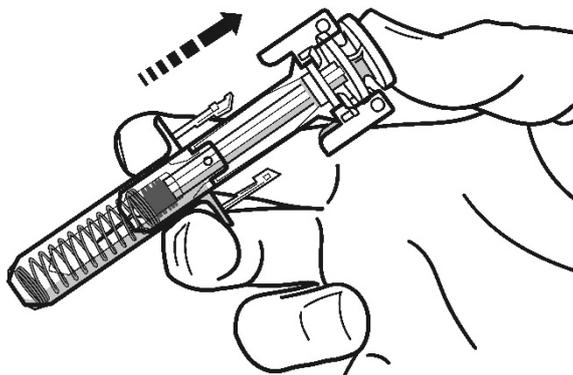
Фигура 7

- Когато буталото е натиснато докрай, изтеглете иглата от кожата, като в същото време продължавате да натискате главата на буталото, и отпуснете кожната гънка (вижте фигура 8).



Фигура 8

- Бавно вдигнете палец от главата на буталото, за да може празната предварително напълнена спринцовка да се придвижи нагоре и иглата да се покрие от предпазителя, както е показано на фигура 9:



Фигура 9

4. След инжектирането

Използвайте памук или марля

- На мястото на инжектиране може да се появи леко кървене или малко количество течност. Това е нормално.

- Притиснете мястото на инжектиране с памук или марля и задръжте в продължение на 10 секунди.
- Ако е необходимо, можете да покриете мястото на инжектиране с малка лепенка.
Не разтривайте кожата.

Изхвърлете предварително напълнената спринцовка (вижте фигура 10)

- Незабавно изхвърлете предварително напълнената спринцовка в специален контейнер за изхвърляне на остри предмети. Уверете се, че изхвърляте контейнера точно така, както Ви е инструктирал Вашият лекар или медицинска сестра.

Не се опитвайте да върнете капачето на иглата на мястото му.

За Вашата безопасност и за да предпазите други хора никога не използвайте повторно предварително напълнената спринцовка.

Ако смятате, че при инжектирането нещо се е объркало или не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.



Фигура 10