

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gotenfia 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka 0,5 ml obsahuje 50 mg golimumabu*.

* Lidská IgG1 κ monoklonální protilátka produkovaná myší hybridomovou buněčnou linií s užitím technologie rekombinantní DNA.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml obsahuje 0,2 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (injekce)

Roztok je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až nažloutlý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida (RA)

Přípravek Gotenfia, v kombinaci s methotrexátem (MTX), je indikován:

- k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých, pokud odpověď na léčbu pomocí DMARD (disease-modifying antirheumatic drugs; nemoc modifikující antirevmatická léčiva) včetně MTX nebyla dostatečná.
- k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy u dospělých, kteří dosud nebyli léčeni MTX.

Bylo prokázáno, že golimumab v kombinaci s MTX zlepšuje tělesnou funkci a pomocí RTG vyšetření bylo prokázáno, že snižuje míru progresu poškození kloubů.

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida (pJIA)

Přípravek Gotenfia v kombinaci s MTX je indikován k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí od 2 let, které nedostatečně odpověděly na předchozí léčbu MTX.

Psoriatická artritida (PsA)

Přípravek Gotenfia, samotný nebo v kombinaci s MTX, je indikován k léčbě aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých, pokud odpověď na předchozí léčbu pomocí DMARD nebyla

dostatečná. U golimumabu bylo prokázáno, že u pacientů s polyartikulárními symetrickými podtypy onemocnění snižuje rychlost progresu poškození periferních kloubů hodnoceného pomocí RTG (viz bod 5.1) a že zlepšuje fyzické funkce.

Axiální spondylartritida

Ankylozující spondylitida (AS)

Přípravek Gotenfia je indikován k léčbě těžké aktivní ankylozující spondylitidy u dospělých, u nichž nebyla odpověď na konvenční léčbu dostatečná.

Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu (nr-AxSpA)

Přípravek Gotenfia je indikován k léčbě dospělých s těžkou aktivní axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu s objektivními známkami zánětu indikovanými zvýšenou hladinou C-reaktivního proteinu (CRP) a/nebo prokázanými magnetickou rezonancí (MR), kteří měli nedostatečnou odpověď na nesteroidní antirevmatika (NSAID-nonsteroidal anti-inflammatory drugs) nebo je netolerují.

Ulcerózní kolitida (UC)

Přípravek Gotenfia je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů, u kterých odpověď na konvenční léčbu, včetně kortikosteroidů a 6-merkaptopurinu (6-MP) nebo azathioprinu (AZA), nebyla dostatečná, nebo kteří tuto léčbu netolerovali nebo byli pro tuto léčbu ze zdravotních důvodů kontraindikováni.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit a kontrolovat kvalifikovaný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě revmatoidní artritidy, polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy, psoriatické artritidy, ankylozující spondylitidy, axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu nebo ulcerózní kolitidy. Pacienti léčení přípravkem Gotenfia musí být vybaveni kartou pacienta.

Dávkování

Revmatoidní artritida

Přípravek Gotenfia v dávce 50 mg podávaný jednou za měsíc, ve stejný den každého měsíce.

Přípravek Gotenfia se má podávat současně s MTX.

Psoriatická artritida, ankylozující spondylitida nebo axiální spondylartritida bez radiologického průkazu

Přípravek Gotenfia v dávce 50 mg podávaný jednou za měsíc, ve stejný den každého měsíce.

U všech výše uvedených indikací dostupná data naznačují, že klinické odpovědi se obvykle dosáhne do 12 až 14 týdnů léčby (po 3-4 dávkách). U pacientů, u kterých nejsou v tomto časovém období patrné žádné známky léčebného přínosu, je nutno pokračování v léčbě přehodnotit.

Pacienti s tělesnou hmotností vyšší než 100 kg

U všech výše uvedených indikací se u pacientů s RA, PsA, AS nebo nr-AxSpA o tělesné hmotnosti převyšující 100 kg, kteří nedosahují přiměřené klinické odpovědi po 3 nebo 4 dávkách, může zvážit zvýšení dávky golimumabu na 100 mg jednou za měsíc, přičemž je nutno brát v úvahu zvýšené riziko určitých závažných nežádoucích účinků při podávání dávky 100 mg v porovnání s dávkou 50 mg (viz bod 4.8). U pacientů, u kterých nejsou patrné žádné známky léčebného přínosu po aplikaci 3 až 4 dalších 100mg dávek, je nutno pokračování v léčbě přehodnotit.

Ulcerózní kolitida

Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 80 kg

Přípravek Gotenfia podávaný v počáteční dávce 200 mg, poté 100 mg ve 2. týdnu. Pacienti, kteří dosáhli odpovídající klinické odpovědi, mají dostat 50 mg v 6. týdnu a následně mají být léčeni touto

dávku každé 4 týdny. U pacientů, kteří nedosáhli dostatečné odpovědi, může být prospěšné pokračování s dávkou 100 mg v 6. týdnu a následně každé 4 týdny (viz bod 5.1).

Pacienti s tělesnou hmotností 80 kg nebo více

Přípravek Gotenfia podávaný v počáteční dávce 200 mg, poté 100 mg ve 2. týdnu, poté dále 100 mg každé 4 týdny (viz bod 5.1).

Během udržovací léčby mohou být dávky kortikosteroidů snižovány v souladu s doporučeními pro klinickou praxi.

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 12–14 týdnů léčby (po 4 dávkách). U pacientů, kteří v průběhu tohoto období nevykazují žádný terapeutický prospěch, je třeba pokračování léčby znovu zvážit.

Vynechaná dávka

Pokud pacient zapomene na aplikaci přípravku Gotenfia v plánovaný den, vynechaná dávka se má aplikovat hned, jakmile si na ni pacient vzpomene. Pacienty je nutno poučit, aby si neaplikovali dvojnásobnou dávku, aby tak nahradili vynechanou dávku.

Následující dávku je nutno aplikovat na základě následujících pokynů:

- pokud se aplikace opozdí o méně než 2 týdny, pacient si má aplikovat svou vynechanou dávku a setrvat ve svém původním rozvrhu.
- pokud se aplikace opozdí o více než 2 týdny, pacient si má aplikovat svou vynechanou dávku a nastavit si nový rozvrh dávkování, počínaje datem této injekce.

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin a jater

Golimumab nebyl u těchto skupin pacientů studován. Nelze uvést žádná dávkovací doporučení.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost golimumabu u pacientů mladších 18 let v jiné indikaci, než je polyartikulární juvenilní idiopatická artritida, nebyly stanoveny.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Přípravek Gotenfia v dávce 50 mg podávaný jednou měsíčně, ve stejný den každého měsíce, u dětí s tělesnou hmotností nejméně 40 kg.

Pro přípravek Gotenfia není k dispozici léková forma, která by umožňovala podání dávky 45 mg/0,45 ml dětem s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou o tělesné hmotnosti nižší než 40 kg. Pacientům, kteří vyžadují dávku 45 mg/0,45 ml, tedy není možné přípravek Gotenfia podávat. Pokud je nutná dávka 45 mg/0,45 ml, je třeba místo ní použít jiný léčivý přípravek s golimumabem.

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi se obvykle dosáhne za 12 až 14 týdnů léčby (po 3–4 dávkách). U dětí, které v tomto období nevykazují žádné známky terapeutického přínosu, je nutno pokračování v léčbě zvážit.

Způsob podání

Přípravek Gotenfia je určen k subkutánnímu podání. Po správném proškolení v technice subkutánní injekce, si pacienti mohou přípravek aplikovat sami, pokud to jejich lékař uzná za vhodné s tím, že pacienti budou dle potřeby pod lékařským dohledem. Pacienty je nutno poučit, že obsah přípravku Gotenfia si musí aplikovat celý, podle podrobných pokynů pro použití uvedených v příbalové

informaci. Pokud je nutné podání několika injekcí, injekce mají být aplikovány do různých míst na těle.

Pokyny k použití viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní tuberkulóza (TBC) nebo jiné těžké infekce, například sepse a oportunní infekce (viz bod 4.4).

Středně těžké nebo těžké srdeční selhání (třída III/IV dle NYHA) (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Před započítím, v průběhu a po ukončení léčby golimumabem musí být pacienti pečlivě monitorováni na přítomnost infekce, včetně tuberkulózy. Protože eliminace golimumabu může trvat až 5 měsíců, monitorování musí pokračovat po celé toto období. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce nebo sepse, nesmí se další léčba golimumabem podávat (viz bod 4.3).

Golimumab se nemá podávat pacientům s klinicky významnou aktivní infekcí. Pokud se zvažuje použití golimumabu u pacientů s chronickou infekcí nebo anamnézou rekurentní infekce, je třeba postupovat opatrně. Pacienti mají být náležitě poučeni a mají se vyhybat expozici potenciálním rizikovým faktorům infekce.

Pacienti používající blokátory TNF jsou náchylnější k závažným infekcím.

U pacientů používajících golimumab byly hlášeny bakteriální infekce (včetně sepse a pneumonie), infekce mykobakteriální (včetně TBC), invazivní mykotické a oportunní infekce, včetně fatálních. Některé z těchto závažných infekcí se objevily u pacientů užívajících současně imunosupresivní terapii, která spolu s jejich základním onemocněním mohla zvyšovat jejich náchylnost k infekcím. Pacienti, u kterých se vyvine nová infekce v době, kdy podstupují léčbu golimumabem, musí být pečlivě monitorováni a musí podstoupit kompletní diagnostické vyšetření. Pokud se u pacienta vyvine nová závažná infekce nebo sepse, podávání golimumabu se musí přerušit a musí se zahájit příslušná antimikrobiální nebo antimykotická léčba, dokud se infekce nedostane pod kontrolu.

Přínos a rizika léčby golimumabem je nutno pečlivě zvážit ještě před zahájením léčby golimumabem u pacientů, kteří žili nebo cestovali v oblastech s endemickým výskytem invazivních mykotických infekcí, jako je histoplazmóza, kokcidiodomykóza nebo blastomykóza. Pokud se u rizikových pacientů léčených golimumabem vyvine závažné systémové onemocnění, má padnout podezření na invazivní mykotickou infekci. Stanovení diagnózy a podávání empirické antimykotické léčby u těchto pacientů má být, pokud je to uskutečnitelné, provedeno po konzultaci s lékařem s odbornými znalostmi v péči o pacienty s invazivní mykotickou infekcí.

Tuberkulóza

U pacientů používajících golimumab byly hlášeny případy tuberkulózy. Je třeba poznamenat, že ve většině z těchto hlášení byla tuberkulóza extrapulmonální, projevující se jako lokální nebo diseminované onemocnění.

Před zahájením léčby golimumabem musí být všichni pacienti vyšetřeni na aktivní i inaktivní („latentní“) tuberkulózu. Toto vyšetření má zahrnovat podrobnou anamnézu s osobní anamnézou tuberkulózy nebo možného dřívějšího kontaktu s tuberkulózou a dřívější a/nebo současně imunosupresivní léčby. U všech pacientů je nutno provést příslušná skrínigová vyšetření, tj.

tuberkulinový kožní nebo krevní test a RTG hrudníku (mohou platit místní doporučení). Doporučuje se zaznamenávat tato vyšetření do karty pacienta. Předepisující lékaři se upozorňují na riziko falešné negativity výsledků tuberkulinového kožního testu, zvláště u pacientů se závažným onemocněním nebo u imunosuprimovaných pacientů.

Pokud je diagnostikována aktivní tuberkulóza, léčba golimumabem nesmí být zahájena (viz bod 4.3).

Při podezření na latentní tuberkulózu má být konzultován lékař specializovaný na léčbu tuberkulózy. Ve všech níže popsaných situacích je třeba velmi pečlivě zvážit poměr přínosu a rizika terapie golimumabem.

Jestliže je diagnostikována inaktivní („latentní“) tuberkulóza, musí být před zahájením léčby golimumabem započata léčba latentní tuberkulózy antituberkulózní terapií podle místních doporučení.

U pacientů s vícečetnými nebo významnými rizikovými faktory tuberkulózy, kteří mají negativní test na latentní tuberkulózu, je třeba před zahájením léčby golimumabem zvážit antituberkulózní terapii. Použití antituberkulózní terapie je třeba také zvážit před zahájením léčby golimumabem u pacientů s anamnézou latentní nebo aktivní tuberkulózy, u kterých nelze ověřit, zda byl průběh léčby odpovídající.

U pacientů léčených golimumabem během léčby latentní tuberkulózy a po této léčbě se objevily případy aktivní tuberkulózy. Pacienti léčení golimumabem mají být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky aktivní tuberkulózy, a to včetně pacientů s negativním testem na latentní tuberkulózu, pacientů léčených na latentní tuberkulózu či pacientů v minulosti léčených na tuberkulózu.

Všichni pacienti mají být informováni o tom, aby vyhledali radu lékaře, pokud se v průběhu léčby golimumabem nebo po jejím skončení objeví známky/příznaky svědčící pro tuberkulózu (např. perzistující kašel, chrádnutí/úbytek tělesné hmotnosti, mírná horečka).

Reaktivace viru hepatitidy B

Reaktivace hepatitidy B se objevovala u pacientů, kterým byl podáván inhibitor TNF, včetně golimumabu, kteří jsou chronickými nosiči viru (tj. s pozitivitou povrchového antigenu). Některé případy skončily fatálně.

Před zahájením léčby golimumabem mají být pacienti vyšetřeni na HBV infekci. U pacientů s pozitivním výsledkem testu na HBV infekci se doporučuje konzultace s lékařem se zkušenostmi s léčbou hepatitidy B.

Nosiči HBV, u kterých je léčba golimumabem nezbytná, mají být po celou dobu léčby a několik měsíců po ukončení terapie pečlivě monitorováni, zda se u nich neobjevují známky a příznaky aktivní infekce HBV. Adekvátní údaje o léčbě pacientů, kteří jsou nosiči HBV a užívají spolu s terapií inhibitorem TNF antivirovou léčbu jako prevenci reaktivace HBV, nejsou k dispozici. U pacientů, u kterých dojde k reaktivaci HBV, je třeba podávání golimumabu ukončit a zahájit účinnou antivirovou terapii s vhodnou podpůrnou léčbou.

Malignity a lymfoproliferativní onemocnění

Možná úloha léčby blokátory TNF v rozvoji malignit není známa. Na základě současných znalostí nelze vyloučit možné riziko vzniku lymfomů, leukemie nebo jiných malignit u pacientů léčených inhibitory TNF. Obezřetně je třeba postupovat při zvažování léčby blokátory TNF u pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním v anamnéze nebo při zvažování pokračování léčby u pacientů, u nichž se zhoubné nádorové onemocnění objevilo.

Malignity v pediatrii

Malignity, některé končící úmrtím, byly hlášeny z postmarketingu u dětí, dospívajících a mladých dospělých (až do 22 let věku), kteří byli léčeni blokátory TNF (začátek léčby ≤ 18 let věku). Přibližně polovina případů byly lymfomy. Ostatní případy představovaly různorodé druhy malignit a zahrnovaly vzácné malignity obvykle spojené s imunosupresí. Riziko rozvoje malignit u dětí a dospívajících léčených blokátory TNF nelze vyloučit.

Lymfom a leukemie

V kontrolovaných klinických hodnoceních se všemi látkami blokujícími TNF, včetně golimumabu, bylo pozorováno více případů lymfomu mezi pacienty používajícími anti-TNF léčbu oproti kontrolním pacientům. V průběhu klinických hodnocení fáze IIb a fáze III s golimumabem u pacientů s RA, PsA a AS byla incidence lymfomu u pacientů léčených golimumabem vyšší než incidence předpokládaná v běžné populaci. U pacientů léčených golimumabem byly hlášeny případy leukemie. U pacientů s revmatoidní artritidou s dlouhotrvajícím vysoce aktivním zánětlivým onemocněním je riziko vzniku leukemie a lymfomu vyšší, což stanovení rizika komplikuje.

Z postmarketingu byly u pacientů léčených jinými látkami blokujícími TNF hlášeny vzácné případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu (HSTCL) (viz bod 4.8). Tento vzácný typ T-buněčného lymfomu má velmi agresivní průběh onemocnění a je obvykle fatální. K většině případů došlo u dospívajících a mladých mužů, přičemž téměř všichni užívali souběžně azathioprin (AZA) nebo 6-merkaptopurin (6-MP) k léčbě zánětlivého onemocnění střev. Možné riziko kombinace AZA nebo 6-MP s golimumabem je třeba pečlivě zvážit. Riziko rozvoje hepatosplenického T-buněčného lymfomu nelze u pacientů léčených blokátory TNF vyloučit.

Malignity jiné než lymfom

V kontrolovaných částech klinických hodnocení golimumabu fáze IIb a fáze III u pacientů s RA, PsA, AS a UC byla incidence nelymfomových malignit (s výjimkou nemelanomového kožního karcinomu) obdobná ve skupině s golimumabem i v kontrolní skupině.

Dysplazie/karcinom tračníku

Není známo, zda léčba golimumabem ovlivňuje riziko vzniku dysplazie nebo kolorektálního karcinomu. Všichni pacienti s ulcerózní kolitidou, u kterých existuje zvýšené riziko vzniku dysplazie nebo kolorektálního karcinomu (např. pacienti s dlouhotrvající ulcerózní kolitidou nebo primární sklerotizující cholangitidou), nebo kteří mají dysplazii nebo kolorektální karcinom v anamnéze, mají podstupovat pravidelné vyšetření na možný rozvoj dysplazie ještě před zahájením léčby a dále pak v jejím průběhu. Toto vyšetření má v souladu s místními požadavky zahrnovat kolonoskopii a biopsie. U pacientů s nově diagnostikovanou dysplazií, kteří jsou léčeni golimumabem, musí být rizika a přínosy pro jednotlivé pacienty pečlivě zhodnoceny a je nutno zvážit, zda v léčbě pokračovat.

V explorativní klinické studii, hodnotící používání golimumabu u pacientů se závažným perzistujícím astmatem, bylo u pacientů léčených golimumabem hlášeno více malignit než u kontrolních pacientů (viz bod 4.8). Význam tohoto nálezu není znám.

V explorativní klinické studii, hodnotící používání jiného anti-TNF přípravku, infliximabu, u pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN), bylo hlášeno více malignit, hlavně plic nebo hlavy a krku, u pacientů léčených infliximabem oproti kontrolním pacientům. Všichni pacienti měli v anamnéze těžké kuřáctví. Proto je třeba dbát zvýšené opatrnosti při používání jakéhokoli inhibitoru TNF u pacientů s CHOPN, stejně tak jako u pacientů se zvýšeným rizikem malignity v důsledku těžkého kuřáctví.

Nádorová onemocnění kůže

U pacientů, kteří byli léčeni inhibitory TNF, včetně golimumabu, byl hlášen výskyt melanomu a karcinomu z Merkelových buněk (viz bod 4.8). Doporučuje se pravidelné kožní vyšetření, zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik nádorového onemocnění kůže.

Městnavé srdeční selhání (CHF)

Při léčbě blokátory TNF, včetně golimumabu, byly popsány případy zhoršení městnavého srdečního selhání (CHF) a nový vznik CHF. Některé případy měly fatální průběh. V jednom klinickém hodnocení s jiným inhibítorem TNF bylo pozorováno zhoršení městnavého srdečního selhání a zvýšení mortality v důsledku CHF. Golimumab nebyl studován u pacientů s CHF. Golimumab se má u pacientů s lehkým srdečním selháním (třída I/II dle NYHA) používat opatrně. Pacienty je třeba pečlivě monitorovat a u těch, u kterých se rozvinou nové příznaky srdečního selhání nebo u kterých se zhorší stávající příznaky, se musí léčba golimumabem přerušit (viz bod 4.3).

Neurologické příhody

Používání přípravků blokujících TNF, včetně golimumabu, bylo spojeno s případy nového vzniku nebo exacerbace klinických příznaků a/nebo radiografickými nálezy demyelinizačních onemocnění centrálního nervového systému, včetně sklerózy multiplex a periferních demyelinizačních onemocnění. U pacientů s preexistujícími nebo nedávno vzniklými demyelinizačními onemocněními je nutné před zahájením podávání golimumabu pečlivě zvážit přínosy a rizika léčby blokátorem TNF. V případě vzniku těchto onemocnění je třeba zvážit vysazení léčby golimumabem (viz bod 4.8).

Operace

U pacientů, kteří podstoupili chirurgické výkony, včetně artroplastik, jsou jen omezené zkušenosti s ohledem na bezpečnost golimumabu. Pokud se plánuje chirurgický výkon, je třeba brát v úvahu dlouhý poločas přípravku. Pacient, u něhož je nutná operace při současném používání golimumabu, má být pečlivě monitorován na výskyt infekcí a mají být provedena odpovídající opatření.

Imunosuprese

Přípravky blokující TNF včetně golimumabu mohou mít vliv na protiinfekční a protinádorovou obranu hostitele, protože TNF je mediátorem zánětu a moduluje buněčnou imunitní odpověď.

Autoimunitní procesy

Relativní deficit TNF_{α} způsobený léčbou blokátory TNF může vést ke spuštění autoimunitního procesu. Pokud se u pacienta po léčbě golimumabem objeví příznaky svědčící pro syndrom podobný lupusu (lupus-like syndrom) a pokud je pacient pozitivní na protilátky proti dvouvláknové DNA, léčba golimumabem se má přerušit (viz bod 4.8).

Hematologické reakce

U pacientů, kterým byly podávány blokátory TNF, včetně golimumabu, byla hlášena pancytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytóza, aplastická anemie a trombocytopenie. Všichni pacienti mají být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou péči, jestliže se u nich objeví známky nebo příznaky připomínající krevní dyskrázii (např. perzistující horečka, modřiny, krvácení, bledost). Přerušeni léčby golimumabem je třeba zvážit u pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami.

Současné podávání inhibitorů TNF a anakinry

V klinických hodnoceních byly při současném podávání anakinry a jiného blokátoru TNF, etanerceptu, zaznamenány závažné infekce a neutropenie, bez aditivního klinického přínosu. Vzhledem k povaze nežádoucích účinků pozorovaných při této kombinované léčbě mohou mít podobné toxické účinky také kombinace anakinry a jiných látek blokujících TNF. Kombinace golimumabu a anakinry se nedoporučuje.

Současné podávání inhibitorů TNF a abataceptu

V klinických hodnoceních bylo současné podávání inhibitorů TNF a abataceptu spojeno s vyšším rizikem infekcí, včetně závažných infekcí, v porovnání s inhibitory TNF samotnými, bez aditivního klinického přínosu. Kombinace golimumabu a abataceptu se nedoporučuje.

Současné podávání s jinou biologickou léčbou

Informace týkající se současného podávání golimumabu s jinou biologickou léčbou používanou k léčbě stejných stavů jako golimumab jsou nedostatečné. Současné používání golimumabu s těmito biologickými přípravky se nedoporučuje vzhledem k možnosti zvýšeného rizika infekce a dalších potenciálních farmakologických interakcí.

Převedení mezi biologickými DMARDs

V případě převedení léčby z jednoho biologického přípravku na jiný je nutná zvýšená opatrnost a pacienti mají být i nadále monitorováni, jelikož překrývající se biologická aktivita může dále zvyšovat riziko výskytu nežádoucích účinků, včetně infekce.

Vakcinace/terapeutická infekční agens

Pacienti léčení golimumabem mohou být současně očkováni, s výjimkou očkování živými vakcínami (viz body 4.5 a 4.6). U pacientů, léčených anti-TNF, jsou k dispozici jen omezené údaje týkající se odpovědi na očkování živými vakcínami nebo sekundárního přenosu infekce živými vakcínami. Použití živých vakcín může způsobit klinické infekce, včetně diseminovaných infekcí.

Další použití terapeutických infekčních agens, jako jsou živé atenuované bakterie (např. instilace BCG do močového měchýře při léčbě rakoviny), může způsobit klinické infekce, včetně diseminovaných infekcí. Nedoporučuje se podávat terapeutické infekční agens současně s golimumabem.

Alergické reakce

Z postmarketingu byly hlášeny případy závažných systémových hypersenzitivních reakcí (včetně anafylaktické reakce) po podání golimumabu. Některé z těchto reakcí se vyskytly po prvním podání golimumabu. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiné závažné alergické reakce, podávání golimumabu se má neprodleně přerušit a má se zahájit příslušná léčba.

Citlivost na latex

Kryt jehly na předplněné injekční stříkačce je vyroben ze suché přírodní pryže obsahující latex a může u jedinců citlivých na latex vyvolat alergické reakce.

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

V klinických hodnoceních fáze III u RA, PsA, AS a UC nebyly u pacientů ve věku 65 let nebo starších, kteří používali golimumab, ve srovnání s mladšími pacienty pozorovány žádné celkové rozdíly v nežádoucích příhodách (AEs), závažných nežádoucích příhodách (SAEs) a závažných infekcích. Při léčbě starších pacientů je však třeba postupovat opatrně a dbát zvýšené pozornosti s ohledem na výskyt infekcí. Ve studii nr-AxSpA nebyl žádný pacient ve věku 45 let a více.

Porucha funkce ledvin a jater

Nebyla provedena žádná specifická klinická hodnocení golimumabu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. Golimumab se má používat opatrně u subjektů s poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Vakcinace

Pokud je to možné, doporučuje se, aby byli před zahájením léčby golimumabem pediatřičtí pacienti proočkováni dle platných postupů pro očkování (viz „Vakcinace/terapeutická infekční agens“ výše).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,1 mg polysorbátu 80 v jedné předplněné injekční stříkačce, což odpovídá množství 0,2 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergickou reakci.

Potenciální chyby medikace

Přípravek Gotenfia je registrován v silách 50 mg a 100 mg k subkutánnímu podání. Je důležité, aby byla podána správná síla, jak je uvedeno v dávkování (viz bod 4.2). Je třeba dbát na podávání správné dávky, aby pacienti nebyli poddávkováni nebo předávkováni.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

Současné podávání s jinou biologickou léčbou

Kombinace golimumabu s jinou biologickou léčbou používanou k léčbě stejných onemocnění jako golimumab, včetně anakinry a abataceptu, se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Živé vakcíny/terapeutická infekční agens

Živé vakcíny se nemají podávat souběžně s golimumabem (viz body 4.4 a 4.6).

Terapeutická infekční agens se nemají podávat souběžně s golimumabem (viz bod 4.4).

Methotrexát

Ačkoliv současné užívání MTX vede u pacientů s RA, PsA nebo AS k vyšším minimálním koncentracím golimumabu v ustáleném stavu, údaje nesvědčí pro potřebu úpravy dávky ani u golimumabu, ani u MTX (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí používat přiměřenou antikoncepční metodu, aby se zabránilo otěhotnění, a v jejím používání mají pokračovat ještě nejméně 6 měsíců po poslední injekci golimumabu.

Těhotenství

Existuje středně velký soubor (přibližně 400) prospektivně shromážděných těhotenství vystavených golimumabu, vedoucích k porodu živého dítěte se známými výsledky, včetně 220 těhotenství vystavených golimumabu během prvního trimestru. V populační studii ze severní Evropy zahrnující 131 těhotenství (a 134 novorozenců) se vyskytlo 6/134 (4,5 %) příhod závažných vrozených anomálií po *in utero* expozici golimumabu ve srovnání s 599/10 823 (5,5 %) příhodami po nebiologické systémové terapii v porovnání se 4,6 % v běžné populaci studie. Poměry pravděpodobností (OR – *odds ratios*), upravené na rušivé faktory, byly 0,79 (95% CI 0,35 - 1,81) pro golimumab vs. nebiologická systémová terapie a 0,95 (95% CI 0,42 - 2,16) pro golimumab vs. běžná populace, v uvedeném pořadí.

Vzhledem k jeho inhibici TNF může podávání golimumabu v průběhu těhotenství ovlivnit normální imunitní odpovědi u novorozeného dítěte. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Dostupné klinické zkušenosti jsou omezené. Golimumab má být používán během těhotenství pouze v případě nutné potřeby.

Golimumab prochází placentou. Po léčbě monoklonální protilátkou blokující TNF v době těhotenství jsou po dobu 6 měsíců zachycovány protilátky v séru novorozence narozeného léčené matce. Tito novorozenci následně mohou vykazovat zvýšené riziko infekcí.

Podávání živých vakcín novorozencům vystavených golimumabu v děloze se nedoporučuje po dobu 6 měsíců po podání poslední injekce matce během jejího těhotenství (viz body 4.4 a 4.5).

Kojení

Není známo, zda se golimumab vylučuje do mateřského mléka, ani zda se po požití systémově vstřebává. U golimumabu se prokázalo, že u opic přestupuje do mateřského mléka, a protože lidské imunoglobuliny se do mléka vylučují, ženy v průběhu léčby golimumabem a nejméně 6 měsíců po jejím ukončení nesmí kojit.

Fertilita

S golimumabem nebyly prováděny studie fertility na zvířatech. Studie fertility u myši, ve kterých se používala analogní protilátka, která selektivně inhibuje funkční aktivitu myšního TNF α , neprokázala významné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Golimumab má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání golimumabu se však může objevit závrať (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení u pacientů s RA, PsA, AS, nr-AxSpA a UC byla infekce horních cest dýchacích, která se vyskytla u 12,6 % pacientů léčených golimumabem ve srovnání s 11,0 % u kontrolních pacientů. Nejzávažnější nežádoucí účinky, které byly hlášeny při léčbě golimumabem, byly závažné infekce (včetně sepse, pneumonie, tuberkulózy, invazivních mykotických a oportunních infekcí), demyelinizační poruchy, reaktivity HBV, městnavé srdeční selhání, autoimunitní procesy (lupus-like syndrom), hematologické reakce, závažná systémová hypersenzitivita (zahrnující anafylaktickou reakci), vaskulitida, lymfom a leukemie (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických hodnoceních a hlášené z celosvětových sledování po uvedení golimumabu na trh jsou uvedeny v tabulce 1. V rámci stanovených tříd orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny pod příslušnou skupinou frekvencí a pomocí následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1
Seznam nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté:	Infekce horních cest dýchacích (nazofaryngitida, faryngitida, laryngitida a rinitida)

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Časté:	Bakteriální infekce (jako je flegmóna), infekce dolních cest dýchacích (jako je pneumonie), virové infekce (jako je chřipka a herpes), bronchitida, sinusitida, superficiální mykotická infekce, absces
	Méně časté:	Sepse včetně septického šoku, pyelonefritida
	Vzácné:	Tuberkulóza, oportunní infekce (jako jsou invazivní mykotické infekce [histoplazmóza, kokcidiodomykóza, pneumocystóza], bakteriální, atypická mykobakteriální a protozoární infekce), reaktivace hepatitidy B, bakteriální artritida, infekční burzitida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené	Méně časté:	Neoplazmata (jako je nádorové onemocnění kůže, skvamocelulární karcinom a melanocytární névus)
	Vzácné:	Lymfom, leukemie, melanom, karcinom z Merkelových buněk
	Není známo:	Hepatosplenický T-buněčný lymfom*, Kaposiho sarkom
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté:	Leukopenie (včetně neutropenie), anemie
	Méně časté:	Trombocytopenie, pancytopenie
	Vzácné:	Aplastická anemie, agranulocytóza
Poruchy imunitního systému	Časté:	Alergické reakce (bronchospasmus, hypersenzitivita, kopřivka), pozitivní autoprotilátky
	Vzácné:	Závažné systémové hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktické reakce), vaskulitida (systémová), sarkoidóza
Endokrinní poruchy	Méně časté:	Porucha štítné žlázy (jako je hypotyreóza, hypertyreóza a struma)
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté:	Zvýšení glykemie, zvýšení lipidů
Psychiatrické poruchy	Časté:	Deprese, insomnie
Poruchy nervového systému	Časté:	Závrať, bolest hlavy, parestezie
	Méně časté:	Poruchy rovnováhy
	Vzácné:	Demyelinizační onemocnění (centrální a periferní), dysgeuzie
Poruchy oka	Méně časté:	Poruchy zraku (jako je rozmazané vidění a snížení zrakové ostrosti), konjunktivitida, alergie oka (jako je svědění a podráždění)

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Méně časté:	Arytmie, ischemická choroba srdeční
	Vzácné:	Městnavé srdeční selhání (nově vzniklé nebo zhoršující se)
Cévní poruchy	Časté:	Hypertenze
	Méně časté:	Trombóza (jako je hluboká venózní a aortální), návaly/zrudnutí
	Vzácné:	Raynaudův syndrom
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté:	Astma a příbuzné symptomy (jako jsou sípota a bronchiální hyperaktivita)
	Méně časté:	Intersticiální plicní onemocnění
Gastrointestinální poruchy	Časté:	Dyspepsie, gastrointestinální a abdominální bolest, nauzea, gastrointestinální zánětlivé poruchy (jako je gastritida a kolitida), stomatitida
	Méně časté:	Obstipace, gastroezofageální reflux
Poruchy jater a žlučových cest	Časté:	Zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy
	Méně časté:	Cholelitiáza, porucha jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté:	Svědění, vyrážka, alopecie, dermatitida
	Méně časté:	Kožní bulózní reakce, psoriáza (nově vzniklá nebo zhoršení preexistující psoriázy, palmární/plantární a pustulózní), kopřivka
	Vzácné:	Lichenoidní reakce, exfoliace kůže, vaskulitida (kožní)
	Není známo:	Zhoršení příznaků dermatomyozitidy
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Vzácné:	Lupus-like syndrom
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné:	Poruchy močového měchýře, poruchy ledvin
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté:	Poruchy prsu, menstruační poruchy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté:	Horečka, astenie, reakce v místě vpichu injekce (jako je erytém, kopřivka, zatvrdnutí, bolest, podlitina, svědění, podráždění a parestzie v místě vpichu injekce), hrudní diskomfort
	Vzácné:	Porucha hojení
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté:	Fraktury kostí

* Pozorováno u jiných látek blokujičích TNF

V celém tomto bodě je pro všechna použití golimumabu medián trvání následného pozorování (přibližně 4 roky) uváděn obecně. Tam, kde je použití golimumabu popsáno pomocí dávky, je medián

trvání následného pozorování proměnlivý (přibližně 2 roky u 50mg dávky, přibližně 3 roky u 100mg dávky), protože pacienti mohli přecházet z jedné dávky na druhou.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení byla infekce horních cest dýchacích, která se vyskytla u 12,6 % pacientů léčených golimumabem (incidence na 100 subjektoroků: 60,8; 95 % interval spolehlivosti: 55,0; 67,1), ve srovnání s 11,0 % u kontrolních pacientů (incidence na 100 subjektoroků: 54,5; 95 % interval spolehlivosti: 46,1; 64,0). V kontrolovaných i nekontrolovaných částech klinických hodnocení s mediánem následného sledování přibližně 4 roky byla incidence infekcí horních cest dýchacích na 100 subjektoroků 34,9 příhody; 95 % interval spolehlivosti – CI: 33,8; 36,0 u golimumabem léčených pacientů.

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení byly pozorovány infekce u 23,0 % pacientů léčených golimumabem (incidence na 100 subjektoroků: 132,0; 95 % interval spolehlivosti: 123,3; 141,1), oproti 20,2 % u kontrolních pacientů (incidence na 100 subjektoroků: 122,3; 95 % interval spolehlivosti: 109,5; 136,2). V kontrolovaných i nekontrolovaných částech klinických hodnocení s mediánem následného sledování přibližně 4 roky byla incidence na 100 subjektoroků 81,1 příhody; 95 % interval spolehlivosti: 79,5; 82,8 u pacientů léčených golimumabem.

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení RA, PsA, AS a nr-AxSpA byly pozorovány závažné infekce u 1,2 % pacientů léčených golimumabem a u 1,2 % pacientů užívajících kontrolní léčbu. Incidence závažných infekcí na 100 subjektoroků byla u následného sledování v kontrolovaném období klinických hodnocení RA, PsA, AS a nr-AxSpA 7,3; 95 % interval spolehlivosti: 4,6; 11,1 u pacientů ze skupiny léčené golimumabem v dávce 100 mg, 2,9; 95 % interval spolehlivosti: 1,2; 6,0 u pacientů ze skupiny léčené golimumabem v dávce 50 mg a 3,6; 95 % interval spolehlivosti: 1,5; 7,0 u skupiny s placebem. V kontrolovaném období klinických hodnocení indukce golimumabem u pacientů s UC byly pozorovány závažné infekce u 0,8 % pacientů léčených golimumabem oproti 1,5 % pacientů užívajících kontrolní léčbu. Závažné infekce pozorované u pacientů léčených golimumabem zahrnovaly tuberkulózu, bakteriální infekce zahrnující sepsi a pneumonii, invazivní mykotické infekce a jiné oportunní infekce. Některé z těchto infekcí byly fatální. V kontrolovaných a nekontrolovaných částech pivotních klinických hodnocení s mediánem následného sledování až 3 roky byl pozorován větší výskyt závažných infekcí, včetně oportunních infekcí a tuberkulózy u pacientů léčených golimumabem v dávce 100 mg, v porovnání s pacienty léčenými golimumabem v dávce 50 mg. Incidence všech závažných infekcí na 100 subjektoroků byla 4,1; 95 % interval spolehlivosti: 3,6; 4,5 u pacientů léčených golimumabem v dávce 100 mg a 2,5; 95 % interval spolehlivosti: 2,0; 3,1 u pacientů léčených golimumabem v dávce 50 mg.

Malignity

Lymfom

Incidence lymfomu u pacientů léčených golimumabem byla v průběhu pivotních klinických hodnocení vyšší, než se očekává v běžné populaci. V kontrolovaných a nekontrolovaných částech těchto klinických hodnocení při mediánu sledování až 3 roky byl pozorován větší výskyt lymfomu u pacientů léčených golimumabem v dávce 100 mg v porovnání s pacienty léčenými golimumabem v dávce 50 mg. Lymfom byl diagnostikován u 11 subjektů (1 ze skupin léčených golimumabem v dávce 50 mg a 10 ze skupin léčených golimumabem v dávce 100 mg), s incidencí (95 % interval spolehlivosti) na 100 subjektoroků následného sledování 0,03 (0,00; 0,15) pro golimumab v dávce 50 mg a 0,13 (0,06; 0,24) příhody pro golimumab v dávce 100 mg a 0,00 (0,00; 0,57) pro placebo. Většina lymfomů se vyskytla v klinickém hodnocení GO-AFTER, do kterého byli zařazeni pacienti již v minulosti léčení anti-TNF látkami a delší dobou trvání choroby, jejichž onemocnění bylo více refrakterní (viz bod 4.4).

Malignity jiné než lymfom

V kontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení a v období přibližně 4 let následného sledování byla incidence nelymfomových malignit (s výjimkou nemelanomové rakoviny kůže) ve skupinách s golimumabem a skupinách kontrolních obdobná. V průběhu přibližně 4 let následného

sledování byla incidence nelymfomových malignit (s výjimkou nemelanomové rakoviny kůže) podobná jako u běžné populace.

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s mediánem následného sledování až 3 roky byla nemelanomová rakovina kůže diagnostikována u 5 subjektů léčených placebem, 10 subjektů léčených golimumabem v dávce 50 mg a 31 subjektů léčených golimumabem v dávce 100 mg, s incidencí (95 % interval spolehlivosti) na 100 subjektoroků následného sledování 0,36 (0,26; 0,49) pro kombinovaný golimumab a 0,87 (0,28; 2,04) pro placebo.

V kontrolovaném a nekontrolovaném období pivotních klinických hodnocení s mediánem následného sledování až 3 roky byly malignity s výjimkou melanomu, nemelanomové rakoviny kůže a lymfomu diagnostikovány u 5 subjektů léčených placebem, 21 subjektů léčených golimumabem v dávce 50 mg a 34 subjektů léčených golimumabem v dávce 100 mg, s incidencí (95 % interval spolehlivosti) na 100 subjektoroků následného sledování 0,48 (0,36; 0,62) pro kombinovaný golimumab a 0,87 (0,28; 2,04) pro placebo (viz bod 4.4).

Případy hlášené v klinických hodnoceních u astmatu

V jednom explorativním klinickém hodnocení se pacientům s těžkým perzistujícím astmatem v týdnu 0 podávala subkutánně nasycovací dávka golimumabu (150 % přiřazené léčebné dávky), následovaná golimumabem v dávce 200 mg, 100 mg nebo 50 mg každé 4 týdny subkutánně až do 52. týdne. Ve sloučených skupinách léčených golimumabem (n = 230) bylo hlášeno 8 malignit a v placebové skupině (n = 79) žádná. Lymfom byl hlášen u 1 pacienta, nemelanomová rakovina kůže u 2 pacientů a další malignity u 5 pacientů. Nebylo pozorováno žádné specifické sdružení některého typu malignity.

V průběhu placebem kontrolovaných částí klinického hodnocení byla incidence (95 % interval spolehlivosti) všech malignit na 100 subjektoroků ve skupině s golimumabem 3,19 (1,38; 6,28). V tomto klinickém hodnocení byla incidence (95 % interval spolehlivosti) lymfomu na 100 subjektoroků následného sledování u subjektů léčených golimumabem 0,40 (0,01; 2,20), u nemelanomové rakoviny kůže to bylo 0,79 (0,10; 2,86) a u jiných malignit 1,99 (0,64; 4,63). U subjektů s placebem byla incidence (95 % interval spolehlivosti) těchto malignit na 100 subjektoroků následného sledování 0,00 (0,00; 2,94). Význam tohoto nálezu není znám.

Neurologické příhody

V kontrolovaných i nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s mediánem doby následného sledování až 3 roky byl u pacientů léčených 100 mg golimumabu pozorován vyšší výskyt demyelinizace oproti pacientům léčeným 50 mg golimumabu (viz bod 4.4).

Zvýšení jaterních enzymů

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení u RA a PsA se objevovala mírná zvýšení ALT (> 1 a < 3 x horní hranice normy (HHN)), a to u obdobné části pacientů léčených golimumabem a kontrolní skupiny pacientů v klinických hodnoceních s RA a PsA (22,1 % až 27,4 % pacientů); v klinických hodnoceních s AS a nr-AxSpA docházelo k mírnému zvýšení ALT více u pacientů léčených golimumabem (26,9 %) než u kontrolní skupiny pacientů (10,6 %). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s RA a PsA s mediánem doby následného sledování přibližně 5 let byla incidence mírných zvýšení ALT v klinických hodnoceních s RA a PsA obdobná u pacientů léčených golimumabem a kontrolní skupiny pacientů.

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení indukce golimumabem u UC došlo k mírnému zvýšení ALT (> 1 a < 3 x ULN) s podobným poměrem u pacientů léčených golimumabem (8,0 %) a u kontrolních pacientů (6,9 %). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních hodnocení pacientů s UC a mediánem doby následného sledování přibližně 2 roky byl podíl pacientů s mírným zvýšením ALT 24,7 % u pacientů používajících golimumab během udržovací části studie UC.

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení s RA a AS byla zvýšení ALT ≥ 5 x HHN méně častá a byla zaznamenávána častěji u pacientů léčených golimumabem (0,4 % až 0,9 %) než u kontrolní skupiny pacientů (0,0 %). Tato tendence nebyla pozorována v populaci s PsA.

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s RA, PsA a AS s mediánem doby následného sledování přibližně 5 let byla incidence zvýšení ALT $\geq 5 \times$ HHN obdobná u pacientů léčených golimumabem i kontrolní skupiny pacientů. Tato zvýšení byla vesměs asymptomatická a hladiny se snižovaly nebo upravily při pokračování léčby golimumabem nebo jejím přerušení či úpravě souběžně podávaných léčivých přípravků. V kontrolovaném a nekontrolovaném období studie nr-AxSpA (až 1 rok) nebyly hlášeny žádné případy. V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení indukce golimumabem u UC došlo ke zvýšení ALT $\geq 5 \times$ ULN s podobným poměrem u pacientů léčených golimumabem (0,3 %) a u pacientů léčených placebem (1,0 %). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních hodnocení pacientů s UC a mediánem doby následného sledování přibližně 2 roky byl podíl pacientů se zvýšením ALT $\geq 5 \times$ ULN u pacientů používajících golimumab 0,8 % během udržovací části studie UC.

V rámci pivotních klinických hodnocení u RA, PsA, AS a nr-AxSpA se u jednoho pacienta v klinickém hodnocení u RA s preexistujícími abnormalitami jaterních testů, léčený dalšími léčivými přípravky s možnými obdobnými účinky, který byl léčen golimumabem, rozvinula neinfekční fatální hepatitida se žloutenkou. Role golimumabu jako přispívajícího nebo zhoršujícího faktoru nemůže být vyloučena.

Reakce v místě vpichu injekce

V kontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení došlo u 5,4 % pacientů léčených golimumabem k reakcím v místě vpichu injekce, oproti 2,0 % u kontrolní skupiny pacientů. Přítomnost protilátek proti golimumabu může zvyšovat riziko reakcí v místě vpichu injekce. Většina reakcí v místě vpichu injekce byla mírného až středního stupně a nejčastějším projevem byl erytém v místě vpichu injekce. Reakce v místě vpichu injekce všeobecně nevyžadovaly nutnost vysazení léčivého přípravku.

V kontrolovaném klinickém hodnocení fáze IIb a/nebo III u RA, PsA, AS, nr-AxSpA, těžkého perzistujícího astmatu a klinickém hodnocení fáze II/III u UC se u žádného pacienta léčeného golimumabem neobjevily anafylaktické reakce.

Autoimunitní protilátky

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení se v období 1 roku následného sledování nově objevila pozitivita ANA (v titrech 1:160 nebo více) u 3,5 % pacientů léčených golimumabem a u 2,3 % kontrolní skupiny pacientů. Frekvence anti-dsDNA protilátek v období 1 roku následného sledování byla u pacientů, kteří byli na počátku anti-dsDNA negativní, 1,1 %.

Pediatrická populace

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Bezpečnost golimumabu byla hodnocena ve studii fáze III u 173 pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věku od 2 do 17 let. Průměrná doba následného pozorování byla přibližně 2 roky. V této studii byly typ a frekvence hlášených nežádoucích příhod obecně podobné typům a frekvencím nežádoucích příhod ze studií RA u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

V jednom klinickém hodnocení byly bez toxicity limitující dávku podávány intravenózně jednorázové dávky až 10 mg/kg. V případě předávkování se doporučuje pacienta monitorovat a sledovat, zda se neobjevují jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích účinků a neprodleně podat vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α), ATC kód: L04AB06

Gotenfia je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky

<https://www.ema.europa.eu>.

Mechanismus účinku

Golimumab je lidská monoklonální protilátka, která vytváří vysoce afinitní, stabilní komplexy se solubilními i transmembránovými bioaktivními formami lidského TNF- α , čímž brání vazbě TNF- α na jeho receptory.

Farmakodynamické účinky

Bylo prokázáno, že vazba lidského TNF golimumabem, neutralizuje TNF- α -indukovanou expresi adhezních molekul E-selektinu, adhezních molekul cévních buněk VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*) a mezibuněčných adhezních molekul ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*) na buněčném povrchu lidských endoteliálních buněk. *In vitro* golimumab také potlačoval TNF-indukovanou sekreci interleukinu (IL)-6, IL-8 a faktoru stimulujícího kolonie granulocytů-makrofágů (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*, GM-CSF) lidskými endoteliálními buňkami.

Oproti placebo bylo pozorováno snížení hladin C-reaktivního proteinu (CRP) a léčba golimumabem vedla ve srovnání s kontrolní léčbou k významnému snížení sérových hladin IL-6, ICAM-1, MMP-3 (matrix-metaloproteinázy) a VEGF -vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (*vascular endothelial growth factor*) oproti výchozím hodnotám. Navíc došlo ke snížení hladin TNF- α u pacientů s RA a AS a snížily se i hladiny IL-8 u pacientů s PsA. Tyto změny byly pozorovány při prvním hodnocení (4. týden) po iniciální aplikaci golimumabu a obecně přetrvávaly až do 24. týdne.

Klinická účinnost

Revmatoidní artritida

Účinnost golimumabu byla prokázána ve třech multicentrických, randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických hodnoceních u více než 1500 pacientů ve věku ≥ 18 let, se středně těžkou až těžkou aktivní RA diagnostikovanou podle kritérií Americké revmatologické společnosti (American College of Rheumatology, ACR), která před skríníngem trvala alespoň po dobu 3 měsíců. Pacienti měli minimálně 4 oteklé a 4 citlivé klouby. Golimumab nebo placebo se podávaly subkutánně každé 4 týdny.

Klinické hodnocení GO-FORWARD hodnotilo 444 pacientů, kteří trpěli aktivní RA navzdory stabilní dávce MTX alespoň 15 mg/týden a nebyli dříve léčeni inhibitory TNF. Pacienti byli randomizováni do skupin placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX nebo golimumab 100 mg + placebo. Pacienti, kteří dostávali placebo + MTX byli po 24. týdnu převedeni na golimumab 50 mg + MTX. V 52. týdnu vstoupili pacienti do otevřeného dlouhodobého prodloužení léčby.

Klinické hodnocení GO-AFTER posuzovalo 445 pacientů, kteří byli dříve léčeni jedním nebo více blokátory TNF, adalimumabem, etanerceptem nebo infliximabem. Pacienti byli randomizováni do skupiny s placebem, golimumabem 50 mg nebo golimumabem 100 mg. Pacientům bylo dovoleno během klinického hodnocení pokračovat v souběžné léčbě nemoc modifikujícími antirevmatickými léčivy, a to MTX, sulfasalazinem (SSZ), a/nebo hydroxychlorochinem (HCQ). Za důvod přerušení

předchozí anti-TNF léčby byla uváděna nedostatečná účinnost (58 %), nesnášenlivost (13 %), a/nebo jiné důvody než bezpečnost či účinnost (29 %, většinou finanční důvody).

Do klinického hodnocení GE-BEFORE bylo zařazeno 637 pacientů s aktivní revmatoidní artritidou, kteří dosud nebyli léčeni MTX a rovněž nebyli v minulosti léčeni anti-TNF látkou. Pacienti byli randomizováni k léčbě placebem + MTX, golimumabem 50 mg + MTX, golimumabem 100 mg + MTX nebo golimumabem 100 mg + placebem. V 52. týdnu vstoupili pacienti do otevřené dlouhodobé prodloužené fáze, ve které pacienti léčení placebem + MTX, kteří měli alespoň 1 bolestivý nebo oteklý kloub, byli převedeni na golimumab 50 mg + MTX.

(Ko)primárním cílovým parametrem klinického hodnocení GO-FORWARD bylo procento pacientů dosahujících ve 14. týdnu odpovědi ACR 20 a zlepšení v dotazníku na hodnocení zdraví (Health Assessment Questionnaire, HAQ) ve 24. týdnu. V klinickém hodnocení GO-AFTER bylo primárním cílovým parametrem procento pacientů, kteří ve 14. týdnu dosáhli odpovědi ACR 20. V klinickém hodnocení GO-BEFORE byly koprimárními cílovými parametry procento pacientů, kteří dosáhli v 24. týdnu odpovědi ACR 50 a změna modifikovaného van der Heijde-Sharpova (vdH-S) skóre v 52. týdnu. Spolu s primárním cílovým parametrem/primárními cílovými parametry se prováděla další hodnocení vlivu léčby golimumabem na známky a příznaky artritidy, na rentgenologickou odpověď, na fyzické funkce a se zdravím související kvalitu života.

Obecně vzato, mezi dávkovacími režimy golimumabu 50 mg a 100 mg se souběžně podávaným MTX nebyly do 104. týdne ve studiích GO-FORWARD a GO-BEFORE a do 24. týdne ve studii GO-AFTER pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v parametrech účinnosti. V každé ze studií RA mohli být pacienti podle designu studie v dlouhodobém prodloužení léčby podle rozhodnutí lékaře provádějícího studii převedeni mezi dávkami 50 a 100 mg golimumabu.

Známky a příznaky

Klíčové výsledky ACR pro dávku golimumabu 50 mg ve 14., 24. a 52. týdnu klinického hodnocení GO-FORWARD, GO-AFTER a GO-BEFORE jsou zobrazeny v tabulce 2 a popsány níže. Odpovědi byly zaznamenány při prvním hodnocení (4. týden) po iniciálním podání golimumabu.

V klinickém hodnocení GO-FORWARD bylo mezi 89 pacienty, kteří byli randomizováni k léčbě golimumabem 50 mg + MTX, ve 104. týdnu 48 pacientů stále na této léčbě. Z nich pak 40 pacientů mělo ve 104. týdnu odpověď ACR 20, 33 pacientů ACR 50 a 24 pacientů ACR 70. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených golimumabem byly mezi 104. a 256. týdnem pozorovány podobné míry odpovědi ACR 20/50/70.

V klinickém hodnocení GO-AFTER bylo procento pacientů dosahujících odpovědi ACR 20 vyšší mezi pacienty používajícími golimumab než mezi pacienty používajícími placebo, bez ohledu na udávaný důvod přerušení podávání jedné nebo více předchozích anti-TNF terapií.

Tabulka 2
Klíčové výsledky účinnosti z kontrolovaných částí klinických hodnocení GO-FORWARD, GO-AFTER a GO-BEFORE.

	GO-FORWARD Aktivní RA navzdory MTX		GO-AFTER Aktivní RA, dříve léčená jednou nebo více látkami blokujícími TNF		GO-BEFORE Aktivní RA, pacienti dosud neléčení MTX	
	Placebo + MTX	Gotenfia 50 mg + MTX	Placebo	Gotenfia 50 mg	Placebo + MTX	Gotenfia 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Respondéři, % pacientů						
ACR 20						
14. týden	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA

24. týden	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
52. týden	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ACR 50						
14. týden	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
24. týden	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
52. týden	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ACR 70						
14. týden	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
24. týden	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
52. týden	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

^a n vyjadřuje randomizované pacienty, skutečný počet pacientů hodnotitelných pro každý z cílových parametrů se může v časových bodech lišit.

* p ≤ 0,001

NA: Neuplatňuje se

V klinickém hodnocení GO-BEFORE primární analýza u pacientů se středně těžkou až těžkou revmatoidní artritidou (kombinované skupiny s golimumabem 50 a 100 mg + MTX oproti MTX v monoterapii pro ACR50) nebyla v 24. týdnu významná (p = 0,053). U celkové populace pacientů v 52. týdnu procento pacientů ve skupině s golimumabem 50 mg + MTX, kteří dosáhli odpovědi ACR, bylo obecně vyšší, avšak nebylo významně odlišné při porovnání se skupinou léčenou monoterapií MTX (viz tabulka 2). Další analýzy byly provedeny v podskupinách reprezentativních pro určenou populaci pacientů s těžkou aktivní a progredující RA. V určené populaci byl pozorován obecně větší efekt léčby golimumabem 50 mg + MTX než monoterapie MTX.

V klinických hodnoceních GO-FORWARD a GO-AFTER byly klinicky významné a statisticky signifikantní odpovědi hodnocené dle stupnice aktivity onemocnění (Disease Activity Scale (DAS) 28) pozorovány v obou předem určených časových bodech, ve 14. týdnu a ve 24. týdnu (p ≤ 0,001). Mezi pacienty, kteří zůstali na léčbě golimumabem, ke které byli na začátku studie randomizováni, byly DAS28 odpovědi zachovány až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených golimumabem byly mezi 104. a 256. týdnem míry odpovědi DAS28 podobné.

V klinickém hodnocení GO-BEFORE byla sledována velká klinická odpověď, definovaná jako udržení odpovědi ACR 70 po dobu 6 měsíců. V 52. týdnu dosáhlo velké klinické odpovědi 15 % pacientů ve skupině léčené golimumabem 50 mg + MTX, ve srovnání se 7 % pacientů ze skupiny, které se podávalo placebo + MTX (p = 0,018). Ze 159 pacientů randomizovaných k léčbě golimumabem 50 mg + MTX, bylo ve 104. týdnu na této léčbě ještě 96 osob. Z nich mělo ve 104. týdnu 85 nemocných odpověď ACR 20, 66 pacientů odpověď ACR 50 a 53 pacientů mělo odpověď ACR 70. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených golimumabem byly mezi 104. a 256. týdnem pozorovány podobné míry odpovědi ACR 20/50/70.

Rentgenologická odpověď

V klinickém hodnocení GO-BEFORE byla k vyhodnocení stupně strukturálního poškození použita změna výchozího vdH-S skóre, což je složené skóre, které rentgenologicky měří počet a velikost kloubních erozí a stupeň zúžení kloubní šterbiny na rukou/zápěstích a nohách. Hlavní výsledky v 52. týdnu u pacientů léčených golimumabem 50 mg jsou uvedeny v tabulce 3.

Počet pacientů bez nových erozí nebo se změnou oproti výchozí hodnotě celkového vdH-S skóre ≤ 0 byl významně vyšší v léčebné skupině s golimumabem než v kontrolní skupině (p = 0,003). Rentgenologické účinky pozorované v 52. týdnu se udržely až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených golimumabem byly mezi 104. a 256. týdnem radiologické účinky podobné.

Tabulka 3
Průměrné (SD) rentgenologické změny celkového vdH-S skóre v 52. týdnu oproti výchozí hodnotě v celkové populaci pacientů v klinickém hodnocení GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Celkové skóre		
Výchozí hodnota	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Změna oproti výchozí hodnotě	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Skóre erozí		
Výchozí hodnota	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Změna oproti výchozí hodnotě	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Skóre JSN		
Výchozí hodnota	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Změna oproti výchozí hodnotě	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n = počet randomizovaných pacientů

* p = 0,015

** p = 0,044

Fyzické funkce a kvalita života související se zdravím

V klinických hodnoceních GO-FORWARD a GO-AFTER se fyzické funkce a invalidita posuzovaly jako zvláštní cílový parametr pomocí indexu invalidity z dotazníku HAQ DI. V těchto klinických hodnoceních se při kontrole ve 24. týdnu ve srovnání s kontrolní skupinou prokázalo u golimumabu klinicky významné a statisticky signifikantní zlepšení v dotazníku HAQ DI oproti výchozímu stavu. Mezi pacienty, kteří zůstali na léčbě golimumabem, ke které byli na začátku studie randomizováni, bylo zlepšení v dotazníku HAQ DI zachováno až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených golimumabem bylo mezi 104. a 256. týdnem zlepšení v HAQ DI podobné.

V klinickém hodnocení GO-FORWARD bylo u pacientů léčených golimumabem prokázáno oproti placebo ve 24. týdnu klinicky významné a statisticky signifikantní zlepšení v kvalitě života související se zdravím, měřené pomocí skóre fyzikální složky dotazníku SF-36. Mezi pacienty, kteří zůstali na léčbě golimumabem, ke které byli na začátku studie randomizováni, bylo zlepšení fyzikální složky SF-36 zachováno až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených golimumabem bylo mezi 104. a 256. týdnem zlepšení fyzické složky dle SF-36 podobné. V klinických hodnoceních GO-FORWARD a GO-AFTER bylo pozorováno statisticky signifikantní zlepšení únavy měřené pomocí stupnice funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění únavy (functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale, FACIT-F).

Psoriatická artritida

Bezpečnost a účinnost přípravku golimumabu byly posuzovány v multicentrickém, randomizovaném, dvojité zaslepeném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení (GO-REVEAL) u 405 dospělých pacientů s aktivní PsA (≥ 3 oteklé klouby a ≥ 3 citlivé klouby) navzdory léčbě nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID) nebo DMARD. Pacienti v tomto klinickém hodnocení měli PsA diagnostikovanou již alespoň 6 měsíců a měli minimálně mírné psoriatické onemocnění. Zařazení byli pacienti se všemi podtypy psoriatické artritidy, včetně polyartikulární artritidy bez revmatoidních uzlíků (43 %), asymetrické periferní artritidy (30 %), artritidy distálních interfalangeálních (DIP) kloubů (15 %), spondylitidy s periferní artritidou (11 %) a mutilující artritidy (1 %). Předchozí léčba inhibitory TNF nebyla povolena. Golimumab nebo placebo se podávaly subkutánně každé 4 týdny. Pacienti byli náhodně přiřazováni do skupiny s placebem, golimumabem 50 mg nebo golimumabem 100 mg. Pacienti používající placebo byli po 24. týdnu převedeni na golimumab 50 mg. V 52. týdnu pacienti vstoupili do otevřeného dlouhodobého prodloužení klinického hodnocení. Přibližně čtyřicet osm procent pacientů pokračovalo ve stabilní dávce methotrexátu (≤ 25 mg/týden). Ko-primárními cílovými parametry bylo procento pacientů dosahujících ve 14. týdnu odpovědi ACR 20 a změna celkového skóre vdH-S modifikovaného pro PsA oproti výchozímu stavu ve 24. týdnu.

Obecně vzato, nebyly do 104. týdne pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v parametrech účinnosti mezi dávkovacími režimy s golimumabem 50 mg a 100 mg. Podle designu studie mohli být

pacienti v dlouhodobém prodloužení léčby podle rozhodnutí lékaře provádějícího studii převedeni mezi dávkami 50 a 100 mg golimumabu.

Známky a příznaky

Klíčové výsledky pro dávku 50 mg ve 14. a 24. týdně jsou zobrazeny v tabulce 4 a popsány níže.

Tabulka 4
Klíčové výsledky účinnosti z klinického hodnocení GO-REVEAL

	Placebo	Golimumab 50 mg*
n ^a	113	146
Respondéři, % pacientů		
ACR 20		
14. týden	9 %	51 %
24. týden	12 %	52 %
ACR 50		
14. týden	2 %	30 %
24. týden	4 %	32 %
ACR 70		
14. týden	1 %	12 %
24. týden	1 %	19 %
PASI^b 75^c		
14. týden	3 %	40 %
24. týden	1 %	56 %

* p < 0,05 pro všechna porovnávání;

^a n vyjadřuje randomizované pacienty, skutečný počet pacientů hodnotitelných pro každý cílový parametr se může v časových bodech lišit

^b *Plocha kůže postižené psoriázou a index závažnosti*

^c Založeno na podskupině pacientů se vstupní plochou postižené kůže -BSA (plocha tělesného povrchu- body surface area) ≥ 3 %, 79 pacientech (69,9 %) z placebové skupiny a 109 pacientech (74,3 %) ze skupiny s golimumabem 50 mg.

Odpovědi byly pozorovány při prvním hodnocení (4. týden) po první aplikaci golimumabu. Obdobné odpovědi ACR 20 byly ve 14. týdně pozorovány u pacientů s podtypy PsA - polyartikulární artritidou bez revmatoidních uzlíků a asymetrickou periferní artritidou. Počet pacientů s jinými podtypy PsA byl pro smysluplné hodnocení příliš nízký. Odpovědi pozorované ve skupinách léčených golimumabem byly u pacientů, kteří současně užívali MTX, podobné jako u pacientů, kteří MTX souběžně neužívali. Ze 146 pacientů randomizovaných ke golimumabu 50 mg zůstávalo na této léčbě ve 104. týdně ještě 70 pacientů. Z těchto 70 pacientů mělo odpověď ACR 20/50/70 64, respektive 46 a 31 pacientů. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených golimumabem byly mezi 104. a 256. týdnem pozorovány podobné míry odpovědi ACR 20/50/70.

Statisticky významné odpovědi v DAS28 byly pozorovány také ve 14. a 24. týdně (p < 0,05).

U pacientů léčených golimumabem bylo ve 24. týdně zaznamenáno zlepšení v parametrech periferní aktivity charakteristických pro psoriatickou artritidu (např. v počtu oteklých kloubů, počtu bolestivých/citlivých kloubů, v daktilitidě a entezitidě). Léčba golimumabem vedla k významnému zlepšení ve fyzických funkcích posuzovaných pomocí dotazníku HAQ DI i k významnému zlepšení v kvalitě života související se zdravím, měřené pomocí souhrnného skóre fyzické a duševní složky dotazníku SF-36. U pacientů, kteří zůstali na léčbě golimumabem, ke kterým byli randomizováni na začátku klinického hodnocení, přetrvávaly odpovědi DAS28 a HAQ DI až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených golimumabem byly mezi 104. a 256. týdnem odpovědi DAS28 a HAQ DI podobné.

Rentgenologická odpověď

Strukturální poškození rukou a nohou bylo hodnoceno radiograficky podle změny ve skóre vdH-S, modifikovaného pro PsA přidáním distálních interfalangeálních (DIP) kloubů rukou, oproti výchozímu stavu.

Léčba golimumabem v dávce 50 mg snižovala podle měření změny celkového modifikovaného vdH-S skóre ve 24. týdnu oproti léčbě placebem rychlost progresu poškození periferních kloubů (průměrné skóre $\pm$ standardní odchylka bylo v placebové skupině $0,27 \pm 1,3$, ve srovnání s $-0,16 \pm 1,3$ ve skupině s golimumabem; $p = 0,011$). Ze 146 pacientů, kteří byli randomizováni do skupiny s golimumabem v dávce 50 mg, byly k dispozici rentgenologické údaje z 52. týdne od 126 pacientů, ze kterých nebyla oproti výchozímu stavu prokázána žádná progresse u 77 %. Ve 104. týdnu byly k dispozici rentgenologické údaje u 114 pacientů, ze kterých nebyla žádná progresse oproti výchozímu stavu prokázána u 77 %. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených golimumabem nevykázaly mezi 104. a 256. týdnem žádnou progresi od výchozích hodnot podobné podíly pacientů.

Axiální spondylartritida

Ankylozující spondylitida

Bezpečnost a účinnost golimumabu se posuzovaly v multicentrickém, randomizovaném, dvojitém zaslepeném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení (GO-RAISE) u 356 dospělých pacientů s aktivní ankylozující spondylitidou (definovanou indexem aktivity ankylozující spondylitidy (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) ≥ 4 a VAS (vizuální analogová škála) u celkové bolesti zad ≥ 4 na škále 0 až 10 cm). Pacienti zařazení do tohoto klinického hodnocení měli aktivní onemocnění navzdory probíhající nebo dřívější léčbě pomocí NSAID či DMARD a dříve nebyli blokátorem TNF léčeni. Golimumab nebo placebo se podávaly subkutánně každé 4 týdny. Pacienti byli náhodně přiřazováni do skupiny s placebem, golimumabem v dávce 50 mg a s golimumabem v dávce 100 mg a mohli pokračovat v souběžné terapii DMARD (MTX, SSZ a/nebo HCQ). Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů dosahujících ve 14. týdnu odpovědi ASAS 20 (skóre Skupiny pro hodnocení ankylozující spondylitidy Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group). Údaje o účinnosti kontrolované placebem se shromažďovaly a analyzovaly až do 24. týdne.

Klíčové výsledky pro dávku 50 mg jsou zobrazeny v tabulce 5 a popsány níže. Obecně vzato, nebyly do 24. týdne pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v parametrech účinnosti mezi dávkováním golimumabu po 50 mg a dávkováním po 100 mg. Podle designu studie mohli být pacienti v dlouhodobém prodloužení léčby podle rozhodnutí lékaře provádějícího studii převedeni mezi dávkami 50 a 100 mg golimumabu.

Tabulka 5
Klíčové výsledky účinnosti z klinického hodnocení GO-RAISE.

	Placebo	Golimumab 50 mg*
n ^a	78	138
Respondéři, % pacientů		
ASAS 20		
14. týden	22 %	59 %
24. týden	23 %	56 %
ASAS 40		
14. týden	15 %	45 %
24. týden	15 %	44 %
ASAS 5/6		
14. týden	8 %	50 %
24. týden	13 %	49 %

* $p < 0,001$ pro všechna porovnávání

^a n vyjadřuje randomizované pacienty, skutečný počet pacientů hodnotitelných pro každý cílový parametr se může v časových bodech lišit.

U pacientů setrvávajících ve studii a léčených golimumabem byly mezi 24. a 256. týdnem podíly pacientů s odpovědí ASAS 20 a ASAS 40 podobné.

Ve 14. a 24. týdnu byly také zaznamenány statisticky signifikantní odpovědi v BASDAI 50, 70 a 90 ($p \leq 0,017$). Zlepšení v klíčových parametrech aktivity onemocnění byla pozorována při prvním hodnocení (4. týden) po první aplikaci golimumabu a přetrvávala až do 24. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených golimumabem byly mezi 24. a 256. týdnem pozorovány podobné

míry změny výchozích hodnot BASDAI. Konzistentní účinnost byla u pacientů při hodnocení ASAS 20 odpovědí ve 14. týdnu patrná bez ohledu na používání DMARDs (MTX, sulfasalazin a/nebo hydroxychlorochinu), na stav antigenu HLA-B27 nebo na vstupní hladiny CRP.

Léčba golimumabem vedla k signifikantnímu zlepšení fyzických funkcí, jak bylo hodnoceno změnami oproti výchozí hodnotě v BASFI ve 14. a 24. týdnu. Kvalita života související se zdravím, měřená pomocí skóre fyzické složky dotazníku SF-36, se také ve 14. a 24. týdnu významně zlepšila. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených golimumabem byla mezi 24. a 256. týdnem zlepšení tělesných funkcí a kvality života podobná.

Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu

Studie GO-AHEAD

Bezpečnost a účinnost golimumabu byly hodnoceny v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii (GO-AHEAD) u 197 dospělých pacientů s těžkou aktivní nr-AxSpA (definovaných jako pacienti, kteří splňovali kritéria klasifikace axiální spondylartritidy ASAS, ale nesplňovali modifikovaná Newyorská kritéria pro AS). Pacienti zařazení do této studie měli aktivní onemocnění (definované jako BASDAI ≥ 4 na vizuální analogové škále (VAS) pro celkovou bolest zad ≥ 4 , vždy na stupnici 0 až 10 cm) navzdory současné nebo předchozí léčbě nesteroidními antirevmatiky a nebyli dosud léčeni žádnými biologickými léčivy, včetně anti-TNF terapie. Pacienti byli náhodně zařazení do skupiny léčené placebem nebo golimumabem v dávce 50 mg podávanými subkutánně každé 4 týdny. V 16. týdnu pacienti vstoupili do otevřeného období, kdy všichni dostávali golimumab v dávce 50 mg podávaný subkutánně každé 4 týdny až do 48. týdne s vyhodnocením účinnosti k 52. týdnu a se sledováním bezpečnosti do 60. týdne. Přibližně 93 % pacientů, kteří na začátku otevřené prodloužené fáze (16. týden) dostávali golimumab, setrvalo na léčbě do konce studie (52. týden). Analýzy byly prováděny jak u populace „Všichni léčení“ (All Treated - AT, n = 197), tak u populace „Objektivní známky zánětu“ (Objective Signs of Inflammation - OSI, n = 158, definováno jako zvýšené CRP a/nebo průkaz sakroiliitidy na NMR při vstupu do studie). Údaje o placebem kontrolované účinnosti byly shromážděny a analyzovány do 16. týdne. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří v 16. týdnu dosáhli odpovědi ASAS 20. Klíčové výsledky jsou uvedeny v tabulce 6 a jsou popsány níže.

Tabulka 6
Klíčové výsledky účinnosti z klinického hodnocení GO-AHEAD v 16. týdnu

Zlepšení známek a příznaků				
	Populace „Všichni léčení“ (AT)		Populace „Objektivní známky zánětu“ (OSI)	
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Respondéři, % pacientů				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
ASAS částečná remise	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C ^b < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
Inhibice zánětu v sakroiliakálním (SI) skloubení měřená NMR				
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Průměrná hodnota změny skóre SPARCC ^d NMR sakroiliakálního skloubení	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

-
- ^a n odráží randomizované a léčené pacienty
- ^b Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein (AT-Placebo, N = 90; AT-golimumab 50 mg, N = 88; OSI-Placebo, N = 71; OSI-golimumab 50 mg, N = 71)
- ^c n odráží počet pacientů s výchozími údaji NMR a s údaji NMR v 16. týdnu
- ^d SPARCC (Spondylarthritis Research Consortium of Canada)
- ** p < 0,0001 pro srovnání golimumabu s placebem
- * p < 0,05 pro srovnání golimumabu s placebem

U pacientů léčených golimumabem v dávce 50 mg byla v porovnání s placebem v 16. týdnu prokázána statisticky významná zlepšení známek a příznaků těžké aktivní nr-AxSpA (tabulka 6). Zlepšení byla pozorována při prvním hodnocení (4. týden) po prvním podání golimumabu. U pacientů léčených golimumabem v dávce 50 mg vykazovalo v 16. týdnu skóre SPARCC měřené pomocí NMR v porovnání s placebem statisticky významná snížení zánětu sakroiliakálního skloubení (tabulka 6). Celková bolest zad a noční bolest zad hodnocené pomocí VAS a aktivita nemoci měřená pomocí ASDAS-C rovněž v 16. týdnu u pacientů léčených golimumabem vykazovaly v porovnání s placebem statisticky významná zlepšení výchozích hodnot ($p < 0,0001$).

U pacientů léčených golimumabem v dávce 50 mg v porovnání s pacienty léčenými placebem byla prokázána statisticky významná zlepšení spinální mobility hodnocené pomocí BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) a ve fyzické funkci hodnocené pomocí BASFI ($p < 0,0001$). U pacientů léčených golimumabem došlo k významně více zlepšením kvality života souvisejícím se zdravím hodnoceným pomocí ASQoL, EQ-5D a fyzických a duševních složek SF-36, a došlo u nich k významně více zlepšením produktivity, hodnocené výraznějším snížením celkového zhoršení práce, a zhoršení aktivity hodnocené pomocí dotazníku WPAI, než u pacientů léčených placebem.

U všech výše popsaných cílových parametrů byly v 16. týdnu statisticky významné výsledky rovněž prokázány u populace OSI.

Jak v populaci AT, tak v populaci OSI, zlepšení známek a příznaků onemocnění, spinální mobility, tělesných funkcí, kvality života a produktivity, jež byla v 16. týdnu pozorována u pacientů léčených golimumabem v dávce 50 mg, přetrvávala i u pacientů, kteří setrvali ve studii do 52. týdne.

Studie GO-BACK

Účinnost a bezpečnost pokračující léčby golimumabem (plná nebo redukováná frekvence dávkování) ve srovnání s vysazením léčby byly hodnoceny u dospělých pacientů (18 - 45 let) s aktivní nr-AxSpA, kteří vykazovali trvalou remisi během 10 měsíců léčby (podání 1x měsíčně) v otevřené studii s golimumabem (GO-BACK). Vhodní pacienti (kteří dosáhli klinické odpovědi do 4. měsíce a neaktivního stavu onemocnění ($ASDAS < 1,3$) v 7. a 10. měsíci) vstupující do dvojité zaslepené fáze vysazení přípravku byli randomizováni do pokračující léčby golimumabem 1x měsíčně (plný léčebný režim, N = 63), léčby golimumabem každé 2 měsíce (redukový léčebný režim, N = 63) nebo léčby placebem 1x měsíčně (vysazení léčby, N = 62) po dobu přibližně 12 měsíců.

Primárním cílovým parametrem hodnocení účinnosti byl podíl pacientů bez vzplanutí aktivity onemocnění. Pacienti, kteří zaznamenali vzplanutí nemoci, tj. měli ASDAS shromážděný ve 2 po sobě jdoucích hodnoceních, které v obou případech vykazovalo buď absolutní skóre $\geq 2,1$, nebo nárůst po vysazení $\geq 1,1$ vzhledem k 10. měsíci (konec otevřeného období), znovu zahájili otevřenou fázi přeléčení golimumabem 1x měsíčně k charakterizaci klinické odpovědi.

Klinická odpověď po dvojité zaslepené vysazení léčby

Ze 188 pacientů s neaktivním onemocněním, kteří dostali alespoň jednu dávku dvojité zaslepené léčby, významně ($p < 0,001$) větší část pacientů nezaznamenala vzplanutí nemoci při pokračování léčby golimumabem v plném léčebném režimu (84,1 %), nebo redukováném léčebném režimu (68,3 %) ve srovnání s vysazením léčby (33,9 %) (tabulka 7).

Tabulka 7
Analýza podílu účastníků bez vzplanutí nemoci^a
Celá analyzovaná populace (Období 2 – dvojité zaslepené)

Léčba	n/N	%	Rozdíl v % vs. placebo	
			Odhad (95 % CI) ^b	Hodnota p ^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
Placebo	21/62	33,9		

Celá analyzovaná populace zahrnuje všechny randomizované účastníky, kteří dosáhli neaktivního stavu onemocnění v období 1 a dostali alespoň jednu dávku léčby v zaslepené části studie.

^a Definováno jako ASDAS při 2 po sobě jdoucích návštěvách, které v obou případech vykazovalo buď absolutní skóre $\geq 2,1$, nebo nárůst po vysazení $\geq 1,1$ vzhledem k 10. měsíci (návštěva 23).

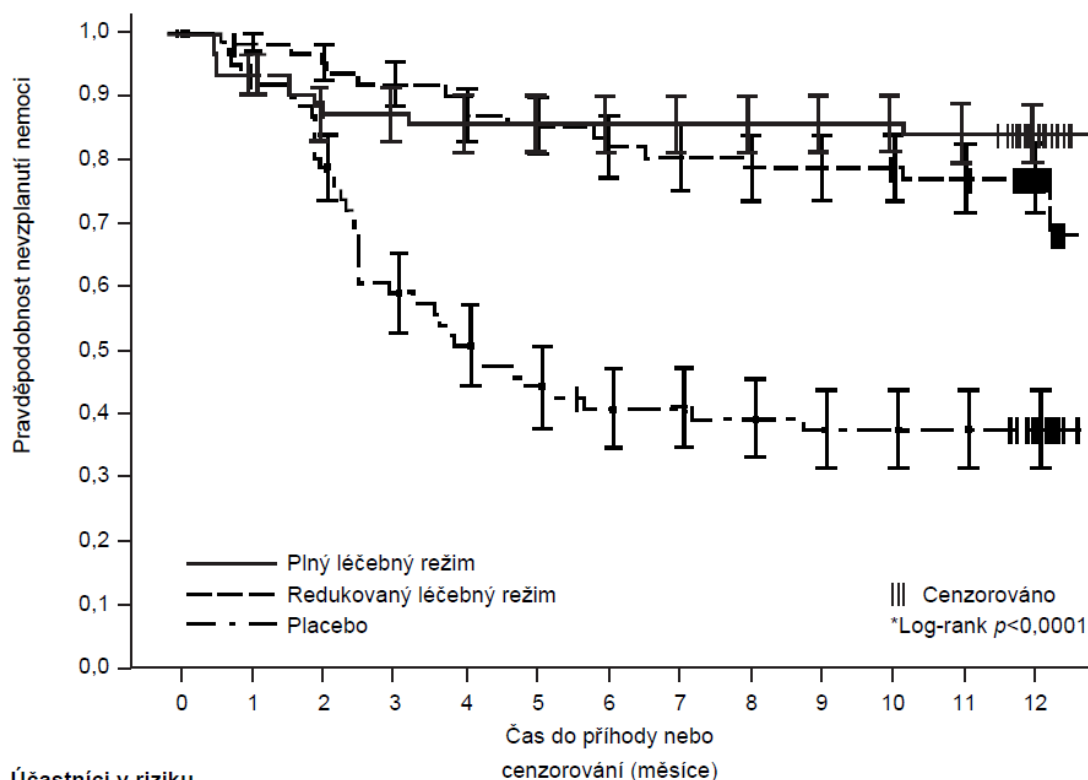
^b Četnost chyb typu I při vícenásobných srovnáních léčby (GLM SC QMT vs. Placebo a GLM SC Q2MT vs. placebo) byla kontrolována pomocí sekvenčního (odstupňovaného) testovacího postupu. Odvozeno na základě stratifikované Miettinenovy a Nurminenovy metody s hladinou CRP (> 6 mg/l nebo ≤ 6 mg/l) jako stratifikačním faktorem.

Účastníci, kteří ukončili období 2 předčasně a před „vzplanutím“, budou započítáni jako se „vzplanutím“.

N = Celkový počet účastníků; n = počet účastníků bez vzplanutí; GLM = golimumab; SC = subkutánní podání, QMT = dávkování každý měsíc; Q2MT = dávkování každé dva měsíce.

Rozdíl v čase do prvního vzplanutí nemoci mezi skupinou s vysazením léčby a kteroukoli ze skupin léčených golimumabem je znázorněn na obrázku 1 (log-rank $p < 0,0001$ pro každé srovnání). Ve skupině s placebem se vzplanutí nemoci objevilo přibližně 2 měsíce po vysazení golimumabu, přičemž k většině vzplanutí nemoci došlo do 4 měsíců po vysazení léčby (obrázek 1).

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova analýza času do prvního vzplanutí nemoci



Účastníci v riziku

	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

*Cílový parametr není upraven pro multiplicitu. Stratifikováno podle hladiny CRP (> 6 mg/l nebo ≤ 6 mg/l). Vzplanutí nemoci bylo definováno jako ASDAS při 2 po sobě jdoucích návštěvách, které v obou případech vykazovalo buď absolutní skóre $\geq 2,1$, nebo nárůst po vysazení $\geq 1,1$ vzhledem k 10. měsíci (návštěva 23). Účastníci, kteří nevykazovali vzplanutí nemoci, byli cenzurováni v době přerušení nebo ve 13. měsíci dvojité zaslepené léčby v období 2. Začátek období 2 představuje den 1 Kaplan-Meierovy analýzy pro celý analyzovaný soubor.

Klinická odpověď na přeléčení při vzplanutí nemoci

Klinická odpověď byla definována jako zlepšení BASDAI o ≥ 2 nebo ≥ 50 % vzhledem k průměru 2 po sobě jdoucích BASDAI skóre připisovaných vzplanutí nemoci. Z 53 účastníků v režimech s redukováným dávkováním nebo vysazením léčby, u kterých se potvrdilo vzplanutí nemoci, 51 (96,2 %) dosáhlo klinické odpovědi na golimumab během prvních 3 měsíců po přeléčení, i když méně pacientů (71,7 %) ji dokázalo udržet po celé 3 měsíce.

Ulcerózní kolitida

Účinnost golimumabu byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích u dospělých pacientů.

Indukční studie (PURSUIT-Induction) hodnotila pacienty se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (skóre Mayo 6 až 12; endoskopické podskóre ≥ 2), kteří neměli adekvátní odpověď na konvenční léčbu nebo se u nich projevila nesnášenlivost na konvenční léčbu, nebo byli závislí na kortikosteroidech. V části studie k potvrzení dávky bylo 761 pacientů randomizováno k používání 400 mg golimumabu s.c. v 0. týdnu a 200 mg v 2. týdnu, 200 mg golimumab s.c. v 0. týdnu a 100 mg v 2. týdnu, nebo placebo s.c. v 0. a 2. týdnu. Souběžné stabilní dávky perorálních aminosalicylátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních látek byly povoleny. V této studii byla hodnocena účinnost golimumabu až do 6. týdne.

Výsledky udržovací studie (PURSUIT-Maintenance) vycházely z hodnocení 456 pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi z předchozí indukce s golimumabem. Pacienti byli randomizováni k podávání 50 mg golimumabu, 100 mg golimumabu nebo placebo subkutánně každé 4 týdny. Souběžné stabilní dávky perorálních aminosalicylátů a/nebo imunomodulačních látek byly povoleny. Dávky kortikosteroidů se měly snižovat na začátku udržovací studie. V této studii byla hodnocena účinnost golimumabu až do 54. týdne. Pacienti, kteří dokončili udržovací studii do 54. týdne, pokračovali v léčbě v prodloužené fázi, kdy účinnost byla hodnocena do 216. týdne. Hodnocení účinnosti v prodloužené části studie bylo založeno na změnách užívání kortikosteroidů, hodnocení aktivity nemoci pomocí Physician's Global Assessment (PGA) a na zlepšení kvality života měřené pomocí Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

Tabulka 8

Hlavní výsledky účinnosti ze studií PURSUIT-Induction a PURSUIT-Maintenance

PURSUIT-Induction (indukční)			
	Placebo n = 251	Golimumab 200/100 mg n = 253	
Procento pacientů			
Pacienti s klinickou odpovědí v 6. týdnu ^a	30 %	51 %**	
Pacienti s klinickou remisí v 6. týdnu ^b	6 %	18 %**	
Pacienti s hojením sliznic v 6. týdnu ^c	29 %	42 %*	
PURSUIT-Maintenance (udržovací)			
	Placebo ^d n = 154	Golimumab 50 mg n = 151	Golimumab 100 mg n = 151
Procento pacientů			
Udržování odpovědi (pacienti s klinickou odpovědí do 54. týdne) ^e	31 %	47 %*	50 %**
Trvalá remise (pacienti v klinické remisi v 30. týdnu i 54. týdnu) ^f	16 %	23 % ^g	28 %*

n = počet pacientů

** $p \leq 0,001$

* $p \leq 0,01$

^a definováno jako snížení skóre Mayo $\geq 30\%$ a ≥ 3 body od výchozího stavu, se současným poklesem podskóre rektálního krvácení ≥ 1 nebo podskóre rektálního krvácení 0 nebo 1.

^b Definováno jako skóre Mayo ≤ 2 body a žádné jednotlivé podskóre > 1

^c Definováno jako endoskopické podskóre 0 nebo 1 ze skóre Mayo.

^d Byla pouze provedena indukce golimumabem.

^e U pacientů byla hodnocena aktivita onemocnění UC pomocí částečného skóre Mayo každé 4 týdny (ztráta odpovědi byla potvrzena endoskopicky). Tudiž pacient, který si udržel odpověď, byl ve stavu kontinuální klinické odpovědi při každém hodnocení až do 54. týdne.

^f Pacient musel být v remisi v 30. i v 54. týdnu (aniž by vykazoval ztrátu odpovědi kdykoliv do 54. týdne), aby dosáhl trvalé remise.

^g Mezi pacienty s nižší tělesnou hmotností než 80 kg vykazovali trvalou klinickou remisi ve vyšší míře pacienti, kteří dostávali 50mg udržovací léčbu, oproti těm, kteří dostávali placebo.

Více pacientů léčených golimumabem vykázalo přetrvávající hojení sliznic (pacienti s hojením sliznic v 30. týdnu i v 54. týdnu) ve skupině dostávající 50 mg (42 %, nominální $p < 0,05$) a skupině dostávající 100 mg (42 %, $p < 0,005$), než tomu bylo u pacientů ve skupině dostávající placebo (27 %).

Mezi 54 % pacientů (247/456), kteří dostávali souběžně kortikosteroidy na začátku udržovací studie PURSUIT-Maintenance, byl počet pacientů, kteří udržovali klinickou odpověď do 54. týdne a nedostávali souběžně kortikosteroidy v 54. týdnu, větší ve skupině dostávající 50 mg (38 %, 30/78) a skupině dostávající 100 mg (30 %, 25/82) než ve skupině dostávající placebo (21 %, 18/87). Počet pacientů, kteří eliminovali kortikosteroidy do 54. týdne, byl větší ve skupině dostávající 50 mg (41 %, 32/78) a skupině dostávající 100 mg (33 %, 27/82) než ve skupině dostávající placebo (22 %, 19/87). Mezi pacienty, kteří vstoupili do prodloužené fáze studie, byl až do 216. týdne podíl subjektů, které neužívaly kortikosteroidy, obecně zachován.

Pacientům, kteří v indukčních studiích PURSUIT-Induction nedosáhli klinické odpovědi v 6. týdnu, byla v udržovací studii PURSUIT-Maintenance podávána dávka 100 mg každé 4 týdny. Ve 14. týdnu 28 % z těchto pacientů dosáhlo odpovědi definované parciálním Mayo skóre podle Maya (snížení ≥ 3 body v porovnání se začátkem indukce). V 54. týdnu byly klinické výsledky pozorované u těchto pacientů podobné klinickým výsledkům hlášeným u pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi v 6. týdnu.

V 6. týdnu golimumab výrazně zlepšil kvalitu života měřenou podle změny specifického hodnocení onemocnění od výchozího stavu v dotazníku pro zánětlivé onemocnění střev (IBDQ). Mezi pacienty, kteří dostávali udržovací léčbu golimumabem, bylo zlepšení kvality života měřené pomocí IBDQ udržováno do 54. týdne.

Přibližně 63 % pacientů, kteří na začátku prodloužené fáze studie (56. týden) dostávali golimumab, setrvalo na léčbě do konce studie (poslední podání golimumabu v 212. týdnu).

Imunogenita

Během léčby golimumabem se mohou tvořit protilátky proti golimumabu. Tvorba protilátek proti golimumabu může být spojena se sníženou systémovou expozicí golimumabu, ale nebyla pozorována žádná zřejmá korelace mezi vývojem protilátek a účinností. Přítomnost protilátek proti golimumabu může zvyšovat riziko infekcí v místě vpichu injekce (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Bezpečnost a účinnost golimumabu byly hodnoceny v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii s vysazením léčiva (GO-KIDS) u 173 dětí a dospívajících (ve věku 2 až 17 let) s aktivní polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou s nejméně 5 aktivními klouby a s neadekvátní odpovědí na MTX. Do studie byly zařazeny děti s polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické

artritidy (revmatoidní faktor pozitivní nebo negativní polyartritida, extendovaná oligoartritida, juvenilní psoriatická artritida nebo systémová juvenilní idiopatická artritida bez současných systémových symptomů). Výchozí medián počtu aktivních kloubů byl 12 a medián CRP byl 0,17 mg/dl.

První část studie sestávala ze 16týdenní otevřené fáze, kdy 173 zařazených dětí dostávalo golimumab v dávce 30 mg/m² (maximálně 50 mg) subkutánně každé 4 týdny a MTX. Z nich 154 dětí, které v 16. týdnu dosáhly odpovědi ACR Ped 30, vstoupilo do druhé části studie, randomizované fáze s vysazením léčiva, a dostávalo golimumab v dávce 30 mg/m² (maximálně 50 mg) + MTX nebo placebo + MTX každé 4 týdny. Po vzplanutí nemoci děti dostávaly golimumab v dávce 30 mg/m² (maximálně 50 mg) + MTX. Ve 48. týdnu děti vstoupily do dlouhodobé prodloužené části studie.

Děti v této studii již od 4. týdne vykázaly odpovědi ACR Ped 30, 50, 70 a 90.

V 16. týdnu bylo 87 % dětí respondéry ACR Ped 30 a 79 % bylo respondéry ACR Ped 50, 66 % ACR Ped 70 a 36 % ACR Ped 90. V 16. týdnu mělo 34 % dětí inaktivní chorobu definovanou jako přítomnost všech následujících znaků: žádný kloub s aktivní artritidou; žádná horečka, vyrážka, serositida, splenomegalie, hepatomegalie nebo generalizovaná lymfadenopatie přiřaditelná juvenilní idiopatické artritidě; žádná aktivní uveitida; normální ESR (< 20 mm/hodinu) nebo CRP (< 1,0 mg/dl); lékařem globálně hodnocená aktivita nemoci (≤ 5 mm na VAS); trvání ranní ztuhlosti < 15 minut.

V 16. týdnu vykázaly všechny složky ACR Ped klinicky relevantní zlepšení výchozích hodnot (viz tabulka 9).

Tabulka 9
Zlepšení výchozích hodnot složek ACR Ped v 16. týdnu^a

	Medián procenta zlepšení
	Golimumab 30 mg/m ² n ^b = 173
Lékařem globálně hodnocená nemoc (VAS ^c 0-10 cm)	88 %
Subjektem/rodičem globálně hodnocená celková pohoda (VAS 0-10 cm)	67 %
Počet aktivních kloubů	92 %
Počet kloubů s omezeným rozsahem pohyblivosti	80 %
Tělesné funkce dle CHAQ ^d	50 %
ESR (mm/h) ^e	33 %

^a výchozí hodnoty = nultý týden

^b "n" odráží zařazené pacienty

^c VAS: Visual Analogue Scale

^d CHAQ: Child Health Assessment Questionnaire

^e ESR (mm/h): rychlost sedimentace erytrocytů (erythrocyte sedimentation rate) (milimetry za hodinu)

Primární cílový parametr, podíl dětí, které byly v 16. týdnu respondéry ACR Ped 30 a u kterých mezi 16. a 48. týdnem nedošlo ke vzplanutí nemoci, nebyl dosažen. U většiny dětí ke vzplanutí nemoci mezi 16. a 48. týdnem nedošlo (59 % ve skupině léčené golimumabem + MTX a 53 % ve skupině léčené placebem + MTX, v uvedeném pořadí, p = 0,41).

Předem specifikované analýzy podskupin vyhodnocující primární cílový parametr podle výchozích hodnot CRP (≥ 1 mg/dl vs < 1 mg/dl) prokázaly vyšší výskyt vzplanutí nemoci u subjektů léčených placebem + MTX, než u těch, které byly léčeny golimumabem + MTX u subjektů s výchozí CRP ≥ 1 mg/dl (87 % vs 40 % p = 0,0068).

Ve 48. týdnu bylo 53 % dětí ze skupiny léčené golimumabem + MTX a 55 % dětí ze skupiny léčené placebem + MTX respondéry ACR Ped 30, přičemž 40 % dětí ze skupiny léčené golimumabem + MTX a 28 % dětí ze skupiny léčené placebem + MTX dosáhlo inaktivní stavu onemocnění.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím golimumab u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s ulcerózní kolitidou (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jednorázovém subkutánním podání golimumabu zdravým subjektům nebo pacientům s RA činil medián doby do dosažení maximálních sérových koncentrací (T_{max}) 2 až 6 dní. Po subkutánní injekci 50 mg golimumabu zdravým subjektům byla průměrná hodnota maximální sérové koncentrace (C_{max}) $3,1 \mu\text{g/ml} \pm$ standardní odchylka $1,4 \mu\text{g/ml}$.

Po jednorázové subkutánní injekci golimumabu v dávce 100 mg bylo dosaženo podobné absorpce z horní části paže, břicha i stehna, s průměrnou absolutní biologickou dostupností 51 %. Vzhledem k tomu, že golimumab po subkutánní aplikaci měl farmakokinetické vlastnosti přibližně úměrné dávce, očekává se, že absolutní biologická dostupnost dávky 50 mg nebo 200 mg golimumabu bude podobná.

Distribuce

Po podání jednorázové intravenózní dávky byl střední distribuční objem $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Eliminace

Systémová clearance golimumabu byla odhadnuta v rozmezí $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/den/kg}$. Hodnota terminálního poločasu byla stanovena zhruba 12 ± 3 dní u zdravých subjektů a obdobné hodnoty byly pozorovány u pacientů s RA, PsA, AS nebo UC.

Když se 50 mg golimumabu podávalo subkutánně pacientům s RA, PsA nebo AS každé 4 týdny, sérové koncentrace dosahovaly ustáleného stavu do 12. týdne. Při souběžném podávání MTX s 50 mg golimumabu subkutánně každé 4 týdny u pacientů s aktivní RA navzdory léčbě MTX byla průměrná hodnota minimální sérové koncentrace v ustáleném stavu přibližně $0,6 \mu\text{g/ml} \pm$ standardní odchylka $0,4 \mu\text{g/ml}$, u pacientů s aktivní PsA to bylo asi $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ a u pacientů s AS $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$. Po subkutánním podávání 50 mg golimumabu každé 4 týdny byly průměrné hodnoty ustálených sérových koncentrací golimumabu u pacientů s nr-AxSpA podobné průměrným hodnotám pozorovaným u pacientů s AS.

U pacientů s RA, PsA nebo AS, kterým nebyl souběžně podáván MTX, byly oproti těm, kterým byl podáván golimumab s MTX, nalezeny přibližně o 30 % nižší minimální koncentrace golimumabu v ustáleném stavu. U omezeného počtu pacientů s RA léčených golimumabem, podávaným subkutánně po dobu 6 měsíců, snížilo souběžné podávání MTX zdánlivou clearance golimumabu o přibližně 36 %. Populační farmakokinetická analýza však naznačila, že souběžné užívání NSAIDs, perorálních kortikosteroidů nebo sulfasalazinu neovlivnilo zdánlivou clearance golimumabu.

Po indukčních dávkách 200 mg golimumabu v 0. týdnu a 100 mg golimumabu v 2. týdnu a následných udržovacích dávkách 50 mg nebo 100 mg golimumabu subkutánně každé 4 týdny u pacientů s UC dosáhly sérové koncentrace golimumabu ustáleného stavu přibližně 14 týdnů po zahájení léčby. Léčba golimumabem podávaným subkutánně každé 4 týdny během udržovacího období vedla k průměrným hodnotám minimálních rovnovážných sérových koncentrací přibližně $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ pro dávku 50 mg golimumabu a $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ pro dávku 100 mg golimumabu.

U pacientů s UC léčených 50 mg nebo 100 mg golimumabu podávaného subkutánně každé 4 týdny nemělo souběžné užívání imunomodulátorů zásadní vliv na minimální rovnovážné hladiny golimumabu.

Pacienti, u kterých se vyvinuly protilátky proti golimumabu, měli obecně nízké minimální sérové koncentrace golimumabu v ustáleném stavu (viz bod 5.1).

Linearita

Golimumab u pacientů s RA po podání jednorázové intravenózní dávky v rozmezí 0,1 až 10,0 mg/kg dosáhl farmakokinetiky přibližně úměrné dávce. Po jednorázové s.c. dávce u zdravých subjektů byla také pozorována farmakokinetika přibližně proporční dávce v dávkovém rozmezí 50 mg až 400 mg.

Vliv tělesné hmotnosti na farmakokinetiku

S přibývajícím tělesnou hmotností byla tendence ke zvyšování zdánlivé clearance golimumabu (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Farmakokinetika golimumabu byla stanovena u 173 dětí a dospívajících s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věkovém rozmezí od 2 do 17 let. Ve studii polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy měly děti, které dostávaly golimumab v dávce 30 mg/m² (maximálně 50 mg) subkutánně každé 4 týdny, medián rovnovážných minimálních koncentrací golimumabu, který byl ve všech věkových skupinách podobný, a který byl rovněž podobný mediánu pozorovanému u dospělých pacientů s RA léčených 50 mg golimumabu každé 4 týdny nebo mírně vyšší.

Populační farmakokinetické/farmakodynamické modelování a simulace u dětí s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou potvrdily vztah mezi sérovými expozicemi golimumabu a klinickou účinností a podporují názor, že dávkovací režim golimumabu 50 mg každé 4 týdny u dětí s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou s tělesnou hmotností nejméně 40 kg dosahuje podobných expozic, u jakých se prokázalo, že jsou účinné u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

S golimumabem nebyly provedeny žádné studie mutagenity, studie fertility na zvířatech ani dlouhodobé studie kancerogenity.

Ve studii fertility a obecné reprodukční funkce u myší se při použití analogní protilátky, která selektivně inhibuje funkční aktivitu myšího TNF α , snižoval počet březích myší. Není známo, zda byl tento nálezh důsledkem účinku na samce a/nebo samice. Ve studii vývojové toxicity provedené u myší po podání stejné analogní protilátky a u makaka jávského, kterým byl podáván golimumab, nebyly žádné indikace mateřské toxicity, embryotoxicity nebo teratogenního potenciálu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

histidin
monohydrát histidin-hydrochloridu
trehalóza
polysorbát 80 (E 433)
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Gotenfia lze jednorázově uchovávat při teplotě do 25 °C až po dobu 15 dní, pokud tato doba nepřekročí původní datum použitelnosti uvedené na krabičce. Nové datum použitelnosti musí být napsáno na krabičku (až 15 dní od doby vyndání z chladničky).

Jakmile byl přípravek Gotenfia uchováván při pokojové teplotě, nemá být vrácen do chladničky. Pokud přípravek Gotenfia není použit během 15 dní uchovávání při pokojové teplotě, musí být zlikvidován.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Gotenfia 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Roztok 0,5 ml v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy 1), s pevně připojenou jehlou (nerezová ocel) a krytem jehly (pryž obsahující latex). Přípravek Gotenfia je dostupný v baleních obsahujících 1 předplněnou injekční stříkačku a 3 předplněné injekční stříkačky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Gotenfia se dodává v předplněné injekční stříkačce k jednorázovému použití. Každé balení je opatřeno návodem k použití, který podrobně popisuje používání injekční stříkačky. Po vyjmutí předplněné injekční stříkačky z chladničky se musí před podáním přípravku Gotenfia počkat 30 minut, až dosáhne pokojové teploty. Injekční stříkačkou se nesmí třepat.

Roztok je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až lehce nažloutlý. Přípravek Gotenfia se nemá podávat, pokud je barva roztoku změněná, roztok je zakalený nebo pokud obsahuje viditelné cizí částice.

Úplné pokyny k přípravě a podávání přípravku Gotenfia v předplněné injekční stříkačce jsou obsaženy v příbalové informaci.

Všechny nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/2009/001 [1 předplněná injekční stříkačka]

EU/1/25/2009/002 [3 předplněné injekční stříkačky]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gotenfia 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka 1 ml obsahuje 100 mg golimumabu*.

* Lidská IgG1 κ monoklonální protilátka produkovaná myší hybridomovou buněčnou linií s užitím technologie rekombinantní DNA.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml obsahuje 0,2 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (injekce)

Roztok je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až nažloutlý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida (RA)

Přípravek Gotenfia, v kombinaci s methotrexátem (MTX), je indikován:

- k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých, pokud odpověď na léčbu pomocí DMARD (disease-modifying antirheumatic drugs; nemoc modifikující antirevmatická léčiva) včetně MTX nebyla dostatečná.
- k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy u dospělých, kteří dosud nebyli léčeni MTX.

Bylo prokázáno, že golimumab v kombinaci s MTX zlepšuje tělesnou funkci a pomocí RTG vyšetření bylo prokázáno, že snižuje míru progresu poškození kloubů.

Informace o indikaci polyartikulární juvenilní idiopatické artritida naleznete v souhrnu údajů o přípravku Gotenfia 50 mg.

Psoriatická artritida (PsA)

Přípravek Gotenfia, samotný nebo v kombinaci s MTX, je indikován k léčbě aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých, pokud odpověď na předchozí léčbu pomocí DMARD nebyla dostatečná. U golimumabu bylo prokázáno, že u pacientů s polyartikulárními symetrickými podtypy onemocnění snižuje rychlost progresu poškození periferních kloubů hodnoceného pomocí RTG (viz bod 5.1) a že zlepšuje fyzické funkce.

Axiální spondylartritida

Ankylozující spondylitida (AS)

Přípravek Gotenfia je indikován k léčbě těžké aktivní ankylozující spondylitidy u dospělých, u nichž nebyla odpověď na konvenční léčbu dostatečná.

Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu (nr-AxSpA)

Přípravek Gotenfia je indikován k léčbě dospělých s těžkou aktivní axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu s objektivními známkami zánětu indikovanými zvýšenou hladinou C-reaktivního proteinu (CRP) a/nebo prokázanými magnetickou rezonancí (MR), kteří měli nedostatečnou odpověď na nesteroidní antirevmatika (NSAID-nonsteroidal anti-inflammatory drugs) nebo je netolerují.

Ulcerózní kolitida (UC)

Přípravek Gotenfia je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů, u kterých odpověď na konvenční léčbu, včetně kortikosteroidů a 6-merkaptopurinu (6-MP) nebo azathioprinu (AZA), nebyla dostatečná, nebo kteří tuto léčbu netolerovali nebo byli pro tuto léčbu ze zdravotních důvodů kontraindikováni.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit a kontrolovat kvalifikovaný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě revmatoidní artritidy, polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy, psoriatické artritidy, ankylozující spondylitidy, axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu nebo ulcerózní kolitidy. Pacienti léčení přípravkem Gotenfia musí být vybaveni kartou pacienta.

Dávkování

Revmatoidní artritida

Přípravek Gotenfia v dávce 50 mg podáváný jednou za měsíc, ve stejný den každého měsíce. Přípravek Gotenfia se má podávat současně s MTX.

Psoriatická artritida, ankylozující spondylitida nebo axiální spondylartritida bez radiologického průkazu

Přípravek Gotenfia v dávce 50 mg podáváný jednou za měsíc, ve stejný den každého měsíce.

U všech výše uvedených indikací dostupná data naznačují, že klinické odpovědi se obvykle dosáhne do 12 až 14 týdnů léčby (po 3-4 dávkách). U pacientů, u kterých nejsou v tomto časovém období patrné žádné známky léčebného přínosu, je nutno pokračování v léčbě přehodnotit.

Pacienti s tělesnou hmotností vyšší než 100 kg

U všech výše uvedených indikací se u pacientů s RA, PsA, AS nebo nr-AxSpA o tělesné hmotnosti převyšující 100 kg, kteří nedosahují přiměřené klinické odpovědi po 3 nebo 4 dávkách, může zvážit zvýšení dávky golimumabu na 100 mg jednou za měsíc, přičemž je nutno brát v úvahu zvýšené riziko určitých závažných nežádoucích účinků při podávání dávky 100 mg v porovnání s dávkou 50 mg (viz bod 4.8). U pacientů, u kterých nejsou patrné žádné známky léčebného přínosu po aplikaci 3 až 4 dalších 100mg dávek, je nutno pokračování v léčbě přehodnotit.

Ulcerózní kolitida

Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 80 kg

Přípravek Gotenfia podáváný v počáteční dávce 200 mg, poté 100 mg ve 2. týdnu. Pacienti, kteří dosáhli odpovídající klinické odpovědi, mají dostat 50 mg v 6. týdnu a následně mají být léčeni touto dávkou každé 4 týdny. U pacientů, kteří nedosáhli dostatečné odpovědi, může být prospěšné pokračování s dávkou 100 mg v 6. týdnu a následně každé 4 týdny (viz bod 5.1).

Pacienti s tělesnou hmotností 80 kg nebo více
Přípravek Gotenfia podávaný v počáteční dávce 200 mg, poté 100 mg ve 2. týdnu, poté dále 100 mg každé 4 týdny (viz bod 5.1).

Během udržovací léčby mohou být dávky kortikosteroidů snižovány v souladu s doporučeními pro klinickou praxi.

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 12–14 týdnů léčby (po 4 dávkách). U pacientů, kteří v průběhu tohoto období nevykazují žádný terapeutický prospěch, je třeba pokračování léčby znovu zvážit.

Vynechaná dávka

Pokud pacient zapomene na aplikaci přípravku Gotenfia v plánovaný den, vynechaná dávka se má aplikovat hned, jakmile si na ni pacient vzpomene. Pacienty je nutno poučit, aby si neaplikovali dvojnásobnou dávku, aby tak nahradili vynechanou dávku.

Následující dávku je nutno aplikovat na základě následujících pokynů:

- pokud se aplikace opozdí o méně než 2 týdny, pacient si má aplikovat svou vynechanou dávku a setrvat ve svém původním rozvrhu.
- pokud se aplikace opozdí o více než 2 týdny, pacient si má aplikovat svou vynechanou dávku a nastavit si nový rozvrh dávkování, počínaje datem této injekce.

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin a jater

Golimumab nebyl u těchto skupin pacientů studován. Nelze uvést žádná dávkovací doporučení.

Pediatrická populace

Přípravek Gotenfia 100 mg se u dětí mladších 18 let nedoporučuje.

Způsob podání

Přípravek Gotenfia je určen k subkutánnímu podání. Po správném proškolení v technice subkutánní injekce, si pacienti mohou přípravek aplikovat sami, pokud to jejich lékař uzná za vhodné s tím, že pacienti budou dle potřeby pod lékařským dohledem. Pacienty je nutno poučit, že obsah přípravku Gotenfia si musí aplikovat celý, podle podrobných pokynů pro použití uvedených v příbalové informaci. Pokud je nutné podání několika injekcí, injekce mají být aplikovány do různých míst na těle.

Pokyny k použití viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní tuberkulóza (TBC) nebo jiné těžké infekce, například sepse a oportunní infekce (viz bod 4.4).

Středně těžké nebo těžké srdeční selhání (třída III/IV dle NYHA) (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Před započítím, v průběhu a po ukončení léčby golimumabem musí být pacienti pečlivě monitorováni na přítomnost infekce, včetně tuberkulózy. Protože eliminace golimumabu může trvat až 5 měsíců, monitorování musí pokračovat po celé toto období. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce nebo sepse, nesmí se další léčba golimumabem podávat (viz bod 4.3).

Golimumab se nemá podávat pacientům s klinicky významnou aktivní infekcí. Pokud se zvažuje použití golimumabu u pacientů s chronickou infekcí nebo anamnézou rekurentní infekce, je třeba postupovat opatrně. Pacienti mají být náležitě poučeni a mají se vyhybat expozici potenciálním rizikovým faktorům infekce.

Pacienti používající blokátory TNF jsou náchylnější k závažným infekcím.

U pacientů používajících golimumab byly hlášeny bakteriální infekce (včetně sepse a pneumonie), infekce mykobakteriální (včetně TBC), invazivní mykotické a oportunní infekce, včetně fatálních. Některé z těchto závažných infekcí se objevily u pacientů užívajících současně imunosupresivní terapii, která spolu s jejich základním onemocněním mohla zvyšovat jejich náchylnost k infekcím. Pacienti, u kterých se vyvine nová infekce v době, kdy podstupují léčbu golimumabem, musí být pečlivě monitorováni a musí podstoupit kompletní diagnostické vyšetření. Pokud se u pacienta vyvine nová závažná infekce nebo sepse, podávání golimumabu se musí přerušit a musí se zahájit příslušná antimikrobiální nebo antimykotická léčba, dokud se infekce nedostane pod kontrolu.

Přínos a rizika léčby golimumabem je nutno pečlivě zvážit ještě před zahájením léčby golimumabem u pacientů, kteří žili nebo cestovali v oblastech s endemickým výskytem invazivních mykotických infekcí, jako je histoplazmóza, kokcidiodomykóza nebo blastomykóza. Pokud se u rizikových pacientů léčených golimumabem vyvine závažné systémové onemocnění, má padnout podezření na invazivní mykotickou infekci. Stanovení diagnózy a podávání empirické antimykotické léčby u těchto pacientů má být, pokud je to uskutečnitelné, provedeno po konzultaci s lékařem s odbornými znalostmi v péči o pacienty s invazivní mykotickou infekcí.

Tuberkulóza

U pacientů používajících golimumab byly hlášeny případy tuberkulózy. Je třeba poznamenat, že ve většině z těchto hlášení byla tuberkulóza extrapulmonální, projevující se jako lokální nebo diseminované onemocnění.

Před zahájením léčby golimumabem musí být všichni pacienti vyšetřeni na aktivní i inaktivní („latentní“) tuberkulózu. Toto vyšetření má zahrnovat podrobnou anamnézu s osobní anamnézou tuberkulózy nebo možného dřívějšího kontaktu s tuberkulózou a dřívější a/nebo současnou imunosupresivní léčby. U všech pacientů je nutno provést příslušná screeningová vyšetření, tj. tuberkulinový kožní nebo krevní test a RTG hrudníku (mohou platit místní doporučení). Doporučuje se zaznamenávat tato vyšetření do karty pacienta. Předepisující lékaři se upozorňují na riziko falešné negativity výsledků tuberkulinového kožního testu, zvláště u pacientů se závažným onemocněním nebo u imunosuprimovaných pacientů.

Pokud je diagnostikována aktivní tuberkulóza, léčba golimumabem nesmí být zahájena (viz bod 4.3).

Při podezření na latentní tuberkulózu má být konzultován lékař specializovaný na léčbu tuberkulózy. Ve všech níže popsaných situacích je třeba velmi pečlivě zvážit poměr přínosu a rizika terapie golimumabem.

Jestliže je diagnostikována inaktivní („latentní“) tuberkulóza, musí být před zahájením léčby golimumabem započata léčba latentní tuberkulózy antituberkulózní terapií podle místních doporučení.

U pacientů s vícečetnými nebo významnými rizikovými faktory tuberkulózy, kteří mají negativní test na latentní tuberkulózu, je třeba před zahájením léčby golimumabem zvážit antituberkulózní terapii. Použití antituberkulózní terapie je třeba také zvážit před zahájením léčby golimumabem u pacientů s anamnézou latentní nebo aktivní tuberkulózy, u kterých nelze ověřit, zda byl průběh léčby odpovídající.

U pacientů léčených golimumabem během léčby latentní tuberkulózy a po této léčbě se objevily případy aktivní tuberkulózy. Pacienti léčení golimumabem mají být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky aktivní tuberkulózy, a to včetně pacientů s negativním testem na latentní tuberkulózu, pacientů léčených na latentní tuberkulózu či pacientů v minulosti léčených na tuberkulózu.

Všichni pacienti mají být informováni o tom, aby vyhledali radu lékaře, pokud se v průběhu léčby golimumabem nebo po jejím skončení objeví známky/příznaky svědčící pro tuberkulózu (např. perzistující kašel, chrápnutí/úbytek tělesné hmotnosti, mírná horečka).

Reaktivace viru hepatitidy B

Reaktivace hepatitidy B se objevovala u pacientů, kterým byl podáván inhibitor TNF, včetně golimumabu, kteří jsou chronickými nosiči viru (tj. s pozitivitou povrchového antigenu). Některé případy skončily fatálně.

Před zahájením léčby golimumabem mají být pacienti vyšetřeni na HBV infekci. U pacientů s pozitivním výsledkem testu na HBV infekci se doporučuje konzultace s lékařem se zkušenostmi s léčbou hepatitidy B.

Nosiči HBV, u kterých je léčba golimumabem nezbytná, mají být po celou dobu léčby a několik měsíců po ukončení terapie pečlivě monitorováni, zda se u nich neobjevují známky a příznaky aktivní infekce HBV. Adekvátní údaje o léčbě pacientů, kteří jsou nosiči HBV a užívají spolu s terapií inhibitorem TNF antivirovou léčbu jako prevenci reaktivace HBV, nejsou k dispozici. U pacientů, u kterých dojde k reaktivaci HBV, je třeba podávání golimumabu ukončit a zahájit účinnou antivirovou terapii s vhodnou podpůrnou léčbou.

Malignity a lymfoproliferativní onemocnění

Možná úloha léčby blokátory TNF v rozvoji malignit není známa. Na základě současných znalostí nelze vyloučit možné riziko vzniku lymfomů, leukemie nebo jiných malignit u pacientů léčených inhibitory TNF. Obezřetně je třeba postupovat při zvažování léčby blokátory TNF u pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním v anamnéze nebo při zvažování pokračování léčby u pacientů, u nichž se zhoubné nádorové onemocnění objevilo.

Malignity v pediatrii

Malignity, některé končící úmrtím, byly hlášeny z postmarketingu u dětí, dospívajících a mladých dospělých (až do 22 let věku), kteří byli léčeni blokátory TNF (začátek léčby $\leq$ 18 let věku). Přibližně polovina případů byly lymfomy. Ostatní případy představovaly různorodé druhy malignit a zahrnovaly vzácné malignity obvykle spojené s imunosupresí. Riziko rozvoje malignit u dětí a dospívajících léčených blokátory TNF nelze vyloučit.

Lymfom a leukemie

V kontrolovaných klinických hodnoceních se všemi látkami blokujícími TNF, včetně golimumabu, bylo pozorováno více případů lymfomu mezi pacienty používajícími anti-TNF léčbu oproti kontrolním pacientům. V průběhu klinických hodnocení fáze IIb a fáze III s golimumabem u pacientů s RA, PsA a AS byla incidence lymfomu u pacientů léčených golimumabem vyšší než incidence předpokládaná v běžné populaci. U pacientů léčených golimumabem byly hlášeny případy leukemie. U pacientů s revmatoidní artritidou s dlouhotrvajícím vysoce aktivním zánětlivým onemocněním je riziko vzniku leukemie a lymfomu vyšší, což stanovení rizika komplikuje.

Z postmarketingu byly u pacientů léčených jinými látkami blokujícími TNF hlášeny vzácné případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu (HSTCL) (viz bod 4.8). Tento vzácný typ T-buněčného lymfomu má velmi agresivní průběh onemocnění a je obvykle fatální. K většině případů došlo u dospívajících a mladých mužů, přičemž téměř všichni užívali souběžně azathioprin (AZA) nebo 6-merkaptopurin (6-MP) k léčbě zánětlivého onemocnění střev. Možné riziko kombinace AZA nebo 6-MP s golimumabem je třeba pečlivě zvážit. Riziko rozvoje hepatosplenického T-buněčného lymfomu nelze u pacientů léčených blokátory TNF vyloučit.

Malignity jiné než lymfom

V kontrolovaných částech klinických hodnocení golimumabu fáze IIb a fáze III u pacientů s RA, PsA, AS a UC byla incidence nelymfomových malignit (s výjimkou nemelanomového kožního karcinomu) obdobná ve skupině s golimumabem i v kontrolní skupině.

Dysplazie/karcinom tračníku

Není známo, zda léčba golimumabem ovlivňuje riziko vzniku dysplazie nebo kolorektálního karcinomu. Všichni pacienti s ulcerózní kolitidou, u kterých existuje zvýšené riziko vzniku dysplazie nebo kolorektálního karcinomu (např. pacienti s dlouhotrvající ulcerózní kolitidou nebo primární sklerotizující cholangitidou), nebo kteří mají dysplazii nebo kolorektální karcinom v anamnéze, mají podstupovat pravidelné vyšetření na možný rozvoj dysplazie ještě před zahájením léčby a dále pak v jejím průběhu. Toto vyšetření má v souladu s místními požadavky zahrnovat kolonoskopii a biopsie. U pacientů s nově diagnostikovanou dysplazií, kteří jsou léčeni golimumabem, musí být rizika a přínosy pro jednotlivé pacienty pečlivě zhodnoceny a je nutno zvážit, zda v léčbě pokračovat.

V explorativní klinické studii, hodnotící používání golimumabu u pacientů se závažným perzistujícím astmatem, bylo u pacientů léčených golimumabem hlášeno více malignit než u kontrolních pacientů (viz bod 4.8). Význam tohoto nálezu není znám.

V explorativní klinické studii, hodnotící používání jiného anti-TNF přípravku, infliximabu, u pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN), bylo hlášeno více malignit, hlavně plic nebo hlavy a krku, u pacientů léčených infliximabem oproti kontrolním pacientům. Všichni pacienti měli v anamnéze těžké kuřáctví. Proto je třeba dbát zvýšené opatrnosti při používání jakéhokoli inhibitoru TNF u pacientů s CHOPN, stejně tak jako u pacientů se zvýšeným rizikem malignity v důsledku těžkého kuřáctví.

Nádorová onemocnění kůže

U pacientů, kteří byli léčeni inhibitory TNF, včetně golimumabu, byl hlášen výskyt melanomu a karcinomu z Merkelových buněk (viz bod 4.8). Doporučuje se pravidelné kožní vyšetření, zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik nádorového onemocnění kůže.

Městnavé srdeční selhání (CHF)

Při léčbě blokátory TNF, včetně golimumabu, byly popsány případy zhoršení městnavého srdečního selhání (CHF) a nový vznik CHF. Některé případy měly fatální průběh. V jednom klinickém hodnocení s jiným inhibitorem TNF bylo pozorováno zhoršení městnavého srdečního selhání a zvýšení mortality v důsledku CHF. Golimumab nebyl studován u pacientů s CHF. Golimumab se má u pacientů s lehkým srdečním selháním (třída I/II dle NYHA) používat opatrně. Pacienty je třeba pečlivě monitorovat a u těch, u kterých se rozvinou nové příznaky srdečního selhání nebo u kterých se zhorší stávající příznaky, se musí léčba golimumabem přerušit (viz bod 4.3).

Neurologické příhody

Používání přípravků blokujících TNF, včetně golimumabu, bylo spojeno s případy nového vzniku nebo exacerbace klinických příznaků a/nebo radiografickými nálezy demyelinizačních onemocnění centrálního nervového systému, včetně sklerózy multiplex a periferních demyelinizačních onemocnění. U pacientů s preexistujícími nebo nedávno vzniklými demyelinizačními onemocněními

je nutné před zahájením podávání golimumabu pečlivě zvážit přínosy a rizika léčby blokátorem TNF. V případě vzniku těchto onemocnění je třeba zvážit vysazení léčby golimumabem (viz bod 4.8).

Operace

U pacientů, kteří podstoupili chirurgické výkony, včetně artroplastik, jsou jen omezené zkušenosti s ohledem na bezpečnost golimumabu. Pokud se plánuje chirurgický výkon, je třeba brát v úvahu dlouhý poločas přípravku. Pacient, u něhož je nutná operace při současném používání golimumabu, má být pečlivě monitorován na výskyt infekcí a mají být provedena odpovídající opatření.

Imunosuprese

Přípravky blokující TNF včetně golimumabu mohou mít vliv na protiinfekční a protinádorovou obranu hostitele, protože TNF je mediátorem zánětu a moduluje buněčnou imunitní odpověď.

Autoimunitní procesy

Relativní deficit TNF_{α} způsobený léčbou blokátory TNF může vést ke spuštění autoimunitního procesu. Pokud se u pacienta po léčbě golimumabem objeví příznaky svědčící pro syndrom podobný lupusu (lupus-like syndrom) a pokud je pacient pozitivní na protilátky proti dvouvláknové DNA, léčba golimumabem se má přerušit (viz bod 4.8).

Hematologické reakce

U pacientů, kterým byly podávány blokátory TNF, včetně golimumabu, byla hlášena pancytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytóza, aplastická anemie a trombocytopenie. Všichni pacienti mají být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou péči, jestliže se u nich objeví známky nebo příznaky připomínající krevní dyskrázii (např. perzistující horečka, modřiny, krvácení, bledost). Přerušeni léčby golimumabem je třeba zvážit u pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami.

Současné podávání inhibitorů TNF a anakinry

V klinických hodnoceních byly při současném podávání anakinry a jiného blokátoru TNF, etanerceptu, zaznamenány závažné infekce a neutropenie, bez aditivního klinického přínosu. Vzhledem k povaze nežádoucích účinků pozorovaných při této kombinované léčbě mohou mít podobné toxické účinky také kombinace anakinry a jiných látek blokujících TNF. Kombinace golimumabu a anakinry se nedoporučuje.

Současné podávání inhibitorů TNF a abataceptu

V klinických hodnoceních bylo současné podávání inhibitorů TNF a abataceptu spojeno s vyšším rizikem infekcí, včetně závažných infekcí, v porovnání s inhibitory TNF samotnými, bez aditivního klinického přínosu. Kombinace golimumabu a abataceptu se nedoporučuje.

Současné podávání s jinou biologickou léčbou

Informace týkající se současného podávání golimumabu s jinou biologickou léčbou používanou k léčbě stejných stavů jako golimumab jsou nedostatečné. Současné používání golimumabu s těmito biologickými přípravky se nedoporučuje vzhledem k možnosti zvýšeného rizika infekce a dalších potenciálních farmakologických interakcí.

Převedení mezi biologickými DMARDs

V případě převedení léčby z jednoho biologického přípravku na jiný je nutná zvýšená opatrnost a pacienti mají být i nadále monitorováni, jelikož překrývající se biologická aktivita může dále zvyšovat riziko výskytu nežádoucích účinků, včetně infekce.

Vakcinace/terapeutická infekční agens

Pacienti léčení golimumabem mohou být současně očkováni, s výjimkou očkování živými vakcínami (viz body 4.5 a 4.6). U pacientů, léčených anti-TNF, jsou k dispozici jen omezené údaje týkající se odpovědi na očkování živými vakcínami nebo sekundárního přenosu infekce živými vakcínami. Použití živých vakcín může způsobit klinické infekce, včetně diseminovaných infekcí.

Další použití terapeutických infekčních agens, jako jsou živé atenuované bakterie (např. instilace BCG do močového měchýře při léčbě rakoviny), může způsobit klinické infekce, včetně diseminovaných infekcí. Nedoporučuje se podávat terapeutické infekční agens současně s golimumabem.

Alergické reakce

Z postmarketingu byly hlášeny případy závažných systémových hypersenzitivních reakcí (včetně anafylaktické reakce) po podání golimumabu. Některé z těchto reakcí se vyskytly po prvním podání golimumabu. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiné závažné alergické reakce, podávání golimumabu se má neprodleně přerušit a má se zahájit příslušná léčba.

Citlivost na latex

Krytka jehly na předplněné injekční stříkačce je vyroben ze suché přírodní pryže obsahujícího latex a může u jedinců citlivých na latex vyvolat alergické reakce.

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

V klinických hodnoceních fáze III u RA, PsA, AS a UC nebyly u pacientů ve věku 65 let nebo starších, kteří používali golimumab, ve srovnání s mladšími pacienty pozorovány žádné celkové rozdíly v nežádoucích příhodách (AEs), závažných nežádoucích příhodách (SAEs) a závažných infekcích. Při léčbě starších pacientů je však třeba postupovat opatrně a dbát zvýšené pozornosti s ohledem na výskyt infekcí. Ve studii nr-AxSpA nebyl žádný pacient ve věku 45 let a více.

Porucha funkce ledvin a jater

Nebyla provedena žádná specifická klinická hodnocení golimumabu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. Golimumab se má používat opatrně u subjektů s poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,2 mg polysorbátu 80 v jedné předplněné injekční stříkačce, což odpovídá množství 0,2 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergickou reakci.

Potenciální chyby medikace

Přípravek Gotenfia je registrován v silách 50 mg a 100 mg k subkutánnímu podání. Je důležité, aby byla podána správná síla, jak je uvedeno v dávkování (viz bod 4.2). Je třeba dbát na podávání správné dávky, aby pacienti nebyli poddávkováni nebo předávkováni.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie interakcí nebyly provedeny.

Současné podávání s jinou biologickou léčbou

Kombinace golimumabu s jinou biologickou léčbou používanou k léčbě stejných onemocnění jako golimumab, včetně anakinry a abataceptu, se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Živé vakcíny/terapeutická infekční agens

Živé vakcíny se nemají podávat souběžně s golimumabem (viz body 4.4 a 4.6).

Terapeutická infekční agens se nemají podávat souběžně s golimumabem (viz bod 4.4).

Methotrexát

Ačkoliv současné užívání MTX vede u pacientů s RA, PsA nebo AS k vyšším minimálním koncentracím golimumabu v ustáleném stavu, údaje nesvědčí pro potřebu úpravy dávky ani u golimumabu, ani u MTX (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí používat přiměřenou antikoncepční metodu, aby se zabránilo otěhotnění, a v jejím používání mají pokračovat ještě nejméně 6 měsíců po poslední injekci golimumabu.

Těhotenství

Existuje středně velký soubor (přibližně 400) prospektivně shromážděných těhotenství vystavených golimumabu, vedoucích k porodu živého dítěte se známými výsledky, včetně 220 těhotenství vystavených golimumabu během prvního trimestru. V populační studii ze severní Evropy zahrnující 131 těhotenství (a 134 novorozenců) se vyskytlo 6/134 (4,5 %) příhod závažných vrozených anomálií po *in utero* expozici golimumabu ve srovnání s 599/10 823 (5,5 %) příhodami po nebiologické systémové terapii v porovnání se 4,6 % v běžné populaci studie. Poměry pravděpodobností (OR – *odds ratios*), upravené na rušivé faktory, byly 0,79 (95% CI 0,35 - 1,81) pro golimumab vs. nebiologická systémová terapie a 0,95 (95% CI 0,42 - 2,16) pro golimumab vs. běžná populace, v uvedeném pořadí.

Vzhledem k jeho inhibici TNF může podávání golimumabu v průběhu těhotenství ovlivnit normální imunitní odpovědi u novorozence dítěte. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Dostupné klinické zkušenosti jsou omezené. Golimumab má být používán během těhotenství pouze v případě nutné potřeby.

Golimumab prochází placentou. Po léčbě monoklonální protilátkou blokující TNF v době těhotenství jsou po dobu 6 měsíců zachycovány protilátky v séru novorozence narozeného léčené matce. Tito novorozenci následně mohou vykazovat zvýšené riziko infekcí.

Podávání živých vakcín novorozencům vystavených golimumabu v děloze se nedoporučuje po dobu 6 měsíců po podání poslední injekce matce během jejího těhotenství (viz body 4.4 a 4.5).

Kojení

Není známo, zda se golimumab vylučuje do mateřského mléka, ani zda se po požití systémově vstřebává. U golimumabu se prokázalo, že u opic přestupuje do mateřského mléka, a protože lidské imunoglobuliny se do mléka vylučují, ženy v průběhu léčby golimumabem a nejméně 6 měsíců po jejím ukončení nesmí kojit.

Fertilita

S golimumabem nebyly prováděny studie fertility na zvířatech. Studie fertility u myši, ve kterých se používala analogní protilátka, která selektivně inhibuje funkční aktivitu myšičího TNF α , neprokázala významné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Golimumab má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání golimumabu se však může objevit závrať (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení u pacientů s RA, PsA, AS, nr-AxSpA a UC byla infekce horních cest dýchacích, která se vyskytla u 12,6 % pacientů léčených golimumabem ve srovnání s 11,0 % u kontrolních pacientů. Nejzávažnější nežádoucí účinky, které byly hlášeny při léčbě golimumabem, byly závažné infekce (včetně sepse, pneumonie, tuberkulózy, invazivních mykotických a oportunních infekcí), demyelinizační poruchy, reaktivace HBV, městnavé srdeční selhání, autoimunitní procesy (lupus-like syndrom), hematologické reakce, závažná systémová hypersenzitivita (zahrnující anafylaktickou reakci), vaskulitida, lymfom a leukemie (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických hodnoceních a hlášené z celosvětových sledování po uvedení golimumabu na trh jsou uvedeny v tabulce 1. V rámci stanovených tříd orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny pod příslušnou skupinou frekvencí a pomocí následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1
Seznam nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté:	Infekce horních cest dýchacích (nazofaryngitida, faryngitida, laryngitida a rinitida)
	Časté:	Bakteriální infekce (jako je flegmóna), infekce dolních cest dýchacích (jako je pneumonie), virové infekce (jako je chřipka a herpes), bronchitida, sinusitida, superficiální mykotická infekce, absces
	Méně časté:	Sepse včetně septického šoku, pyelonefritida
	Vzácné:	Tuberkulóza, oportunní infekce (jako jsou invazivní mykotické infekce [histoplazmóza, kokcidiodomykóza, pneumocystóza], bakteriální, atypická mykobakteriální a protozoární infekce), reaktivace hepatitidy B, bakteriální artritida, infekční burzitida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené	Méně časté:	Neoplazmata (jako je nádorové onemocnění kůže, skvamocelulární karcinom a melanocytární névus)
	Vzácné:	Lymfom, leukemie, melanom, karcinom z Merkelových buněk
	Není známo:	Hepatosplenický T-buněčný lymfom*, Kaposiho sarkom

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté:	Leukopenie (včetně neutropenie), anemie
	Méně časté:	Trombocytopenie, pancytopenie
	Vzácné:	Aplastická anemie, agranulocytóza
Poruchy imunitního systému	Časté:	Alergické reakce (bronchospasmus, hypersenzitivita, kopřivka), pozitivní autoprotilátky
	Vzácné:	Závažné systémové hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktické reakce), vaskulitida (systémová), sarkoidóza
Endokrinní poruchy	Méně časté:	Porucha štítné žlázy (jako je hypotyreóza, hypertyreóza a struma)
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté:	Zvýšení glykemie, zvýšení lipidů
Psychiatrické poruchy	Časté:	Deprese, insomnie
Poruchy nervového systému	Časté:	Závrať, bolest hlavy, parestezie
	Méně časté:	Poruchy rovnováhy
	Vzácné:	Demyelinizační onemocnění (centrální a periferní), dysgeuzie
Poruchy oka	Méně časté:	Poruchy zraku (jako je rozmazané vidění a snížení zrakové ostrosti), konjunktivitida, alergie oka (jako je svědění a podráždění)
Srdeční poruchy	Méně časté:	Arytmie, ischemická choroba srdeční
	Vzácné:	Městnavé srdeční selhání (nově vzniklé nebo zhoršující se)
Cévní poruchy	Časté:	Hypertenze
	Méně časté:	Trombóza (jako je hluboká venózní a aortální), návaly/zrudnutí
	Vzácné:	Raynaudův syndrom
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté:	Astma a příbuzné symptomy (jako jsou sípota a bronchiální hyperaktivita)
	Méně časté:	Intersticiální plicní onemocnění
Gastrointestinální poruchy	Časté:	Dyspepsie, gastrointestinální a abdominální bolest, nauzea, gastrointestinální zánětlivé poruchy (jako je gastritida a kolitida), stomatitida
	Méně časté:	Obstipace, gastroezofageální reflux
Poruchy jater a žlučových cest	Časté:	Zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy
	Méně časté:	Cholelitiáza, porucha jater

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté:	Svědění, vyrážka, alopecie, dermatitida
	Méně časté:	Kožní bulózní reakce, psoriáza (nově vzniklá nebo zhoršení preexistující psoriázy, palmární/plantární a pustulózní), kopřivka
	Vzácné:	Lichenoidní reakce, exfoliace kůže, vaskulitida (kožní)
	Není známo:	Zhoršení příznaků dermatomyozitidy
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Vzácné:	Lupus-like syndrom
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné:	Poruchy močového měchýře, poruchy ledvin
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté:	Poruchy prsu, menstruační poruchy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté:	Horečka, astenie, reakce v místě vpichu injekce (jako je erytém, kopřivka, zatvrdnutí, bolest, podlitina, svědění, podráždění a parestezie v místě vpichu injekce), hrudní diskomfort
	Vzácné:	Porucha hojení
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté:	Fraktury kostí

* Pozorováno u jiných látek blokujících TNF

V celém tomto bodě je pro všechna použití golimumabu medián trvání následného pozorování (přibližně 4 roky) uváděn obecně. Tam, kde je použití golimumabu popsáno pomocí dávky, je medián trvání následného pozorování proměnlivý (přibližně 2 roky u 50mg dávky, přibližně 3 roky u 100mg dávky), protože pacienti mohli přecházet z jedné dávky na druhou.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení byla infekce horních cest dýchacích, která se vyskytla u 12,6 % pacientů léčených golimumabem (incidence na 100 subjektoroků: 60,8; 95 % interval spolehlivosti: 55,0; 67,1), ve srovnání s 11,0 % u kontrolních pacientů (incidence na 100 subjektoroků: 54,5; 95 % interval spolehlivosti: 46,1; 64,0). V kontrolovaných i nekontrolovaných částech klinických hodnocení s mediánem následného sledování přibližně 4 roky byla incidence infekcí horních cest dýchacích na 100 subjektoroků 34,9 příhody; 95 % interval spolehlivosti – CI: 33,8; 36,0 u golimumabem léčených pacientů.

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení byly pozorovány infekce u 23,0 % pacientů léčených golimumabem (incidence na 100 subjektoroků: 132,0; 95 % interval spolehlivosti: 123,3; 141,1), oproti 20,2 % u kontrolních pacientů (incidence na 100 subjektoroků: 122,3; 95 % interval spolehlivosti: 109,5; 136,2). V kontrolovaných i nekontrolovaných částech klinických hodnocení s mediánem následného sledování přibližně 4 roky byla incidence na 100 subjektoroků 81,1 příhody; 95 % interval spolehlivosti: 79,5; 82,8 u pacientů léčených golimumabem.

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení RA, PsA, AS a nr-AxSpA byly pozorovány závažné infekce u 1,2 % pacientů léčených golimumabem a u 1,2 % pacientů užívajících kontrolní léčbu. Incidence závažných infekcí na 100 subjektoroků byla u následného sledování v kontrolovaném

období klinických hodnocení RA, PsA, AS a nr-AxSpA 7,3; 95 % interval spolehlivosti: 4,6; 11,1 u pacientů ze skupiny léčené golimumabem v dávce 100 mg, 2,9; 95 % interval spolehlivosti: 1,2; 6,0 u pacientů ze skupiny léčené golimumabem v dávce 50 mg a 3,6; 95 % interval spolehlivosti: 1,5; 7,0 u skupiny s placebem. V kontrolovaném období klinických hodnocení indukce golimumabem u pacientů s UC byly pozorovány závažné infekce u 0,8 % pacientů léčených golimumabem oproti 1,5 % pacientů užívajících kontrolní léčbu. Závažné infekce pozorované u pacientů léčených golimumabem zahrnovaly tuberkulózu, bakteriální infekce zahrnující sepsi a pneumonii, invazivní mykotické infekce a jiné oportunní infekce. Některé z těchto infekcí byly fatální. V kontrolovaných a nekontrolovaných částech pivotních klinických hodnocení s mediánem následného sledování až 3 roky byl pozorován větší výskyt závažných infekcí, včetně oportunních infekcí a tuberkulózy u pacientů léčených golimumabem v dávce 100 mg, v porovnání s pacienty léčenými golimumabem v dávce 50 mg. Incidence všech závažných infekcí na 100 subjektoroků byla 4,1; 95 % interval spolehlivosti: 3,6; 4,5 u pacientů léčených golimumabem v dávce 100 mg a 2,5; 95 % interval spolehlivosti: 2,0; 3,1 u pacientů léčených golimumabem v dávce 50 mg.

Malignity

Lymfom

Incidence lymfomu u pacientů léčených golimumabem byla v průběhu pivotních klinických hodnocení vyšší, než se očekává v běžné populaci. V kontrolovaných a nekontrolovaných částech těchto klinických hodnocení při mediánu sledování až 3 roky byl pozorován větší výskyt lymfomu u pacientů léčených golimumabem v dávce 100 mg v porovnání s pacienty léčenými golimumabem v dávce 50 mg. Lymfom byl diagnostikován u 11 subjektů (1 ze skupin léčených golimumabem v dávce 50 mg a 10 ze skupin léčených golimumabem v dávce 100 mg), s incidencí (95 % interval spolehlivosti) na 100 subjektoroků následného sledování 0,03 (0,00; 0,15) pro golimumab v dávce 50 mg a 0,13 (0,06; 0,24) příhody pro golimumab v dávce 100 mg a 0,00 (0,00; 0,57) pro placebo. Většina lymfomů se vyskytla v klinickém hodnocení GO-AFTER, do kterého byli zařazeni pacienti již v minulosti léčení anti-TNF látkami a delší dobou trvání choroby, jejichž onemocnění bylo více refrakterní (viz bod 4.4).

Malignity jiné než lymfom

V kontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení a v období přibližně 4 let následného sledování byla incidence nelymfomových malignit (s výjimkou nemelanomové rakoviny kůže) ve skupinách s golimumabem a skupinách kontrolních obdobná. V průběhu přibližně 4 let následného sledování byla incidence nelymfomových malignit (s výjimkou nemelanomové rakoviny kůže) podobná jako u běžné populace.

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s mediánem následného sledování až 3 roky byla nemelanomová rakovina kůže diagnostikována u 5 subjektů léčených placebem, 10 subjektů léčených golimumabem v dávce 50 mg a 31 subjektů léčených golimumabem v dávce 100 mg, s incidencí (95 % interval spolehlivosti) na 100 subjektoroků následného sledování 0,36 (0,26; 0,49) pro kombinovaný golimumab a 0,87 (0,28; 2,04) pro placebo.

V kontrolovaném a nekontrolovaném období pivotních klinických hodnocení s mediánem následného sledování až 3 roky byly malignity s výjimkou melanomu, nemelanomové rakoviny kůže a lymfomu diagnostikovány u 5 subjektů léčených placebem, 21 subjektů léčených golimumabem v dávce 50 mg a 34 subjektů léčených golimumabem v dávce 100 mg, s incidencí (95 % interval spolehlivosti) na 100 subjektoroků následného sledování 0,48 (0,36; 0,62) pro kombinovaný golimumab a 0,87 (0,28; 2,04) pro placebo (viz bod 4.4).

Případy hlášené v klinických hodnoceních u astmatu

V jednom explorativním klinickém hodnocení se pacientům s těžkým perzistujícím astmatem v týdnu 0 podávala subkutánně nasycovací dávka golimumabu (150 % přiřazené léčebné dávky), následovaná golimumabem v dávce 200 mg, 100 mg nebo 50 mg každé 4 týdny subkutánně až do 52. týdne. Ve sloučených skupinách léčených golimumabem (n = 230) bylo hlášeno 8 malignit a v placebové skupině (n = 79) žádná. Lymfom byl hlášen u 1 pacienta, nemelanomová rakovina kůže u 2 pacientů a další malignity u 5 pacientů. Nebylo pozorováno žádné specifické sdružení některého typu malignity.

V průběhu placebem kontrolovaných částí klinického hodnocení byla incidence (95 % interval spolehlivosti) všech malignit na 100 subjektoroků ve skupině s golimumabem 3,19 (1,38; 6,28). V tomto klinickém hodnocení byla incidence (95 % interval spolehlivosti) lymfomu na 100 subjektoroků následného sledování u subjektů léčených golimumabem 0,40 (0,01; 2,20), u nemelanomové rakoviny kůže to bylo 0,79 (0,10; 2,86) a u jiných malignit 1,99 (0,64; 4,63). U subjektů s placebem byla incidence (95 % interval spolehlivosti) těchto malignit na 100 subjektoroků následného sledování 0,00 (0,00; 2,94). Význam tohoto nálezu není znám.

Neurologické příhody

V kontrolovaných i nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s mediánem doby následného sledování až 3 roky byl u pacientů léčených 100 mg golimumabu pozorován vyšší výskyt demyelinizace oproti pacientům léčeným 50 mg golimumabu (viz bod 4.4).

Zvýšení jaterních enzymů

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení u RA a PsA se objevovala mírná zvýšení ALT (> 1 a < 3 x horní hranice normy (HHN)), a to u obdobné části pacientů léčených golimumabem a kontrolní skupiny pacientů v klinických hodnoceních s RA a PsA (22,1 % až 27,4 % pacientů); v klinických hodnoceních s AS a nr-AxSpA docházelo k mírnému zvýšení ALT více u pacientů léčených golimumabem (26,9 %) než u kontrolní skupiny pacientů (10,6 %). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s RA a PsA s mediánem doby následného sledování přibližně 5 let byla incidence mírných zvýšení ALT v klinických hodnoceních s RA a PsA obdobná u pacientů léčených golimumabem a kontrolní skupiny pacientů.

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení indukce golimumabem u UC došlo k mírnému zvýšení ALT (> 1 a < 3 x ULN) s podobným poměrem u pacientů léčených golimumabem (8,0 %) a u kontrolních pacientů (6,9 %). V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních hodnocení pacientů s UC a mediánem doby sledování přibližně 2 roky byl podíl pacientů s mírným zvýšením ALT 24,7 % u pacientů používajících golimumab během udržovací části studie UC.

V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení s RA a AS byla zvýšení ALT ≥ 5 x HHN méně častá a byla zaznamenávána častěji u pacientů léčených golimumabem (0,4 % až 0,9 %) než u kontrolní skupiny pacientů (0,0 %). Tato tendence nebyla pozorována v populaci s PsA.

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení s RA, PsA a AS s mediánem doby následného sledování přibližně 5 let byla incidence zvýšení ALT ≥ 5 x HHN obdobná u pacientů léčených golimumabem i kontrolní skupiny pacientů. Tato zvýšení byla vesměs asymptomatická a hladiny se snižovaly nebo upravily při pokračování léčby golimumabem nebo jejím přerušení či úpravě souběžně podávaných léčivých přípravků. V kontrolovaném a nekontrolovaném období studie nr-AxSpA (až 1 rok) nebyly hlášeny žádné případy. V kontrolovaném období pivotních klinických hodnocení indukce golimumabem u UC došlo ke zvýšení ALT ≥ 5 x ULN s podobným poměrem u pacientů léčených golimumabem (0,3 %) a u pacientů léčených placebem (1,0 %).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních hodnocení pacientů s UC a mediánem doby následného sledování přibližně 2 roky byl podíl pacientů se zvýšením ALT ≥ 5 x ULN u pacientů používajících golimumab 0,8 % během udržovací části studie UC.

V rámci pivotních klinických hodnocení u RA, PsA, AS a nr-AxSpA se u jednoho pacienta v klinickém hodnocení u RA s preexistujícími abnormalitami jaterních testů, léčený dalšími léčivými přípravky s možnými obdobnými účinky, který byl léčen golimumabem, rozvinula neinfekční fatální hepatitida se žloutenkou. Role golimumabu jako přispívajícího nebo zhoršujícího faktoru nemůže být vyloučena.

Reakce v místě vpichu injekce

V kontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení došlo u 5,4 % pacientů léčených golimumabem k reakcím v místě vpichu injekce, oproti 2,0 % u kontrolní skupiny pacientů. Přítomnost protilátek proti golimumabu může zvyšovat riziko reakcí v místě vpichu injekce. Většina reakcí v místě vpichu injekce byla mírného až středního stupně a nejčastějším projevem byl erytém v místě vpichu injekce. Reakce v místě vpichu injekce všeobecně nevyžadovaly nutnost vysazení léčivého přípravku.

V kontrolovaném klinickém hodnocení fáze IIb a/nebo III u RA, PsA, AS, nr-AxSpA, těžkého perzistujícího astmatu a klinickém hodnocení fáze II/III u UC se u žádného pacienta léčeného golimumabem neobjevily anafylaktické reakce.

Autoimunitní protilátky

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích pivotních klinických hodnocení se v období 1 roku následného sledování nově objevila pozitivita ANA (v titrech 1:160 nebo více) u 3,5 % pacientů léčených golimumabem a u 2,3 % kontrolní skupiny pacientů. Frekvence anti-dsDNA protilátek v období 1 roku následného sledování byla u pacientů, kteří byli na počátku anti-dsDNA negativní, 1,1 %.

Pediatrická populace

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Bezpečnost golimumabu byla hodnocena ve studii fáze III u 173 pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věku od 2 do 17 let. Průměrná doba následného pozorování byla přibližně 2 roky. V této studii byly typ a frekvence hlášených nežádoucích příhod obecně podobné typům a frekvencím nežádoucích příhod ze studií RA u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V jednom klinickém hodnocení byly bez toxicity limitující dávku podávány intravenózně jednorázové dávky až 10 mg/kg. V případě předávkování se doporučuje pacienta monitorovat a sledovat, zda se neobjevují jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích účinků a neprodleně podat vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α), ATC kód: L04AB06

Gotenfia je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanismus účinku

Golimumab je lidská monoklonální protilátka, která vytváří vysoce afinitní, stabilní komplexy se solubilními i transmembránovými bioaktivními formami lidského TNF- α , čímž brání vazbě TNF- α na jeho receptory.

Farmakodynamické účinky

Bylo prokázáno, že vazba lidského TNF golimumabem, neutralizuje TNF- α -indukovanou expresi adhezních molekul E-selektinu, adhezních molekul cévních buněk VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*) a mezibuněčných adhezních molekul ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*) na buněčném povrchu lidských endoteliálních buněk. *In vitro* golimumab také potlačoval TNF-indukovanou sekreci interleukinu (IL)-6, IL-8 a faktoru stimulujícího kolonie

granulocytů-makrofágů (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*, GM-CSF) lidskými endoteliálními buňkami.

Oproti placebo bylo pozorováno snížení hladin C-reaktivního proteinu (CRP) a léčba golimumabem vedla ve srovnání s kontrolní léčbou k významnému snížení sérových hladin IL-6, ICAM-1, MMP-3 (matrix-metaloproteinázy) a VEGF -vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (*vascular endothelial growth factor*) oproti výchozím hodnotám. Navíc došlo ke snížení hladin TNF- α u pacientů s RA a AS a snížily se i hladiny IL-8 u pacientů s PsA. Tyto změny byly pozorovány při prvním hodnocení (4. týden) po iniciační aplikaci golimumabu a obecně přetrvávaly až do 24. týdne.

Klinická účinnost

Revmatoidní artritida

Účinnost golimumabu byla prokázána ve třech multicentrických, randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických hodnoceních u více než 1500 pacientů ve věku ≥ 18 let, se středně těžkou až těžkou aktivní RA diagnostikovanou podle kritérií Americké revmatologické společnosti (American College of Rheumatology, ACR), která před skríningem trvala alespoň po dobu 3 měsíců. Pacienti měli minimálně 4 oteklé a 4 citlivé klouby. Golimumab nebo placebo se podávaly subkutánně každé 4 týdny.

Klinické hodnocení GO-FORWARD hodnotilo 444 pacientů, kteří trpěli aktivní RA navzdory stabilní dávce MTX alespoň 15 mg/týden a nebyli dříve léčeni inhibitory TNF. Pacienti byli randomizováni do skupin placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX nebo golimumab 100 mg + placebo. Pacienti, kteří dostávali placebo + MTX byli po 24. týdnu převedeni na golimumab 50 mg + MTX. V 52. týdnu vstoupili pacienti do otevřeného dlouhodobého prodloužení léčby.

Klinické hodnocení GO-AFTER posuzovalo 445 pacientů, kteří byli dříve léčeni jedním nebo více blokátory TNF, adalimumabem, etanerceptem nebo infliximabem. Pacienti byli randomizováni do skupiny s placebem, golimumabem 50 mg nebo golimumabem 100 mg. Pacientům bylo dovoleno během klinického hodnocení pokračovat v souběžné léčbě nemoc modifikujícími antirevmatickými léčivy, a to MTX, sulfasalazinem (SSZ), a/nebo hydroxychlorochinem (HCQ). Za důvod přerušení předchozí anti-TNF léčby byla uváděna nedostatečná účinnost (58 %), nesnášenlivost (13 %), a/nebo jiné důvody než bezpečnost či účinnost (29 %, většinou finanční důvody).

Do klinického hodnocení GE-BEFORE bylo zařazeno 637 pacientů s aktivní revmatoidní artritidou, kteří dosud nebyli léčeni MTX a rovněž nebyli v minulosti léčeni anti-TNF látkou. Pacienti byli randomizováni k léčbě placebem + MTX, golimumabem 50 mg + MTX, golimumabem 100 mg + MTX nebo golimumabem 100 mg + placebem. V 52. týdnu vstoupili pacienti do otevřené dlouhodobé prodloužené fáze, ve které pacienti léčení placebem + MTX, kteří měli alespoň 1 bolestivý nebo oteklý kloub, byli převedeni na golimumab 50 mg + MTX.

(Ko)primárním cílovým parametrem klinického hodnocení GO-FORWARD bylo procento pacientů dosahujících ve 14. týdnu odpovědi ACR 20 a zlepšení v dotazníku na hodnocení zdraví (Health Assessment Questionnaire, HAQ) ve 24. týdnu. V klinickém hodnocení GO-AFTER bylo primárním cílovým parametrem procento pacientů, kteří ve 14. týdnu dosáhli odpovědi ACR 20. V klinickém hodnocení GO-BEFORE byly koprímárními cílovými parametry procento pacientů, kteří dosáhli v 24. týdnu odpovědi ACR 50 a změna modifikovaného van der Heijde-Sharpova (vdH-S) skóre v 52. týdnu. Spolu s primárním cílovým parametrem/primárními cílovými parametry se prováděla další hodnocení vlivu léčby golimumabem na známky a příznaky artritidy, na rentgenologickou odpověď, na fyzické funkce a se zdravím související kvalitu života.

Obecně vzato, mezi dávkovacími režimy golimumabu 50 mg a 100 mg se souběžně podávaným MTX nebyly do 104. týdne ve studiích GO-FORWARD a GO-BEFORE a do 24. týdne ve studii GO-AFTER pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v parametrech účinnosti. V každé ze studií RA mohli být pacienti podle designu studie v dlouhodobém prodloužení léčby podle rozhodnutí lékaře provádějího studii převedeni mezi dávkami 50 a 100 mg golimumabu.

Známky a příznaky

Klíčové výsledky ACR pro dávku golimumabu 50 mg ve 14., 24. a 52. týdnu klinického hodnocení GO-FORWARD, GO-AFTER a GO-BEFORE jsou zobrazeny v tabulce 2 a popsány níže. Odpovědi byly zaznamenány při prvním hodnocení (4. týden) po iniciálním podání golimumabu.

V klinickém hodnocení GO-FORWARD bylo mezi 89 pacienty, kteří byli randomizováni k léčbě golimumabem 50 mg + MTX, ve 104. týdnu 48 pacientů stále na této léčbě. Z nich pak 40 pacientů mělo ve 104. týdnu odpověď ACR 20, 33 pacientů ACR 50 a 24 pacientů ACR 70. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených golimumabem byly mezi 104. a 256. týdnem pozorovány podobné míry odpovědi ACR 20/50/70.

V klinickém hodnocení GO-AFTER bylo procento pacientů dosahujících odpovědi ACR 20 vyšší mezi pacienty používajícími golimumab než mezi pacienty používajícími placebo, bez ohledu na udávaný důvod přerušení podávání jedné nebo více předchozích anti-TNF terapií.

Tabulka 2
Klíčové výsledky účinnosti z kontrolovaných částí klinických hodnocení GO-FORWARD, GO-AFTER a GO-BEFORE.

	GO-FORWARD Aktivní RA navzdory MTX		GO-AFTER Aktivní RA, dříve léčená jednou nebo více látkami blokujícími TNF		GO-BEFORE Aktivní RA, pacienti dosud neléčení MTX	
	Placebo + MTX	Gotenfia 50 mg + MTX	Placebo	Gotenfia 50 mg	Placebo + MTX	Gotenfia 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Respondéři, % pacientů						
ACR 20						
14. týden	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
24. týden	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
52. týden	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ACR 50						
14. týden	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
24. týden	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
52. týden	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ACR 70						
14. týden	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
24. týden	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
52. týden	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

^a n vyjadřuje randomizované pacienty, skutečný počet pacientů hodnotitelných pro každý z cílových parametrů se může v časových bodech lišit.

* p ≤ 0,001

NA: Neuplatňuje se

V klinickém hodnocení GO-BEFORE primární analýza u pacientů se středně těžkou až těžkou revmatoidní artritidou (kombinované skupiny s golimumabem 50 a 100 mg + MTX oproti MTX v monoterapii pro ACR50) nebyla v 24. týdnu významná (p = 0,053). U celkové populace pacientů v 52. týdnu procento pacientů ve skupině s golimumabem 50 mg + MTX, kteří dosáhli odpovědi ACR, bylo obecně vyšší, avšak nebylo významně odlišné při porovnání se skupinou léčenou monoterapií MTX (viz tabulka 2). Další analýzy byly provedeny v podskupinách reprezentativních pro určenou populaci pacientů s těžkou aktivní a progredující RA. V určené populaci byl pozorován obecně větší efekt léčby golimumabem 50 mg + MTX než monoterapie MTX.

V klinických hodnoceních GO-FORWARD a GO-AFTER byly klinicky významné a statisticky signifikantní odpovědi hodnocené dle stupnice aktivity onemocnění (Disease Activity Scale (DAS) 28) pozorovány v obou předem určených časových bodech, ve 14. týdnu a ve 24. týdnu ($p \leq 0,001$). Mezi pacienty, kteří zůstali na léčbě golimumabem, ke které byli na začátku studie randomizováni, byly DAS28 odpovědi zachovány až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených golimumabem byly mezi 104. a 256. týdnem míry odpovědi DAS28 podobné.

V klinickém hodnocení GO-BEFORE byla sledována velká klinická odpověď, definovaná jako udržení odpovědi ACR 70 po dobu 6 měsíců. V 52. týdnu dosáhlo velké klinické odpovědi 15 % pacientů ve skupině léčené golimumabem 50 mg + MTX, ve srovnání se 7 % pacientů ze skupiny, které se podávalo placebo + MTX ($p = 0,018$). Ze 159 pacientů randomizovaných k léčbě golimumabem 50 mg + MTX, bylo ve 104. týdnu na této léčbě ještě 96 osob. Z nich mělo ve 104. týdnu 85 nemocných odpověď ACR 20, 66 pacientů odpověď ACR 50 a 53 pacientů mělo odpověď ACR 70. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených golimumabem byly mezi 104. a 256. týdnem pozorovány podobné míry odpovědi ACR 20/50/70.

Rentgenologická odpověď

V klinickém hodnocení GO-BEFORE byla k vyhodnocení stupně strukturálního poškození použita změna výchozího vdH-S skóre, což je složené skóre, které rentgenologicky měří počet a velikost kloubních erozí a stupeň zúžení kloubní šterbiny na rukou/zápěstích a nohách. Hlavní výsledky v 52. týdnu u pacientů léčených golimumabem 50 mg jsou uvedeny v tabulce 3.

Počet pacientů bez nových erozí nebo se změnou oproti výchozí hodnotě celkového vdH-S skóre ≤ 0 byl významně vyšší v léčebné skupině s golimumabem než v kontrolní skupině ($p = 0,003$). Rentgenologické účinky pozorované v 52. týdnu se udržely až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených golimumabem byly mezi 104. a 256. týdnem radiologické účinky podobné.

Tabulka 3
Průměrné (SD) rentgenologické změny celkového vdH-S skóre v 52. týdnu oproti výchozí hodnotě v celkové populaci pacientů v klinickém hodnocení GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Celkové skóre		
Výchozí hodnota	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Změna oproti výchozí hodnotě	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Skóre erozí		
Výchozí hodnota	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Změna oproti výchozí hodnotě	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Skóre JSN		
Výchozí hodnota	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Změna oproti výchozí hodnotě	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n = počet randomizovaných pacientů

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Fyzické funkce a kvalita života související se zdravím

V klinických hodnoceních GO-FORWARD a GO-AFTER se fyzické funkce a invalidita posuzovaly jako zvláštní cílový parametr pomocí indexu invalidity z dotazníku HAQ DI. V těchto klinických hodnoceních se při kontrole ve 24. týdnu ve srovnání s kontrolní skupinou prokázalo u golimumabu klinicky významné a statisticky signifikantní zlepšení v dotazníku HAQ DI oproti výchozímu stavu. Mezi pacienty, kteří zůstali na léčbě golimumabem, ke které byli na začátku studie randomizováni, bylo zlepšení v dotazníku HAQ DI zachováno až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených golimumabem bylo mezi 104. a 256. týdnem zlepšení v HAQ DI podobné.

V klinickém hodnocení GO-FORWARD bylo u pacientů léčených golimumabem prokázáno oproti placebo ve 24. týdnu klinicky významné a statisticky signifikantní zlepšení v kvalitě života související se zdravím, měřené pomocí skóre fyzikální složky dotazníku SF-36. Mezi pacienty, kteří zůstali na léčbě golimumabem, ke které byli na začátku studie randomizováni, bylo zlepšení fyzikální složky SF-36 zachováno až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených golimumabem bylo mezi 104. a 256. týdnem zlepšení fyzické složky dle SF-36 podobné. V klinických hodnoceních GO-FORWARD a GO-AFTER bylo pozorováno statisticky signifikantní zlepšení únavy měřené pomocí stupnice funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění únavy (functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale, FACIT-F).

Psoriatická artritida

Bezpečnost a účinnost přípravku golimumabu byly posuzovány v multicentrickém, randomizovaném, dvojité zaslepeném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení (GO-REVEAL) u 405 dospělých pacientů s aktivní PsA (≥ 3 oteklé klouby a ≥ 3 citlivé klouby) navzdory léčbě nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID) nebo DMARD. Pacienti v tomto klinickém hodnocení měli PsA diagnostikovanou již alespoň 6 měsíců a měli minimálně mírné psoriatické onemocnění. Zařazení byli pacienti se všemi podtypy psoriatické artritidy, včetně polyartikulární artritidy bez revmatoidních uzlíků (43 %), asymetrické periferní artritidy (30 %), artritidy distálních interfalangeálních (DIP) kloubů (15 %), spondylitidy s periferní artritidou (11 %) a mutilující artritidy (1 %). Předchozí léčba inhibitory TNF nebyla povolena. Golimumab nebo placebo se podávaly subkutánně každé 4 týdny. Pacienti byli náhodně přiřazováni do skupiny s placebem, golimumabem 50 mg nebo golimumabem 100 mg. Pacienti používající placebo byli po 24. týdnu převedeni na golimumab 50 mg. V 52. týdnu pacienti vstoupili do otevřeného dlouhodobého prodloužení klinického hodnocení. Přibližně čtyřicet osm procent pacientů pokračovalo ve stabilní dávce methotrexátu (≤ 25 mg/týden). Ko-primárními cílovými parametry bylo procento pacientů dosahujících ve 14. týdnu odpovědi ACR 20 a změna celkového skóre vdH-S modifikovaného pro PsA oproti výchozímu stavu ve 24. týdnu.

Obecně vzato, nebyly do 104. týdne pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v parametrech účinnosti mezi dávkovacími režimy s golimumabem 50 mg a 100 mg. Podle designu studie mohli být pacienti v dlouhodobém prodloužení léčby podle rozhodnutí lékaře provádějícího studii převedeni mezi dávkami 50 a 100 mg golimumabu.

Známky a příznaky

Klíčové výsledky pro dávku 50 mg ve 14. a 24. týdnu jsou zobrazeny v tabulce 4 a popsány níže.

Tabulka 4
Klíčové výsledky účinnosti z klinického hodnocení GO-REVEAL

	Placebo	Golimumab 50 mg*
n ^a	113	146
Respondéři, % pacientů		
ACR 20		
14. týden	9 %	51 %
24. týden	12 %	52 %
ACR 50		
14. týden	2 %	30 %
24. týden	4 %	32 %
ACR 70		
14. týden	1 %	12 %
24. týden	1 %	19 %
PASI^b 75^c		
14. týden	3 %	40 %
24. týden	1 %	56 %

-
- * $p < 0,05$ pro všechna porovnávání;
- a n vyjadřuje randomizované pacienty, skutečný počet pacientů hodnotitelných pro každý cílový parametr se může v časových bodech lišit
- b *Plocha kůže postižené psoriázou a index závažnosti*
- c Založeno na podskupině pacientů se vstupní plochou postižené kůže -BSA (plocha tělesného povrchu- body surface area) $\geq 3 \%$, 79 pacientech (69,9 %) z placebové skupiny a 109 pacientech (74,3 %) ze skupiny s golimumabem 50 mg.

Odpovědi byly pozorovány při prvním hodnocení (4. týden) po první aplikaci golimumabu. Obdobné odpovědi ACR 20 byly ve 14. týdnu pozorovány u pacientů s podtypy PsA - polyartikulární artritidou bez revmatoidních uzlíků a asymetrickou periferní artritidou. Počet pacientů s jinými podtypy PsA byl pro smysluplné hodnocení příliš nízký. Odpovědi pozorované ve skupinách léčených golimumabem byly u pacientů, kteří současně užívali MTX, podobné jako u pacientů, kteří MTX souběžně neužívali. Ze 146 pacientů randomizovaných ke golimumabu 50 mg zůstávalo na této léčbě ve 104. týdnu ještě 70 pacientů. Z těchto 70 pacientů mělo odpověď ACR 20/50/70 64, respektive 46 a 31 pacientů. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených golimumabem byly mezi 104. a 256. týdnem pozorovány podobné míry odpovědi ACR 20/50/70.

Statisticky významné odpovědi v DAS28 byly pozorovány také ve 14. a 24. týdnu ($p < 0,05$).

U pacientů léčených golimumabem bylo ve 24. týdnu zaznamenáno zlepšení v parametrech periferní aktivity charakteristických pro psoriatickou artritidu (např. v počtu oteklých kloubů, počtu bolestivých/citlivých kloubů, v daktilitidě a entezitidě). Léčba golimumabem vedla k významnému zlepšení ve fyzických funkcích posuzovaných pomocí dotazníku HAQ DI i k významnému zlepšení v kvalitě života související se zdravím, měřené pomocí souhrnného skóre fyzické a duševní složky dotazníku SF-36. U pacientů, kteří zůstali na léčbě golimumabem, ke které byli randomizováni na začátku klinického hodnocení, přetrvávaly odpovědi DAS28 a HAQ DI až do 104. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených golimumabem byly mezi 104. a 256. týdnem odpovědi DAS28 a HAQ DI podobné.

Rentgenologická odpověď

Strukturální poškození rukou a nohou bylo hodnoceno radiograficky podle změny ve skóre vdH-S, modifikovaného pro PsA přidáním distálních interfalangeálních (DIP) kloubů rukou, oproti výchozímu stavu.

Léčba golimumabem v dávce 50 mg snižovala podle měření změny celkového modifikovaného vdH-S skóre ve 24. týdnu oproti léčbě placebem rychlost progresu poškození periferních kloubů (průměrné skóre $\pm$ standardní odchylka bylo v placebové skupině $0,27 \pm 1,3$, ve srovnání s $-0,16 \pm 1,3$ ve skupině s golimumabem; $p = 0,011$). Ze 146 pacientů, kteří byli randomizováni do skupiny s golimumabem v dávce 50 mg, byly k dispozici rentgenologické údaje z 52. týdne od 126 pacientů, ze kterých nebyla oproti výchozímu stavu prokázána žádná progresse u 77 %. Ve 104. týdnu byly k dispozici rentgenologické údaje u 114 pacientů, ze kterých nebyla žádná progresse oproti výchozímu stavu prokázána u 77 %. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených golimumabem nevykázaly mezi 104. a 256. týdnem žádnou progresi od výchozích hodnot podobné podíly pacientů.

Axiální spondylartritida

Ankylozující spondylitida

Bezpečnost a účinnost golimumabu se posuzovaly v multicentrickém, randomizovaném, dvojité zaslepeném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení (GO-RAISE) u 356 dospělých pacientů s aktivní ankylozující spondylitidou (definovanou indexem aktivity ankylozující spondylitidy (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) ≥ 4 a VAS (vizuální analogová škála) u celkové bolesti zad ≥ 4 na škále 0 až 10 cm). Pacienti zařazení do tohoto klinického hodnocení měli aktivní onemocnění navzdory probíhající nebo dřívější léčbě pomocí NSAID či DMARD a dříve nebyli blokátorem TNF léčeni. Golimumab nebo placebo se podávaly subkutánně každé 4 týdny. Pacienti byli náhodně přiřazováni do skupiny s placebem, golimumabem v dávce 50 mg a s golimumabem v dávce 100 mg a mohli pokračovat v souběžné terapii DMARD (MTX, SSZ a/nebo HCQ). Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů dosahujících ve 14. týdnu odpovědi ASAS

20 (skóre Skupiny pro hodnocení ankylozující spondylitidy Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group). Údaje o účinnosti kontrolované placebem se shromažďovaly a analyzovaly až do 24. týdne.

Klíčové výsledky pro dávku 50 mg jsou zobrazeny v tabulce 5 a popsány níže. Obecně vzato, nebyly do 24. týdne pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v parametrech účinnosti mezi dávkováním golimumabu po 50 mg a dávkováním po 100 mg. Podle designu studie mohli být pacienti v dlouhodobém prodloužení léčby podle rozhodnutí lékaře provádějícího studii převedeni mezi dávkami 50 a 100 mg golimumabu.

Tabulka 5
Klíčové výsledky účinnosti z klinického hodnocení GO-RAISE.

	Placebo	Golimumab 50 mg*
n ^a	78	138
Respondéři, % pacientů		
ASAS 20		
14. týden	22 %	59 %
24. týden	23 %	56 %
ASAS 40		
14. týden	15 %	45 %
24. týden	15 %	44 %
ASAS 5/6		
14. týden	8 %	50 %
24. týden	13 %	49 %

* p < 0,001 pro všechna porovnávání

^a n vyjadřuje randomizované pacienty, skutečný počet pacientů hodnotitelných pro každý cílový parametr se může v časových bodech lišit.

U pacientů setrvávajících ve studii a léčených golimumabem byly mezi 24. a 256. týdnem podíly pacientů s odpovědí ASAS 20 a ASAS 40 podobné.

Ve 14. a 24. týdnu byly také zaznamenány statisticky signifikantní odpovědi v BASDAI 50, 70 a 90 ($p \leq 0,017$). Zlepšení v klíčových parametrech aktivity onemocnění byla pozorována při prvním hodnocení (4. týden) po první aplikaci golimumabu a přetrvávala až do 24. týdne. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených golimumabem byly mezi 24. a 256. týdnem pozorovány podobné míry změny výchozích hodnot BASDAI. Konzistentní účinnost byla u pacientů při hodnocení ASAS 20 odpovědí ve 14. týdnu patrná bez ohledu na používání DMARDs (MTX, sulfasalazin a/nebo hydroxychlorochinu), na stav antigenu HLA-B27 nebo na vstupní hladiny CRP.

Léčba golimumabem vedla k signifikantnímu zlepšení fyzických funkcí, jak bylo hodnoceno změnami oproti výchozí hodnotě v BASFI ve 14. a 24. týdnu. Kvalita života související se zdravím, měřená pomocí skóre fyzické složky dotazníku SF-36, se také ve 14. a 24. týdnu významně zlepšila. U pacientů setrvávajících ve studii a léčených golimumabem byla mezi 24. a 256. týdnem zlepšení tělesných funkcí a kvality života podobná.

Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu

Studie GO-AHEAD

Bezpečnost a účinnost golimumabu byly hodnoceny v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii (GO-AHEAD) u 197 dospělých pacientů s těžkou aktivní nr-AxSpA (definovaných jako pacienti, kteří splňovali kritéria klasifikace axiální spondylartritidy ASAS, ale nesplňovali modifikovaná Newyorská kritéria pro AS). Pacienti zařazení do této studie měli aktivní onemocnění (definované jako BASDAI ≥ 4 na vizuální analogové škále (VAS) pro celkovou bolest zad ≥ 4 , vždy na stupnici 0 až 10 cm) navzdory současné nebo předchozí léčbě nesteroidními antirevmatiky a nebyli dosud léčeni žádnými biologickými léčivy, včetně anti-TNF terapie. Pacienti byli náhodně zařazení do skupiny léčené placebem nebo golimumabem v dávce 50 mg podávanými subkutánně každé 4 týdny. V 16. týdnu pacienti vstoupili do otevřeného období,

kdy všichni dostávali golimumab v dávce 50 mg podávaný subkutánně každé 4 týdny až do 48. týdne s vyhodnocením účinnosti k 52. týdnu a se sledováním bezpečnosti do 60. týdne. Přibližně 93 % pacientů, kteří na začátku otevřené prodloužené fáze (16. týden) dostávali golimumab, setrvalo na léčbě do konce studie (52. týden). Analýzy byly prováděny jak u populace „Všichni léčení“ (All Treated - AT, n = 197), tak u populace „Objektivní známky zánětu“ (Objective Signs of Inflammation - OSI, n = 158, definováno jako zvýšené CRP a/nebo průkaz sakroiliitidy na NMR při vstupu do studie). Údaje o placebem kontrolované účinnosti byly shromážděny a analyzovány do 16. týdne. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří v 16. týdnu dosáhli odpovědi ASAS 20. Klíčové výsledky jsou uvedeny v tabulce 6 a jsou popsány níže.

Tabulka 6
Klíčové výsledky účinnosti z klinického hodnocení GO-AHEAD v 16. týdnu

Zlepšení známek a příznaků				
	Populace „Všichni léčení“ (AT)		Populace „Objektivní známky zánětu“ (OSI)	
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Respondéři, % pacientů				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
ASAS částečná remise	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C ^b < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
Inhibice zánětu v sakroiliakálním (SI) skloubení měřená NMR				
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Průměrná hodnota změny skóre SPARCC ^d NMR sakroiliakálního skloubení	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n odráží randomizované a léčené pacienty

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

^c n odráží počet pacientů s výchozími údaji NMR a s údaji NMR v 16. týdnu

^d SPARCC (Spondylarthritis Research Consortium of Canada)

** p < 0,0001 pro srovnání golimumabu s placebem

* p < 0,05 pro srovnání golimumabu s placebem

U pacientů léčených golimumabem v dávce 50 mg byla v porovnání s placebem v 16. týdnu prokázána statisticky významná zlepšení známek a příznaků těžké aktivní nr-AxSpA (tabulka 6). Zlepšení byla pozorována při prvním hodnocení (4. týden) po prvním podání golimumabu. U pacientů léčených golimumabem v dávce 50 mg vykázalo v 16. týdnu skóre SPARCC měřené pomocí NMR v porovnání s placebem statisticky významná snížení zánětu sakroiliakálního skloubení (tabulka 6). Celková bolest zad a noční bolest zad hodnocené pomocí VAS a aktivita nemoci měřená pomocí ASDAS-C rovněž v 16. týdnu u pacientů léčených golimumabem vykázaly v porovnání s placebem statisticky významná zlepšení výchozích hodnot (p < 0,0001).

U pacientů léčených golimumabem v dávce 50 mg v porovnání s pacienty léčenými placebem byla prokázána statisticky významná zlepšení spinální mobility hodnocené pomocí BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) a ve fyzické funkci hodnocené pomocí BASFI (p < 0,0001). U pacientů léčených golimumabem došlo k významně více zlepšením kvality života souvisejícím se zdravím hodnoceným pomocí ASQoL, EQ-5D a fyzických a duševních složek SF-36, a došlo u nich k významně více zlepšením produktivity, hodnocené výraznějším snížením celkového zhoršení práce, a zhoršení aktivity hodnocené pomocí dotazníku WPAI, než u pacientů léčených placebem.

U všech výše popsaných cílových parametrů byly v 16. týdnu statisticky významné výsledky rovněž prokázány u populace OSI.

Jak v populaci AT, tak v populaci OSI, zlepšení známek a příznaků onemocnění, spinální mobility, tělesných funkcí, kvality života a produktivity, jež byla v 16. týdnu pozorována u pacientů léčených golimumabem v dávce 50 mg, přetrvávala i u pacientů, kteří setrvali ve studii do 52. týdne.

Studie GO-BACK

Účinnost a bezpečnost pokračující léčby golimumabem (plná nebo redukováná frekvence dávkování) ve srovnání s vysazením léčby byly hodnoceny u dospělých pacientů (18 - 45 let) s aktivní nr-AxSpA, kteří vykazovali trvalou remisi během 10 měsíců léčby (podání 1x měsíčně) v otevřené studii s golimumabem (GO-BACK). Vhodní pacienti (kteří dosáhli klinické odpovědi do 4. měsíce a neaktivního stavu onemocnění (ASDAS < 1,3) v 7. a 10. měsíci) vstupující do dvojité zaslepené fáze vysazení přípravku byli randomizováni do pokračující léčby golimumabem 1x měsíčně (plný léčebný režim, N = 63), léčby golimumabem každé 2 měsíce (redukováný léčebný režim, N = 63) nebo léčby placebem 1x měsíčně (vysazení léčby, N = 62) po dobu přibližně 12 měsíců.

Primárním cílovým parametrem hodnocení účinnosti byl podíl pacientů bez vzplanutí aktivity onemocnění. Pacienti, kteří zaznamenali vzplanutí nemoci, tj. měli ASDAS shromážděný ve 2 po sobě jdoucích hodnoceních, které v obou případech vykazovalo buď absolutní skóre $\geq 2,1$, nebo nárůst po vysazení $\geq 1,1$ vzhledem k 10. měsíci (konec otevřeného období), znovu zahájili otevřenou fázi přeléčení golimumabem 1x měsíčně k charakterizaci klinické odpovědi.

Klinická odpověď po dvojité zaslepeném vysazení léčby

Ze 188 pacientů s neaktivním onemocněním, kteří dostali alespoň jednu dávku dvojité zaslepené léčby, významně ($p < 0,001$) větší část pacientů nezaznamenala vzplanutí nemoci při pokračování léčby golimumabem v plném léčebném režimu (84,1 %), nebo redukovaném léčebném režimu (68,3 %) ve srovnání s vysazením léčby (33,9 %) (tabulka 7).

Tabulka 7
Analýza podílu účastníků bez vzplanutí nemoci^a
Celá analyzovaná populace (Období 2 – dvojité zaslepené)

Léčba	n/N	%	Rozdíl v % vs. placebo	
			Odhad (95 % CI) ^b	Hodnota p ^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
Placebo	21/62	33,9		

Celá analyzovaná populace zahrnuje všechny randomizované účastníky, kteří dosáhli neaktivního stavu onemocnění v období 1 a dostali alespoň jednu dávku léčby v zaslepené části studie.

^a Definováno jako ASDAS při 2 po sobě jdoucích návštěvách, které v obou případech vykazovalo buď absolutní skóre $\geq 2,1$, nebo nárůst po vysazení $\geq 1,1$ vzhledem k 10. měsíci (návštěva 23).

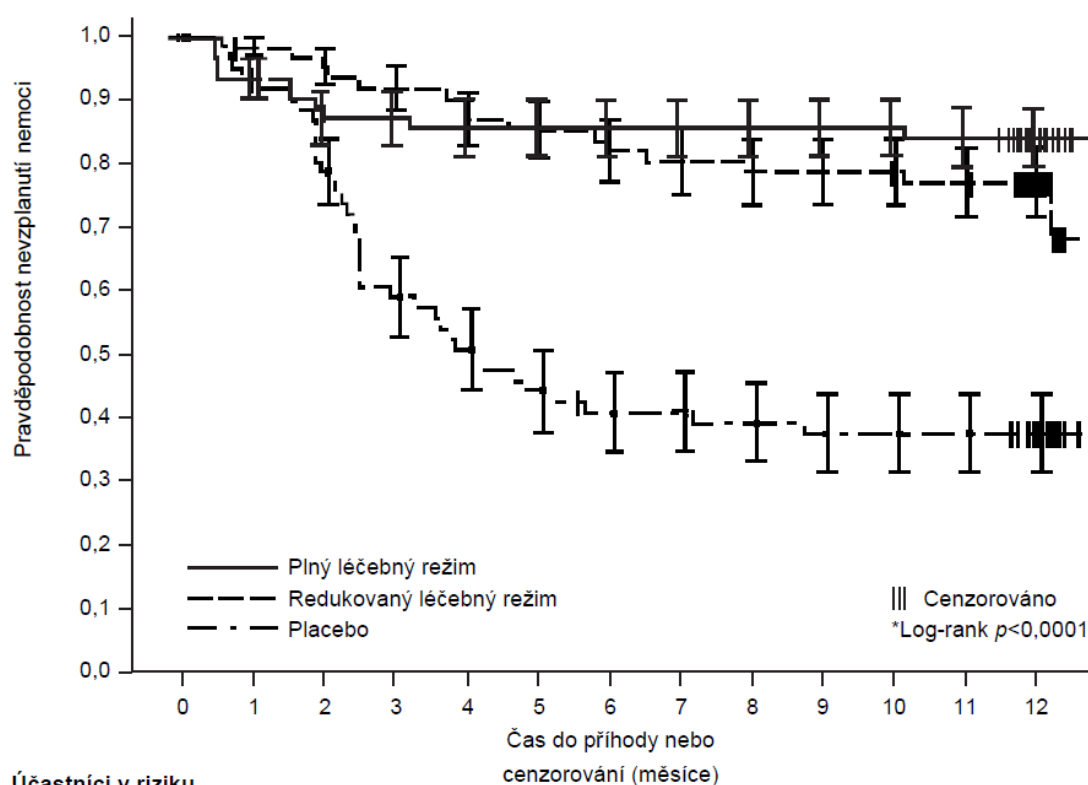
^b Četnost chyb typu I při vícenásobných srovnáních léčby (GLM SC QMT vs. Placebo a GLM SC Q2MT vs. placebo) byla kontrolována pomocí sekvenčního (odstupňovaného) testovacího postupu. Odvozeno na základě stratifikované Miettinenovy a Nurminenovy metody s hladinou CRP (> 6 mg/l nebo ≤ 6 mg/l) jako stratifikačním faktorem.

Účastníci, kteří ukončili období 2 předčasně a před „vzplanutím“, budou započítáni jako se „vzplanutím“.

N = Celkový počet účastníků; n = počet účastníků bez vzplanutí; GLM = golimumab; SC = subkutánní podání, QMT = dávkování každý měsíc; Q2MT = dávkování každé dva měsíce.

Rozdíl v čase do prvního vzplanutí nemoci mezi skupinou s vysazením léčby a kteroukoli ze skupin léčených golimumabem je znázorněn na obrázku 1 (log-rank $p < 0,0001$ pro každé srovnání). Ve skupině s placebem se vzplanutí nemoci objevilo přibližně 2 měsíce po vysazení golimumabu, přičemž k většině vzplanutí nemoci došlo do 4 měsíců po vysazení léčby (obrázek 1).

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova analýza času do prvního vzplanutí nemoci



Účastníci v riziku

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

*Cílový parametr není upraven pro multiplicitu. Stratifikováno podle hladiny CRP (> 6 mg/l nebo ≤ 6 mg/l). Vzplanutí nemoci bylo definováno jako ASDAS při 2 po sobě jdoucích návštěvách, které v obou případech vykazovalo buď absolutní skóre $\geq 2,1$, nebo nárůst po vysazení $\geq 1,1$ vzhledem k 10. měsíci (návštěva 23). Účastníci, kteří nevykazovali vzplanutí nemoci, byli cenzorováni v době přerušení nebo ve 13. měsíci dvojité zaslepené léčby v období 2. Začátek období 2 představuje den 1 Kaplan-Meierovy analýzy pro celý analyzovaný soubor.

Klinická odpověď na přeléčení při vzplanutí nemoci

Klinická odpověď byla definována jako zlepšení BASDAI o ≥ 2 nebo ≥ 50 % vzhledem k průměru 2 po sobě jdoucích BASDAI skóre připisovaných vzplanutí nemoci. Z 53 účastníků v režimech s redukovaným dávkováním nebo vysazením léčby, u kterých se potvrdilo vzplanutí nemoci, 51 (96,2 %) dosáhlo klinické odpovědi na golimumab během prvních 3 měsíců po přeléčení, i když méně pacientů (71,7 %) ji dokázalo udržet po celé 3 měsíce.

Ulcerózní kolitida

Účinnost golimumabu byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích u dospělých pacientů.

Indukční studie (PURSUIT-Induction) hodnotila pacienty se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (skóre Mayo 6 až 12; endoskopické podskóre ≥ 2), kteří neměli adekvátní odpověď na konvenční léčbu nebo se u nich projevila nesnášenlivost na konvenční léčbu, nebo byli závislí na kortikosteroidech. V části studie k potvrzení dávky bylo 761 pacientů randomizováno k používání 400 mg golimumabu s.c. v 0. týdnu a 200 mg v 2. týdnu, 200 mg golimumab s.c. v 0. týdnu a 100 mg v 2. týdnu, nebo placebo s.c. v 0. a 2. týdnu. Souběžné stabilní dávky perorálních aminosalicylátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních látek byly povoleny. V této studii byla hodnocena účinnost golimumabu až do 6. týdne.

Výsledky udržovací studie (PURSUIT-Maintenance) vycházely z hodnocení 456 pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi z předchozí indukce s golimumabem. Pacienti byli randomizováni

k podávání 50 mg golimumabu, 100 mg golimumabu, nebo placebo subkutánně každé 4 týdny. Souběžné stabilní dávky perorálních aminosalicylátů a/nebo imunomodulačních látek byly povoleny. Dávky kortikosteroidů se měly snižovat na začátku udržovací studie. V této studii byla hodnocena účinnost golimumabu až do 54. týdne. Pacienti, kteří dokončili udržovací studii do 54. týdne, pokračovali v léčbě v prodloužené fázi, kdy účinnost byla hodnocena do 216. týdne. Hodnocení účinnosti v prodloužené části studie bylo založeno na změnách užívání kortikosteroidů, hodnocení aktivity nemoci pomocí Physician's Global Assessment (PGA) a na zlepšení kvality života měřené pomocí Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

Tabulka 8
Hlavní výsledky účinnosti ze studií PURSUIT-Induction a PURSUIT-Maintenance

PURSUIT-Induction (indukční)			
	Placebo n = 251	Golimumab 200/100 mg n = 253	
Procento pacientů			
Pacienti s klinickou odpovědí v 6. týdnu ^a	30 %	51 %**	
Pacienti s klinickou remisí v 6. týdnu ^b	6 %	18 %**	
Pacienti s hojením sliznic v 6. týdnu ^c	29 %	42 %*	
PURSUIT-Maintenance (udržovací)			
	Placebo ^d n = 154	Golimumab 50 mg n = 151	Golimumab 100 mg n = 151
Procento pacientů			
Udržování odpovědi (pacienti s klinickou odpovědí do 54. týdne) ^e	31 %	47 %*	50 %**
Trvalá remise (pacienti v klinické remisi v 30. týdnu i 54. týdnu) ^f	16 %	23 % ^g	28 %*

n = počet pacientů

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a definováno jako snížení skóre Mayo o ≥ 30 % a ≥ 3 body od výchozího stavu, se současným poklesem podskóre rektálního krvácení o ≥ 1 nebo podskóre rektálního krvácení 0 nebo 1.

^b Definováno jako skóre Mayo ≤ 2 body a žádné jednotlivé podskóre > 1

^c Definováno jako endoskopické podskóre 0 nebo 1 ze skóre Mayo.

^d Byla pouze provedena indukce golimumabem.

^e U pacientů byla hodnocena aktivita onemocnění UC pomocí částečného skóre Mayo každé 4 týdny (ztráta odpovědi byla potvrzena endoskopicky). Tudíž pacient, který si udržel odpověď, byl ve stavu kontinuální klinické odpovědi při každém hodnocení až do 54. týdne.

^f Pacient musel být v remisi v 30. i v 54. týdnu (aniž by vykazoval ztrátu odpovědi kdykoliv do 54. týdne), aby dosáhl trvalé remise.

^g Mezi pacienty s nižší tělesné hmotností než 80 kg vykazovali trvalou klinickou remisi ve vyšší míře pacienti, kteří dostávali 50mg udržovací léčbu, oproti těm, kteří dostávali placebo.

Více pacientů léčených golimumabem vykazovalo přetrvávající hojení sliznic (pacienti s hojením sliznic v 30. týdnu i v 54. týdnu) ve skupině dostávající 50 mg (42 %, nominální p < 0,05) a skupině dostávající 100 mg (42 %, p < 0,005), než tomu bylo u pacientů ve skupině dostávající placebo (27 %).

Mezi 54 % pacientů (247/456), kteří dostávali souběžně kortikosteroidy na začátku udržovací studie PURSUIT-Maintenance, byl počet pacientů, kteří udržovali klinickou odpověď do 54. týdne a nedostávali souběžně kortikosteroidy v 54. týdnu, větší ve skupině dostávající 50 mg (38 %, 30/78) a skupině dostávající 100 mg (30 %, 25/82) než ve skupině dostávající placebo (21 %, 18/87). Počet pacientů, kteří eliminovali kortikosteroidy do 54. týdne, byl větší ve skupině dostávající 50 mg (41 %, 32/78) a skupině dostávající 100 mg (33 %, 27/82) než ve skupině dostávající placebo (22 %, 19/87). Mezi pacienty, kteří vstoupili do prodloužené fáze studie, byl až do 216. týdne podíl subjektů, které neužívaly kortikosteroidy, obecně zachován.

Pacientům, kteří v indukčních studiích PURSUIT-Induction nedosáhli klinické odpovědi v 6. týdnu, byla v udržovací studii PURSUIT-Maintenance podávána dávka 100 mg každé 4 týdny. Ve 14. týdnu 28 % z těchto pacientů dosáhlo odpovědi definované parciálním Mayo skóre podle Maya (snížení ≥ 3 body v porovnání se začátkem indukce). V 54. týdnu byly klinické výsledky pozorované u těchto pacientů podobné klinickým výsledkům hlášeným u pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi v 6. týdnu.

V 6. týdnu golimumab výrazně zlepšil kvalitu života měřenou podle změny specifického hodnocení onemocnění od výchozího stavu v dotazníku pro zánětlivé onemocnění střev (IBDQ). Mezi pacienty, kteří dostávali udržovací léčbu golimumabem, bylo zlepšení kvality života měřené pomocí IBDQ udržováno do 54. týdne.

Přibližně 63 % pacientů, kteří na začátku prodloužené fáze studie (56. týden) dostávali golimumab, setrvalo na léčbě do konce studie (poslední podání golimumabu v 212. týdnu).

Imunogenita

Během léčby golimumabem se mohou tvořit protilátky proti golimumabu. Tvorba protilátek proti golimumabu může být spojena se sníženou systémovou expozicí golimumabu, ale nebyla pozorována žádná zřejmá korelace mezi vývojem protilátek a účinností. Přítomnost protilátek proti golimumabu může zvyšovat riziko infekcí v místě vpichu injekce (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím golimumab u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s ulcerózní kolitidou (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jednorázovém subkutánním podání golimumabu zdravým subjektům nebo pacientům s RA činil medián doby do dosažení maximálních sérových koncentrací (T_{max}) 2 až 6 dní. Po subkutánní injekci 50 mg golimumabu zdravým subjektům byla průměrná hodnota maximální sérové koncentrace (C_{max}) $3,1 \mu\text{g/ml} \pm$ standardní odchylka $1,4 \mu\text{g/ml}$.

Po jednorázové subkutánní injekci golimumabu v dávce 100 mg bylo dosaženo podobné absorpce z horní části paže, břicha i stehna, s průměrnou absolutní biologickou dostupností 51 %. Vzhledem k tomu, že golimumab po subkutánní aplikaci měl farmakokinetické vlastnosti přibližně úměrné dávce, očekává se, že absolutní biologická dostupnost dávky 50 mg nebo 200 mg golimumabu bude podobná.

Distribuce

Po podání jednorázové intravenózní dávky byl střední distribuční objem $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Eliminace

Systémová clearance golimumabu byla odhadnuta v rozmezí $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/den/kg}$. Hodnota terminálního poločasu byla stanovena zhruba 12 ± 3 dní u zdravých subjektů a obdobné hodnoty byly pozorovány u pacientů s RA, PsA, AS nebo UC.

Když se 50 mg golimumabu podávalo subkutánně pacientům s RA, PsA nebo AS každé 4 týdny, sérové koncentrace dosahovaly ustáleného stavu do 12. týdne. Při souběžném podávání MTX s 50 mg golimumabu subkutánně každé 4 týdny u pacientů s aktivní RA navzdory léčbě MTX byla průměrná hodnota minimální sérové koncentrace v ustáleném stavu přibližně $0,6 \mu\text{g/ml} \pm$ standardní odchylka $0,4 \mu\text{g/ml}$, u pacientů s aktivní PsA to bylo asi $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ a u pacientů s AS $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$. Po subkutánním podávání 50 mg golimumabu každé 4 týdny byly průměrné hodnoty ustálených sérových

koncentrací golimumabu u pacientů s nr-AxSpA podobné průměrným hodnotám pozorovaným u pacientů s AS.

U pacientů s RA, PsA nebo AS, kterým nebyl souběžně podáván MTX, byly oproti těm, kterým byl podáván golimumab s MTX, nalezeny přibližně o 30 % nižší minimální koncentrace golimumabu v ustáleném stavu. U omezeného počtu pacientů s RA léčených golimumabem, podávaným subkutánně po dobu 6 měsíců, snížilo souběžné podávání MTX zdánlivou clearance golimumabu o přibližně 36 %. Populační farmakokinetická analýza však naznačila, že souběžné užívání NSAIDs, perorálních kortikosteroidů nebo sulfasalazinu neovlivnilo zdánlivou clearance golimumabu.

Po indukčních dávkách 200 mg golimumabu v 0. týdnu a 100 mg golimumabu v 2. týdnu a následných udržovacích dávkách 50 mg nebo 100 mg golimumabu subkutánně každé 4 týdny u pacientů s UC dosáhly sérové koncentrace golimumabu ustáleného stavu přibližně 14 týdnů po zahájení léčby. Léčba golimumabem podávaným subkutánně každé 4 týdny během udržovacího období vedla k průměrným hodnotám minimálních rovnovážných sérových koncentrací přibližně $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ pro dávku 50 mg golimumabu a $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ pro dávku 100 mg golimumabu.

U pacientů s UC léčených 50 mg nebo 100 mg golimumabu podávaného subkutánně každé 4 týdny nemělo souběžné užívání imunomodulátorů zásadní vliv na minimální rovnovážné hladiny golimumabu.

Pacienti, u kterých se vyvinuly protilátky proti golimumabu, měli obecně nízké minimální sérové koncentrace golimumabu v ustáleném stavu (viz bod 5.1).

Linearita

Golimumab u pacientů s RA po podání jednorázové intravenózní dávky v rozmezí 0,1 až 10,0 mg/kg dosáhl farmakokinetiky přibližně úměrné dávce. Po jednorázové s.c. dávce u zdravých subjektů byla také pozorována farmakokinetika přibližně proporční dávce v dávkovém rozmezí 50 mg až 400 mg.

Vliv tělesné hmotnosti na farmakokinetiku

S přibývajícím tělesnou hmotností byla tendence ke zvyšování zdánlivé clearance golimumabu (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

S golimumabem nebyly provedeny žádné studie mutagenity, studie fertility na zvířatech ani dlouhodobé studie kancerogenity.

Ve studii fertility a obecné reprodukční funkce u myši se při použití analogní protilátky, která selektivně inhibuje funkční aktivitu myšního TNF α , snižoval počet březích myši. Není známo, zda byl tento nálezh důsledkem účinku na samce a/nebo samice. Ve studii vývojové toxicity provedené u myši po podání stejné analogní protilátky a u makaka jávského, kterým byl podáván golimumab, nebyly žádné indikace mateřské toxicity, embryotoxicity nebo teratogenního potenciálu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

histidin
monohydrát histidin-hydrochloridu
trehalóza

polysorbát 80 (E 433)
voda pro injekce

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Gotenfia lze jednorázově uchovávat při teplotě do 25 °C až po dobu 15 dní, pokud tato doba nepřekročí původní datum použitelnosti uvedené na krabici. Nové datum použitelnosti musí být napsáno na krabici (až 15 dní od doby vyndání z chladničky).

Jakmile byl přípravek Gotenfia uchováván při pokojové teplotě, nemá být vrácen do chladničky. Pokud přípravek Gotenfia není použit během 15 dní uchovávání při pokojové teplotě, musí být zlikvidován.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Gotenfia 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Roztok 1 ml v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy 1), s pevně připojenou jehlou (nerezová ocel) a krytem jehly (pryž obsahující latex). Přípravek Gotenfia je dostupný v baleních obsahujících 1 předplněnou injekční stříkačku a 3 předplněné injekční stříkačky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Gotenfia se dodává v předplněné injekční stříkačce k jednorázovému použití. Každé balení je opatřeno návodem k použití, který podrobně popisuje používání injekční stříkačky. Po vyjmutí předplněné injekční stříkačky z chladničky se musí před podáním přípravku Gotenfia počkat 30 minut, až dosáhne pokojové teploty. Injekční stříkačkou se nesmí třepat.

Roztok je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až lehce nažloutlý. Přípravek Gotenfia se nemá podávat, pokud je barva roztoku změněná, roztok je zakalený nebo pokud obsahuje viditelné cizí částice.

Úplné pokyny k přípravě a podávání přípravku Gotenfia v předplněné injekční stříkačce jsou obsaženy v příbalové informaci.

Všechn nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/2009/003 [1 předplněná injekční stříkačka]

EU/1/25/2009/004 [3 předplněné injekční stříkačky]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Edukační program sestává z karty pacienta, kterou má pacient u sebe. Karta slouží jako připomínka zaznamenání výsledků specializovaných vyšetření včetně data provedení a dále k tomu, aby ostatní ošetřující lékaři získali potřebné informace o pacientově léčbě přípravkem.

Karta pacienta musí obsahovat následující důležitá sdělení:

- Připomenutí pacientům, aby kartu pacienta ukazovali všem ošetřujícím lékařům a v situacích, kdy potřebují rychlou lékařskou pomoc; karta musí obsahovat údaj, že pacient používá přípravek Gotenfia.

- Připomenutí, že obchodní název přípravku a číslo šarže musí být zaznamenány.
- Typ, datum a výsledek screeningu na TBC.
- Informaci, že léčba přípravkem Gotenfia může zvýšit riziko závažné infekce, oportunní infekce, tuberkulózy, reaktivace hepatitidy B a průlomové infekce po podání živých vakcín kojencům vystaveným golimumabu *in utero*; a za jakých okolností má pacient vyhledat lékaře.
- Kontaktní údaje na předepisujícího lékaře.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA - KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Gotenfia 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
golimumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 0,5ml předplněná injekční stříkačka obsahuje 50 mg golimumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, trehalóza, polysorbát 80 (E 433), voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka

3 předplněné injekční stříkačky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Stříkačkou netřepejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Kryt jehly obsahuje latex (kaučuk). Další údaje viz příbalová informace.

8. POUŽITELNOST

EXP

EXP, pokud uchováváte při pokojové teplotě _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabíčce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Lze jednorázově uchovávat při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu až 15 dní, pokud tato doba nepřekročí původní datum použitelnosti.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/2009/001 [1 předplněná injekční stříkačka]

EU/1/25/2009/002 [3 předplněné injekční stříkačky]

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Gotenfia 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA - ŠTÍTEK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Gotenfia 50 mg injekce
golimumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

50 mg/0,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA - KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Gotenfia 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
golimumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 1ml předplněná injekční stříkačka obsahuje 100 mg golimumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, trehalóza, polysorbát 80 (E 433), voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka

3 předplněné injekční stříkačky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Stříkačkou netřepejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Kryt jehly obsahuje latex (kaučuk). Další údaje viz příbalová informace.

8. POUŽITELNOST

EXP

EXP, pokud uchováváte při pokojové teplotě _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabíčce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Lze jednorázově uchovávat při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu až 15 dní, pokud tato doba nepřekročí původní datum použitelnosti.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/2009/003 [1 předplněná injekční stříkačka]

EU/1/25/2009/004 [3 předplněné injekční stříkačky]

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Gotenfia 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA - ŠTÍTEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Gotenfia 100 mg injekce
golimumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

100 mg/1 ml

6. JINÉ

Karta pacienta k přípravku Gotenfia golimumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v příbalové informaci.

Tato karta pacienta obsahuje důležité bezpečnostní informace, které potřebujete vědět před léčbou přípravkem Gotenfia i v jejím průběhu.

Ukažte tuto kartu každému lékaři, který Vás léčí.

1. Infekce

Pokud se léčíte přípravkem Gotenfia, můžete se snadněji nakazit infekcemi. Infekce mohou postupovat rychleji a mohou být závažnější. Navíc se mohou znovu objevit některé dříve prodělané infekce.

1.1 Před léčbou přípravkem Gotenfia

- Informujte svého lékaře, pokud máte jakoukoli infekci. Přípravkem Gotenfia nesmíte být léčen(a), pokud trpíte tuberkulózou (TBC) nebo jinou závažnou infekcí.
- Máte podstoupit vyšetření na TBC. Je velmi důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud jste někdy v minulosti trpěl(a) TBC nebo pokud jste byl(a) v blízkém kontaktu s někým, kdo měl TBC. Požádejte svého lékaře, aby níže zaznamenal typ a datum posledního/posledních vyšetření na TBC:
Vyšetření _____ Vyšetření _____
Datum _____ Datum _____
Výsledek _____ Výsledek _____
- Informujte svého lékaře, pokud víte nebo máte podezření, že jste nosičem viru hepatitidy B.

1.2 V průběhu a po ukončení léčby přípravkem Gotenfia

- Neprodleně vyhledejte lékaře, pokud se u Vás objeví příznaky infekce, například horečka, únava, (přetrvávající) kašel, dušnost nebo chřipkové příznaky, úbytek tělesné hmotnosti, noční pocení, průjem, rány, problémy se zuby a pocit pálení při močení.

2. Těhotenství a vakcinace

V případě, že Vám byl podán přípravek Gotenfia v průběhu těhotenství, je důležité, abyste informovala dětského lékaře dříve, než bude Vašemu dítěti podána jakákoli vakcína. Vaše dítě nemá být očkováno „živou vakcínou“, například BCG (používanou k prevenci tuberkulózy) během 6 měsíců od doby, kdy Vám byla v průběhu těhotenství podána poslední injekce přípravku Gotenfia.

3. Data, kdy Vám byl přípravek Gotenfia podán

1. podání: _____
Následná podání: _____

Je důležité, abyste Vy a Váš lékař zapsali název a číslo šarže Vašeho léku.

4. Další informace

Jméno pacienta: _____

Jméno lékaře: _____

Telefon lékaře: _____

- Dbejte prosím také na to, abyste při každé návštěvě lékaře u sebe měl(a) seznam všech dalších léků, které užíváte.
- Noste tuto kartu u sebe po dobu 6 měsíců po poslední dávce přípravku Gotenfia, protože nežádoucí účinky se mohou objevit dlouho po Vaší poslední dávce přípravku Gotenfia.
- Přečtěte si pečlivě příbalovou informaci k přípravku Gotenfia před tím, než začnete tento lék používat.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Gotenfia 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce golimumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Lékař Vám také dá kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které potřebujete znát před léčbou přípravkem Gotenfia i v jejím průběhu.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Gotenfia a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Gotenfia používat
3. Jak se přípravek Gotenfia používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Gotenfia uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Gotenfia a k čemu se používá

Přípravek Gotenfia obsahuje léčivou látku zvanou golimumab.

Přípravek Gotenfia patří do skupiny léčivých přípravků zvaných „blokátory TNF“. Používá se u dospělých k léčbě následujících zánětlivých onemocnění:

- Revmatoidní artritida
- Psoriatická artritida
- Axiální spondylartritida, včetně ankylozující spondylitidy (Bechtěrevova choroba), a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu
- Ulcerózní kolitida

U dětí od 2 let se přípravek Gotenfia používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy.

Přípravek Gotenfia účinkuje tak, že blokuje působení bílkoviny zvané „tumor nekrotizující faktor alfa“ (TNF- α). Tato bílkovina se zapojuje do zánětlivých procesů v těle a její blokování snižuje zánět ve Vašem těle.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů. Pokud máte aktivní revmatoidní artritidu, budete nejprve léčen(a) jinými léčivými přípravky. Pokud odpověď na tyto přípravky nebude dostatečná, může Vám být podán přípravek Gotenfia, který Vám bude podáván v kombinaci s jiným lékem zvaným methotrexát ke:

- Zmírnění známek a příznaků Vašeho onemocnění.
- Zpomalení poškození Vašich kostí a kloubů.

- Zlepšení Vašich fyzických funkcí.

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů, obvykle doprovázené lupénkou, zánětlivým kožním onemocněním. Pokud máte aktivní psoriatickou artritidu, budete nejprve léčen(a) jinými léčivými přípravky. Pokud odpověď na tyto přípravky nebude dostatečná, může Vám být podán přípravek Gotenfia ke:

- Zmírnění známek a příznaků Vašeho onemocnění.
- Zpomalení poškození Vašich kostí a kloubů.
- Zlepšení Vašich fyzických funkcí.

Ankylozující spondylitida (Bechtěrevova choroba) a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu

Ankylozující spondylitida a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu jsou zánětlivá onemocnění páteře. Pokud máte ankylozující spondylitidu nebo axiální spondylartritidu bez radiologického průkazu, budou Vám nejprve podávány jiné léčivé přípravky. Pokud odpověď na tyto přípravky nebude dostatečná, může Vám být podán přípravek Gotenfia ke:

- Zmírnění známek a příznaků Vašeho onemocnění.
- Zlepšení Vašich fyzických funkcí.

Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění střev. Pokud máte ulcerózní kolitidu, budou Vám nejprve podávány jiné léčivé přípravky. Pokud odpověď na tyto přípravky nebude dostatečná, bude Vám k léčbě Vašeho onemocnění podán přípravek Gotenfia.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida je zánětlivé onemocnění, které způsobuje bolest a otok kloubů u dětí. Pokud máte polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidu, budete nejprve dostávat jiné léky. Pokud na ně nebudete dostatečně dobře reagovat, bude Vám k onemocnění podáván přípravek Gotenfia v kombinaci s methotrexátem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Gotenfia používat

Nepoužívejte přípravek Gotenfia

- Jestliže jste alergický(á) na golimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže máte tuberkulózu (TBC) nebo jakoukoli jinou závažnou infekci.
- Jestliže máte středně těžké nebo těžké srdeční selhání.

Pokud si nejste jistý(jistá), zda cokoliv z výše uvedeného pro Vás platí, poraďte se před podáním přípravku Gotenfia se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Gotenfia se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Infekce

Neprodlužte informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli příznaky infekce nebo pokud se u Vás v průběhu léčby přípravkem Gotenfia či po jejím skončení jakékoli příznaky infekce objevily. Příznaky infekce zahrnují horečku, kašel, dušnost, chřipkové příznaky, průjem, rány, problémy se zuby nebo pocit pálení při močení.

- Při používání přípravku Gotenfia se můžete snadněji nakazit infekcemi.
- Infekce mohou postupovat rychleji a mohou být závažnější. Navíc se mohou znovu objevit některé dříve prodělané infekce.

Tuberkulóza (TBC)

Neprodleně informujte svého lékaře, pokud se u Vás v průběhu léčby nebo po jejím ukončení objeví příznaky TBC. Příznaky TBC zahrnují přetrvávající kašel, úbytek tělesné hmotnosti, únavu, horečku nebo noční pocení.

- U pacientů léčených přípravkem Gotenfia byly hlášeny případy TBC, ve vzácných případech dokonce u pacientů léčených léky proti TBC. Lékař Vás vyšetří, aby zjistil, zda nemáte TBC. Lékař zaznamená tato vyšetření do Vaší karty pacienta.
- Je velmi důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, že jste někdy již měl(a) TBC nebo že jste byl(a) v blízkém kontaktu s někým, kdo prodělal nebo má TBC.
- Pokud se lékař domnívá, že je u Vás riziko TBC, můžete být před používáním přípravku Gotenfia léčen(a) přípravky proti TBC.

Virus hepatitidy B (HBV)

- Pokud jste nosičem viru HBV nebo máte či jste měl(a) infekci HBV, informujte o tom svého lékaře ještě předtím, než Vám bude přípravek Gotenfia podáván.
- Upozorněte svého lékaře, pokud si myslíte, že u Vás existuje riziko nákazy HBV.
- Lékař má provést testy na HBV.
- Léčba blokátory TNF, jako je přípravek Gotenfia, může u pacientů, kteří jsou nosiči tohoto viru, vést k reaktivaci HBV (opětovné vzplanutí zánětu jater typu B), což může v některých případech ohrožovat život.

Invazivní mykotické infekce

Neprodleně informujte svého lékaře, jestliže jste žil(a) nebo cestoval(a) v oblastech, kde jsou běžné infekce způsobené určitými druhy plísní, které mohou postihovat plíce nebo jiné části těla (tzv. histoplazmóza, kokcidiodomykóza nebo blastomykóza). Pokud nevíte, zda jsou tyto infekce běžné v oblasti, kde jste žil(a) nebo do které jste cestoval(a), zeptejte se svého lékaře.

Nádorové onemocnění a lymfom

Pokud Vám byl v minulosti zjištěn lymfom (druh zhoubného onemocnění krve) nebo jakékoli jiné zhoubné nádorové onemocnění, informujte o tom svého lékaře ještě předtím, než začnete používat přípravek Gotenfia.

- Pokud používáte přípravek Gotenfia nebo jiné blokátory TNF, riziko vzniku lymfomu nebo jiného zhoubného onemocnění může být u Vás zvýšeno.
- U pacientů s těžkou revmatoidní artritidou a jinými zánětlivými onemocněními, kteří těmito onemocněními trpí dlouhodobě, může být riziko vzniku lymfomu vyšší než riziko průměrné (obvyklé v lidské populaci).
- U dětí a dospívajících pacientů, kteří používají blokátory TNF, se vyskytly případy nádorových onemocnění, včetně neobvyklých typů, které někdy končily úmrtím.
- Ve vzácných případech byl u pacientů používajících jiné blokátory TNF pozorován specifický a závažný typ lymfomu nazývaný hepatosplenický T-buněčný lymfom. Většina těchto pacientů byli dospívající nebo mladí dospělí muži. Tento typ nádorového onemocnění obvykle vedl k úmrtí. Téměř všichni tito pacienti také užívali léčivé přípravky známé jako azathioprin nebo 6-merkaptopurin. Informujte svého lékaře, pokud užíváte azathioprin nebo 6-merkaptopurin s přípravkem Gotenfia.
- U pacientů s těžkým přetrvávajícím astmatem, chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) nebo u těžkých kuřáků/kuřaček může být riziko vzniku zhoubného nádorového onemocnění při léčbě přípravkem Gotenfia vyšší. Jestliže máte těžké dlouhotrvající astma, CHOPN nebo jste-li těžký kuřák/těžká kuřačka, poraďte se se svým lékařem o tom, zda je léčba blokátorem TNF pro Vás vhodná.
- U některých pacientů léčených golimumabem se rozvinuly určité typy kožních nádorových onemocnění. Pokud se během léčby nebo po jejím skončení objeví změny vzhledu kůže nebo vyrůstky na kůži, sdělte to svému lékaři.

Srdeční selhání

Neprodleně informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví nové příznaky srdečního selhání nebo pokud se stávající příznaky zhorší. Příznaky srdečního selhání zahrnují dušnost nebo otoky nohou.

- Při podávání blokátorů TNF, včetně golimumabu, byly hlášeny případy nově vzniklého či zhoršujícího se městnavého srdečního selhání. Někteří z těchto pacientů zemřeli.
- Pokud trpíte mírným srdečním selháním a léčíte se přípravkem Gotenfia, lékař Vás musí pečlivě sledovat.

Onemocnění nervového systému

Neprodleně informujte svého lékaře, pokud u Vás bylo v minulosti diagnostikováno nebo pokud se u Vás rozvinou příznaky demyelinizačního onemocnění, jako je roztroušená skleróza. Příznaky mohou zahrnovat změny vidění, slabost horních nebo dolních končetin nebo necitlivost či mravenčení jakékoli části těla. Lékař rozhodne, zda Vám má být přípravek Gotenfia podáván.

Operace nebo stomatologické výkony

- Jestliže se chystáte podstoupit jakoukoli operaci nebo stomatologický výkon, informujte svého lékaře.
- Informujte svého chirurga nebo zubaře, který bude výkon provádět, že se léčíte přípravkem Gotenfia, a ukažte mu svou kartu pacienta.

Autoimunitní onemocnění

Pokud se u Vás objeví příznaky onemocnění zvaného lupus, informujte svého lékaře. Příznaky zahrnují přetrvávající vyrážku, horečku, bolest kloubů a únavu.

- U pacientů léčených blokátory TNF byly hlášeny vzácné případy vzniku onemocnění lupus.

Onemocnění krve

U některých pacientů může tělo přestat tvořit krevní buňky, které pomáhají tělu bojovat s infekcí a které Vám pomáhají zastavit krvácení. Jestliže se u Vás objeví horečka, která neustupuje, modřiny nebo velmi snadno krvácíte nebo vypadáte velmi bledě, kontaktujte neprodleně svého lékaře. Lékař může rozhodnout o ukončení léčby.

Pokud si nejste jistý(jistá), zda se Vás týká cokoliv z výše uvedeného, poraďte se před použitím přípravku Gotenfia se svým lékařem nebo lékárníkem.

Očkování

Pokud jste byl(a) očkovan(a) nebo pokud máte být očkovan(a), informujte svého lékaře.

- Při používání přípravku Gotenfia nesmíte být očkovan(a) určitými (živými) vakcínami.
- Určitá očkování mohou vyvolat infekce. Pokud jste byla léčena přípravkem Gotenfia během těhotenství, může mít Vaše dítě vyšší riziko vzniku takovéto infekce až po dobu přibližně 6 měsíců od poslední dávky, kterou jste dostala během těhotenství. Je důležité, abyste informovala lékaře a další zdravotnický personál svého dítěte o Vaší léčbě přípravkem Gotenfia, aby mohli rozhodnout o tom, kdy má Vaše dítě dostat jakoukoli vakcínu.

Ohledně očkování Vašeho dítěte se poraďte s dětským lékařem. Pokud je to možné, mělo by Vaše dítě předtím, než začne používat přípravek Gotenfia, dostat všechna plánovaná očkování.

Terapeutická infekční agens (terapeutické použití infekčních látek)

Promluvte si se svým lékařem, pokud jste v nedávné době podstoupil(a) nebo máte naplánovanou léčbu s použitím terapeutických infekčních agens (jako je podání BCG používané k léčbě rakoviny).

Alergické reakce

Sdělte okamžitě svému lékaři, pokud se u Vás objeví příznaky alergické reakce po léčbě přípravkem Gotenfia. Mezi příznaky alergické reakce může patřit otok obličeje, rtů, úst či hrdla, což může působit potíže při polykání nebo dýchání, vyrážka na kůži, kopřivka, otok rukou, nohou nebo kotníků.

- Některé z těchto reakcí mohou být závažné nebo ve vzácných případech život ohrožující.
- Některé z těchto reakcí se objevily po prvním podání přípravku Gotenfia.

Děti

Přípravek Gotenfia se nedoporučuje u dětí mladších 2 let s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, protože u této věkové skupiny nebyl studován.

Další léčivé přípravky a přípravek Gotenfia

- Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o jakýchkoli jiných lécích určených k léčbě revmatoidní artritidy, polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy, psoriatické artritidy, ankylozující spondylitidy, axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu nebo ulcerózní kolitidy.
- Přípravek Gotenfia nemáte používat s léky obsahujícími léčivé látky anakinra nebo abatacept. Tyto léky se používají k léčbě revmatických onemocnění.
- Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte jakékoli jiné léky, které působí na Váš imunitní systém.
- Při používání přípravku Gotenfia nemáte být očkován(a) určitými (živými) vakcínami.

Pokud si nejste jistý(jistá), zda se Vás týká cokoliv z výše uvedeného, poraďte se před použitím přípravku Gotenfia se svým lékařem nebo lékárníkem.

Těhotenství a kojení

Poraďte se se svým lékařem před používáním přípravku Gotenfia, jestliže:

- Jste těhotná nebo plánujete otěhotnět během používání přípravku Gotenfia. Údaje o účincích tohoto léku u těhotných žen jsou omezené. Pokud se právě léčíte přípravkem Gotenfia, musíte zabránit otěhotnění používáním účinné antikoncepce v průběhu léčby a po dobu alespoň 6 měsíců po poslední injekci přípravku Gotenfia. Přípravek Gotenfia se má používat během těhotenství pouze v případě, že je to pro Vás jednoznačně nezbytné.
- Před zahájením kojení musí od Vaší poslední léčby přípravkem Gotenfia uplynout minimálně 6 měsíců. Pokud Vám bude přípravek Gotenfia podáván, musíte kojení ukončit.
- Pokud jste byla léčena přípravkem Gotenfia během těhotenství, může mít Vaše dítě vyšší riziko vzniku infekce. Je důležité, abyste informovala lékaře a další zdravotnický personál svého dítěte o své léčbě přípravkem Gotenfia předtím, než Vaše dítě dostane jakoukoli vakcínu (pro více informací viz odstavec Očkování).

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Gotenfia může mírně ovlivňovat Vaši schopnost řídit a obsluhovat nástroje nebo stroje. Po podání přípravku Gotenfia se nicméně může objevit závrať. Pokud k tomu dojde, neříďte ani neobsluhujte žádné nástroje nebo stroje.

Přípravek Gotenfia obsahuje latex a polysorbát 80

Citlivost na latex

Část předplněné injekční stříkačky, kryt jehly, obsahuje latex. Protože latex může způsobit těžké alergické reakce, poraďte se před používáním přípravku Gotenfia s lékařem, pokud jste Vy nebo Vaše ošetřující osoba alergičtí na latex.

Přípravek Gotenfia obsahuje polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,1 mg polysorbátu 80 v jedné 50mg (0,5 ml) dávce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo Vaše dítě máte jakékoli známé alergie.

3. Jak se přípravek Gotenfia používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(jistá), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jaké množství přípravku Gotenfia se podává

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida a axiální spondylartritida, včetně ankylozující spondylitidy, a axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu:

- Doporučená dávka je 50 mg (obsah 1 předplněné injekční stříkačky), podávaná jednou za měsíc, ve stejný den každého měsíce.
- Před aplikací své čtvrté dávky si promluvte se svým lékařem. Lékař určí, zda máte v léčbě přípravkem Gotenfia pokračovat.
 - Je-li Vaše tělesná hmotnost vyšší než 100 kg, dávka může být zvýšena na 100 mg (obsah 2 předplněných injekčních stříkaček) podávaných jednou za měsíc, ve stejný den každého měsíce.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida:

- U pacientů s tělesnou hmotností nejméně 40 kg je doporučená dávka 50 mg podávaná jednou měsíčně ve stejný den každého měsíce. Správnou dávku, kterou máte použít, Vám sdělí lékař.
- Předtím, než dostanete čtvrtou dávku, se obraťte na svého lékaře. Lékař rozhodne, zda se má v léčbě přípravkem Gotenfia pokračovat.

Ulcerózní kolitida

- Níže uvedená tabulka ukazuje, jak budete tento lék obvykle používat.

Počáteční léčba	Zahajovací dávka 200 mg (obsah 4 předplněných injekčních stříkaček), poté 100 mg (obsah 2 předplněných injekčních stříkaček) o 2 týdny později.
Udržovací léčba	• Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 80 kg, 50 mg (obsah 1 předplněné injekční stříkačky) 4 týdny po Vaší poslední léčbě, poté každé 4 týdny. Na základě toho, jak dobře u Vás přípravek Gotenfia účinkuje, se lékař může rozhodnout předepsat Vám 100 mg (obsah 2 předplněných stříkaček). • Pacienti s tělesnou hmotností 80 kg nebo vyšší, 100 mg (obsah 2 předplněných injekčních stříkaček) 4 týdny po Vaší poslední léčbě, poté každé 4 týdny.

Jak se přípravek Gotenfia podává

- Přípravek Gotenfia se podává injekcí pod kůži (subkutánně).
- Na začátku Vám může přípravek Gotenfia podat lékař nebo zdravotní sestra. Můžete se však spolu se svým lékařem rozhodnout, že si budete přípravek Gotenfia podávat sám(sama). V tomto případě podstoupíte školení, jak si sám(sama) přípravek Gotenfia podat.

Pokud máte jakékoli dotazy ohledně samostatného podávání injekce, poraďte se se svým lékařem. Na konci této informace najdete podrobné „Pokyny k použití“.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Gotenfia, než jste měl(a)

Jestliže jste použil(a) nebo Vám bylo podáno více přípravku Gotenfia, než jste měl(a) (buď jednorázovou aplikací příliš velké dávky, nebo příliš častou aplikací), neprodleně informujte svého lékaře nebo lékárníka. Vždy si s sebou vezměte vnější obal (krabičku), i když je prázdný, a tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Gotenfia

Pokud si zapomenete přípravek Gotenfia v plánovaný den podat, aplikujte si zapomenutou dávku hned, jak si na ni vzpomenete.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Kdy podat následující dávku:

- Pokud jste se opozdil(a) o méně než 2 týdny, aplikujte si opomenutou dávku hned, jakmile si vzpomenete, a dávku si dál podávejte dle svého původního rozvrhu.

- Pokud jste se opozdil(a) o více než 2 týdny, aplikujte si opomenutou dávku hned, jakmile si vzpomenete, a poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem, kdy si máte podat další dávku.

Pokud si nejste jistý(jistá), co dělat, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Gotenfia

Pokud uvažujete o tom, že přestanete přípravek Gotenfia používat, poraďte se nejdříve se svým lékařem nebo lékárníkem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U některých pacientů se mohou objevit závažné nežádoucí účinky, které mohou vyžadovat léčbu. Riziko některých nežádoucích účinků je větší při podávání dávky 100 mg než u dávky 50 mg. Nežádoucí účinky se mohou objevit až několik měsíců po poslední injekci.

Neprodleně informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte jakýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků přípravku Gotenfia, mezi něž patří:

- **alergické reakce, které mohou být závažné nebo výjimečně život ohrožující (vzácné).** Mezi příznaky alergické reakce patří otoky obličeje, rtů, úst nebo hrdla, které mohou způsobovat obtíže při polykání nebo dýchání, kožní vyrážka, kopřivka, otok rukou, nohou nebo kotníků. Některé z těchto reakcí se vyskytly po prvním podání golimumabu.
- **závažné infekce (včetně TBC, bakteriálních infekcí včetně závažných infekcí krve a zápalu plic, závažných mykotických infekcí a jiných oportunních infekcí) (časté).** Mezi příznaky infekce patří horečka, únava, (přetrvávající) kašel, dušnost, chřipkové příznaky, úbytek tělesné hmotnosti, noční pocení, průjem, rány, problémy se zuby a pocit pálení při močení.
- **opětovné vzplanutí infekční hepatitidy typu B (infekční zánět jater typu B), pokud jste přenašeč nebo pokud jste hepatitidu typu B prodělal(a) dříve (vzácné).** Mezi příznaky patří žloutnutí kůže a očí, tmavohnědé zbarvení moči, pravostranná bolest břicha, horečka, pocit na zvracení, zvracení a pocit silné únavy.
- **onemocnění nervové soustavy, jako je roztroušená skleróza (vzácné).** Mezi příznaky onemocnění nervové soustavy patří poruchy zraku, slabost horních nebo dolních končetin, ztráta citlivosti nebo pocit brnění v kterékoliv části těla.
- **zhoubné nádorové onemocnění mizních uzlin (lymfom) (vzácné).** Mezi příznaky lymfomu patří zvětšení mizních uzlin, úbytek tělesné hmotnosti nebo horečka.
- **srdeční selhání (vzácné).** Mezi příznaky srdečního selhání patří dušnost nebo otoky nohou.
- **příznaky poruch imunitní soustavy nazývané:**
 - **lupus (vzácné).** Mezi příznaky patří bolest kloubů nebo vyrážka na tvářích nebo rukou, která je citlivá na slunce.
 - **sarkoidóza (vzácné).** Mezi příznaky patří přetrvávající kašel, dušnost, bolest na hrudi, horečka, otok lymfatických uzlin, úbytek tělesné hmotnosti, kožní vyrážky a rozmazané vidění.
- **otok drobných cév (vaskulitida) (vzácné).** Mezi příznaky patří horečka, bolest hlavy, úbytek tělesné hmotnosti, noční pocení, vyrážka a nervové problémy jako je necitlivost a brnění.
- **nádor kůže (méně časté).** Mezi příznaky nádorového onemocnění kůže patří změny vzhledu kůže nebo výrůstky na kůži.
- **onemocnění krve (časté).** Mezi příznaky onemocnění krve patří neustupující horečka, snadná tvorba modřin nebo sklon ke krvácení nebo výrazná bledost.
- **nádorové onemocnění krve (leukemie) (vzácné).** Mezi příznaky leukemie patří horečka, pocit únavy, časté infekce, snadná tvorba modřin a noční pocení.

Neprodleně informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoliv z výše uvedených příznaků.

U přípravku Gotenia byly dále pozorovány následující nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihovat více než 1 z 10 pacientů):

- Infekce horních cest dýchacích, bolest v krku nebo chrapot, výtok z nosu

Časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 pacientů):

- Abnormální jaterní testy (zvýšené hladiny jaterních enzymů) zjištěné při vyšetřování krve prováděném lékařem
- Závrať
- Bolest hlavy
- Pocit necitlivosti nebo mravenčení
- Povrchové plísňové infekce
- Absces (ohraničené ložisko hnisu ve vytvořené dutině)
- Bakteriální infekce (jako je flegmóna)
- Nízký počet červených krvinek
- Nízký počet bílých krvinek
- Pozitivní krevní test na lupus (autoimunitní onemocnění)
- Alergické reakce
- Zažívací potíže
- Bolest břicha
- Pocit na zvracení
- Chřipka
- Zánět průdušek
- Infekce nosních dutin
- Opary
- Vysoký krevní tlak
- Horečka
- Astma, dušnost, sípot
- Poruchy žaludku a střev, které zahrnují zánět sliznice žaludku a tlustého střeva, což může vyvolávat horečku
- Bolest a vředy v ústech
- Reakce v místě vpichu injekce (včetně zarudnutí, zatvrdnutí, bolesti, modřiny, svědění, mravenčení a podráždění)
- Vypadávání vlasů
- Vyrážka a svědění kůže
- Potíže se spánkem
- Deprese
- Pocit slabosti
- Zlomeniny kostí
- Nepříjemný pocit v oblasti hrudníku

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů):

- Infekce ledvin
- Zhoubná nádorová onemocnění zahrnující zhoubné nádory kůže a nezhooubné výrůstky nebo bulky, včetně pigmentových skvrn
- Puchýře na kůži
- Závažné infekce v celém těle (sepse), někdy včetně nízkého krevního tlaku (septický šok)
- Lupénka (včetně lupénky na dlaních rukou a/nebo ploskách nohou a/nebo ve formě kožních puchýřů)
- Nízký počet krevních destiček
- Kombinace nízkého počtu krevních destiček, červených krvinek a bílých krvinek
- Poruchy štítné žlázy
- Zvýšená hladina cukru v krvi
- Zvýšená hladina cholesterolu v krvi
- Poruchy rovnováhy

- Poruchy zraku
- Zánět v oku (konjunktivitida)
- Alergie oka
- Pocit nepravidelného tlukotu srdce
- Zúžení cév v srdci
- Krevní sraženiny
- Zrudnutí
- Zácpa
- Chronické zánětlivé onemocnění plic
- Pálení žáhy
- Žlučnickové kameny
- Poruchy funkce jater
- Onemocnění prsů
- Menstruační poruchy

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 1 000 pacientů):

- Neschopnost kostní dřeně vytvářet krvinky
- Závažné snížení počtu bílých krvinek
- Infekce kloubů nebo tkání okolo kloubů
- Porucha hojení
- Zánět cév ve vnitřních orgánech
- Leukemie
- Melanom (typ kožního nádorového onemocnění)
- Karcinom z Merkelových buněk (typ kožního nádorového onemocnění)
- Lichenoidní reakce (svědivá červenofialová kožní vyrážka a/nebo vláknité bílošedé linie na sliznicích)
- Šupinatá, olupující se kůže
- Poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a mízní uzliny (nejčastěji se projevující jako sarkoidóza)
- Bolest nebo změna barvy prstů rukou nebo nohou
- Poruchy chuti
- Poruchy močového měchýře
- Poruchy ledvin
- Zánět cév v kůži vedoucí k vyrážce

Nežádoucí účinky, u nichž není známa četnost (z dostupných údajů nelze určit):

- Vzácné nádorové onemocnění krve postihující většinou mladé osoby (hepatosplenický T-buněčný lymfom)
- Kaposiho sarkom, vzácné nádorové onemocnění související s infekcí vyvolanou lidským herpesvirem typu 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji vyskytuje ve formě fialových skvrn na kůži.
- Zhoršení stavu zvaného dermatomyozitida (projevuje se jako kožní vyrážka doprovázející svalovou slabost)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Gotenfia uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek lze též jednorázově uchovávat mimo chladničku při teplotě do 25 °C po dobu až 15 dní, pokud tato doba nepřekročí původní datum použitelnosti uvedené na krabičce. Napište nové datum použitelnosti na krabičku včetně dne/měsíce/roku (ne více než 15 dní od doby, kdy byl přípravek vyndán z chladničky). Nevracejte přípravek do chladničky, jakmile dosáhl pokojové teploty. Přípravek zlikvidujte, pokud není použit do této nové doby použitelnosti, nebo do doby použitelnosti vytištěné na krabičce, kterákoli nastane dříve.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že roztok není čirý až světle žluté barvy, je zakalený nebo obsahuje cizorodé částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Gotenfia obsahuje

- Léčivou látkou je golimumab. Jedna 0,5ml předplněná injekční stříkačka obsahuje 50 mg golimumabu.
- Pomocnými látkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, trehalóza, polysorbát 80 a voda pro injekci. Pro více informací ohledně polysorbátu 80 viz bod 2.

Jak přípravek Gotenfia vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Gotenfia se dodává jako injekční roztok v předplněné injekční stříkačce k jednorázovému použití. Přípravek Gotenfia je dostupný v baleních obsahujících 1 předplněnou injekční stříkačku a 3 předplněné injekční stříkačky. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Roztok je čirý až lehce opalizující (lesknoucí se jako perla), bezbarvý až lehce nažloutlý. Nepoužívejte přípravek Gotenfia, pokud je roztok odlišně zabarvený, zakalený nebo pokud jsou v něm vidět cizí částice.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

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

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. z o.o.
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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

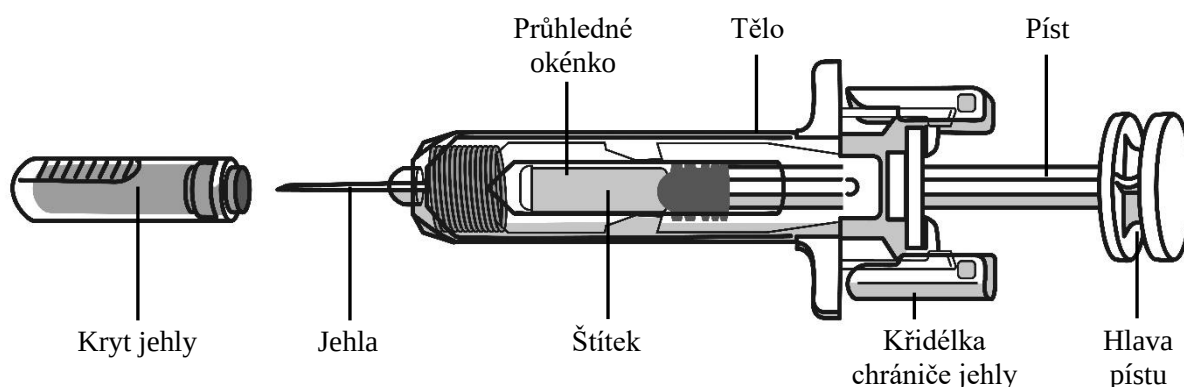
POKYNY K POUŽITÍ

Pokud byste si chtěl(a) přípravek Gotenfia aplikovat sám(sama), musí Vás zdravotnický pracovník proškolit v přípravě injekce a jejímu samostatnému podání. Nejste-li proškolen(a), obraťte se prosím na svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka a domluvte se s nimi na proškolení.

Pokyny obsahují tyto informace:

1. Příprava předplněné injekční stříkačky k použití
2. Volba místa vpichu injekce a jeho příprava
3. Aplikace léčivého přípravku
4. Po aplikaci injekce

Schematický náčrtek níže (viz obrázek 1) ukazuje, jak vypadá předplněná injekční stříkačka.



Obrázek 1

1. Příprava předplněné injekční stříkačky k použití

Předplněnou injekční stříkačku držte za tělo injekční stříkačky

- Nedržte za hlavu pístu, píst, křídélka chrániče jehly nebo za kryt jehly.
- Nikdy píst nevytahujte.
- Předplněnou injekční stříkačkou nikdy netřepte.
- Neodstraňujte z předplněné injekční stříkačky kryt jehly, dokud k tomu nedostanete pokyn.

Zkontrolujte počet předplněných injekčních stříkaček

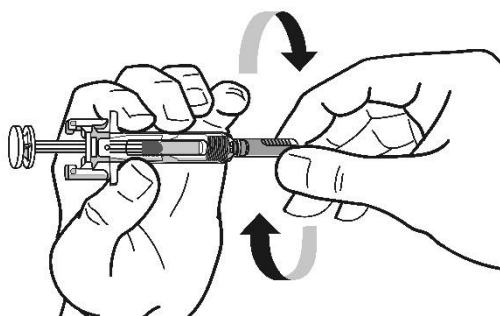
Zkontrolujte předplněné injekční stříkačky, abyste se ujistil(a), že

- počet předplněných injekčních stříkaček a síla jsou správné
 - Pokud je Vaše dávka 50 mg, obdržíte jednu 50mg předplněnou injekční stříkačku
 - Pokud je Vaše dávka 100 mg, obdržíte dvě 50mg předplněné injekční stříkačky a budete si muset aplikovat dvě injekce. Zvolte dvě různá místa pro tyto injekce (např. jedna injekce do pravého stehna a druhá injekce do levého stehna) a aplikujte je hned po sobě.
 - Pokud je Vaše dávka 200 mg, obdržíte čtyři 50mg předplněné injekční stříkačky a budete si muset aplikovat čtyři injekce. Zvolte různá místa pro tyto injekce a aplikujte je hned po sobě.

Zkontrolujte dobu použitelnosti (viz obrázek 2)

- Zkontrolujte dobu použitelnosti vytištěnou nebo napsanou na krabici.
- Zkontrolujte dobu použitelnosti (je uvedena za zkratkou „EXP“) na štítku pohledem skrz průhledné okénko, které se nachází na těle předplněné injekční stříkačky.
- Pokud dobu použitelnosti skrz průhledné okénko nevidíte, uchopte předplněnou injekční stříkačku za tělo a otáčejte krytem jehly, dokud se doba použitelnosti neobjeví v průhledném okénku.

Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti. Tištěná doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce. Požádejte prosím svého lékaře nebo lékárníka o pomoc.



Obrázek 2

Počkejte 30 minut, aby se předplněná injekční stříkačka ohřála na pokojovou teplotu

- Abyste zajistil(a) správnou aplikaci injekce, nechte předplněnou injekční stříkačku ležet při pokojové teplotě mimo krabičku po dobu 30 minut, mimo dosah dětí.

Předplněnou injekční stříkačku nijak neohřívejte (například ji neohřívejte v mikrovlnné troubě nebo v horké vodě).

Dokud předplněná injekční stříkačka nedosáhne pokojové teploty, neodstraňujte z ní kryt jehly.

Připravte si zbytek pomůcek

Během čekání si můžete připravit zbytek pomůcek, včetně tamponu napuštěného alkoholem, vatového tamponu nebo gázy a nádoby na ostré předměty.

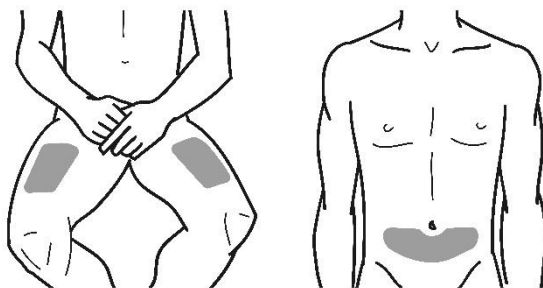
Zkontrolujte roztok v předplněné injekční stříkačce

- Předplněnou injekční stříkačku držte za její tělo, jehlou v krytu směrem dolů.
- Podívejte se průhledným okénkem předplněné injekční stříkačky na tekutinu a ujistěte se, zda je tekutina čirá až lehce opalizující (lesknoucí se jako perla) a bezbarvá až mírně nažloutlá.
- Pokud tekutinu skrz průhledné okénko nevidíte, uchopte předplněnou injekční stříkačku za její tělo a otáčejte krytem jehly, dokud se tekutina v průhledném okénku neobjeví (viz obrázek 2).

Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud je tekutina odlišně zabarvená, zakalená nebo pokud obsahuje větší částice. Pokud k tomu dojde, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

2. Volba místa vpichu injekce a jeho příprava (viz obrázek 3)

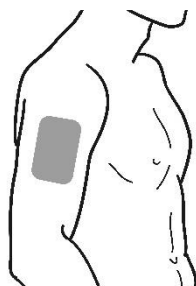
- Přípravek si budete obvykle aplikovat do přední strany střední části stehen.
- Můžete jej také podávat do oblasti podbřišku pod pupkem, mimo oblast přibližně 5 cm přímo pod pupkem.
- Injekci nepodávejte tam, kde je kůže citlivá, kde máte modřinu, kde je kůže zarudlá, šupinatá, tvrdá nebo s jizvami či striemi.
- Pokud je nutné podat několik injekcí v rámci jedné aplikace, injekce musí být podány do různých míst na těle.



Obrázek 3

Volba místa vpichu injekce pro ošetřující osobu (viz obrázek 4)

- Pokud injekci podává ošetřující osoba, může ji také podat do zevní plochy horní části paží.
- I v tomto případě lze injekci podávat do kteréhokoli ze zmíněných míst, bez ohledu na typ či velikost Vašeho těla.



Obrázek 4

Příprava místa vpichu injekce

- Pečlivě si umyjte ruce mýdlem a teplou vodou.
 - Otřete místo vpichu injekce tamponem napuštěným alkoholem.
 - Před injekcí nechte kůži oschnout. Čistou oblast nesušte ovíváním, ani na ni nefoukejte.
- Před podáním injekce se této oblasti znovu nedotýkejte.

3. Aplikace léčivého přípravku

Kryt jehly se nemá odstraňovat, dokud nebudete připraven(a) k aplikaci injekce. Lék je třeba aplikovat do 5 minut po odstranění krytu jehly.

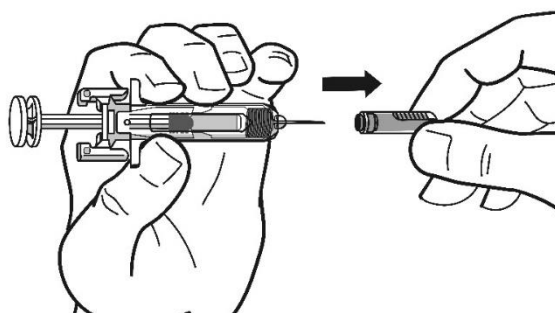
Při odstraňování krytu jehly se nedotýkejte pístu.

Odstraňte kryt jehly (viz obrázek 5)

- Jakmile jste připraven(a) k injekci, uchopte jednou rukou tělo předplněné injekční stříkačky.
- Přímým tahem sundejte kryt jehly a po podání injekce jej vyhoďte. Nedotýkejte se přitom pístu.
- Můžete se všimnout vzduchové bubliny v předplněné injekční stříkačce nebo kapky tekutiny na konci jehly. Obojí je normální a není třeba je odstraňovat.
- Dávku aplikujte ihned po odstranění krytu jehly.

Nedotýkejte se jehly a zabraňte, aby se dotkla jakéhokoli povrchu.

Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte, pokud by upadla bez nasazeného krytu jehly. Pokud k tomu dojde, obraťte se prosím na svého lékaře nebo lékárníka.



Obrázek 5

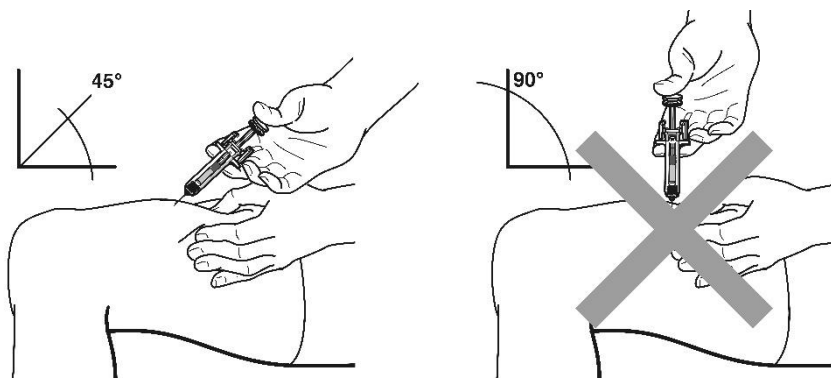
Poloha předplněné injekční stříkačky při injekci

- Držte předplněnou injekční stříkačku za tělo v jedné ruce, mezi prostředníkem a ukazovákem, palec přiložte na hlavu pístu a druhou rukou jemně vytvořte kožní řasu v místě, které jste předtím očistil(a). Držte pevně.

Nikdy píst nevytahujte.

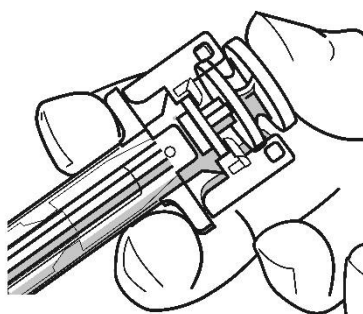
Aplikujte léčivý přípravek

- Jehlu ke kůži přiložte v úhlu asi 45 stupňů. Jedním rychlým pohybem jehlu zapíchněte do kůže tak hluboko, jak to půjde (viz obrázek 6).



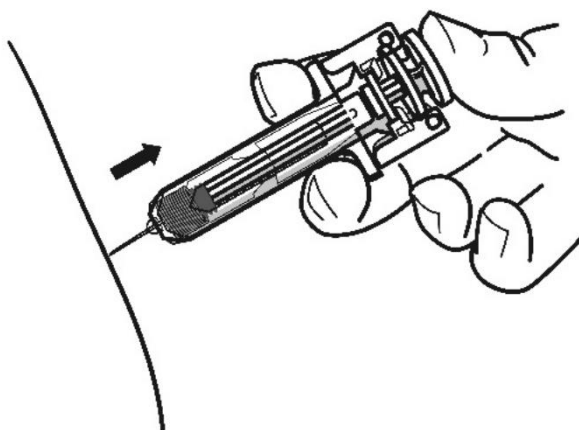
Obrázek 6

- Aplikujte všechnen lék tak, že budete tlačít na píst, dokud se hlava pístu nedostane zcela mezi křídélka chrániče jehly (viz obrázek 7).



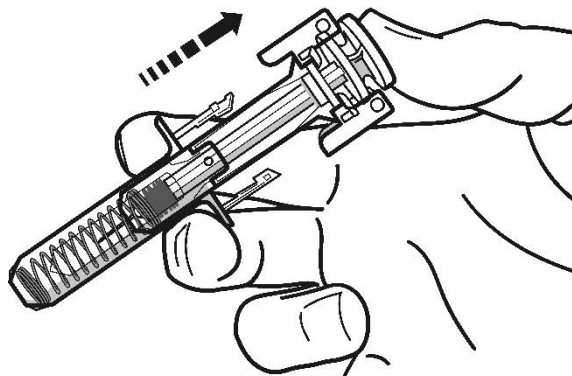
Obrázek 7

- Až bude píst zatlačený tak daleko, jak jen to půjde, nepřestávejte tlačít na hlavu pístu, vytáhněte jehlu a pusťte kůži (viz obrázek 8).



Obrázek 8

- Pomalu sundejte palec z pístu, aby se mohla prázdná předplněná injekční stříkačka posunout tak, že bude celá jehla skrytá v chrániči jehly, jak ukazuje obrázek 9:



Obrázek 9

4. Po aplikaci injekce

Použijte vatový tampon nebo gázu

- V místě vpichu injekce může být malé množství krve nebo tekutiny. To je normální.
 - Můžete k místu vpichu injekce na 10 sekund přitisknout vatový tampon nebo gázu.
 - Místo vpichu injekce můžete překrýt malou náplastí, pokud je třeba.
- Kůži netřete.

Předplněnou injekční stříkačku vyhod'te (viz obrázek 10)

- Předplněnou injekční stříkačku rovnou vyhod'te do nádoby na ostré předměty. Zajistěte likvidaci nádoby podle pokynů lékaře nebo zdravotní sestry.

Nepokoušejte se vracet kryt na jehlu.

Předplněnou injekční stříkačku nikdy nepoužívejte opakovaně, kvůli vlastní bezpečnosti a zdraví i kvůli bezpečnosti jiných lidí.

Pokud máte pocit, že s injekcí nebylo něco v pořádku, nebo pokud si něčím nejste jistý(jistá), sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.



Obrázek 10

Příbalová informace: informace pro uživatele

Gotenfia 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce golimumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Lékař Vám také dá kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které potřebujete znát před léčbou přípravkem Gotenfia i v jejím průběhu.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Gotenfia a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Gotenfia používat
3. Jak se přípravek Gotenfia používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Gotenfia uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Gotenfia a k čemu se používá

Přípravek Gotenfia obsahuje léčivou látku zvanou golimumab.

Přípravek Gotenfia patří do skupiny léčivých přípravků zvaných „blokátory TNF“. Používá se u dospělých k léčbě následujících zánětlivých onemocnění:

- Revmatoidní artritida
- Psoriatická artritida
- Axiální spondylartritida, včetně ankylozující spondylitidy (Bechtěrevova choroba), a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu
- Ulcerózní kolitida

Přípravek Gotenfia účinkuje tak, že blokuje působení bílkoviny zvané „tumor nekrotizující faktor alfa“ (TNF- α). Tato bílkovina se zapojuje do zánětlivých procesů v těle a její blokování snižuje zánět ve Vašem těle.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů. Pokud máte aktivní revmatoidní artritidu, budete nejprve léčen(a) jinými léčivými přípravky. Pokud odpověď na tyto přípravky nebude dostatečná, může Vám být podán přípravek Gotenfia, který Vám bude podáván v kombinaci s jiným lékem zvaným methotrexát ke:

- Zmírnění známek a příznaků Vašeho onemocnění.
- Zpomalení poškození Vašich kostí a kloubů.
- Zlepšení Vašich fyzických funkcí.

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů, obvykle doprovázené lupénkou, zánětlivým kožním onemocněním. Pokud máte aktivní psoriatickou artritidu, budete nejprve léčen(a) jinými léčivými přípravky. Pokud odpověď na tyto přípravky nebude dostatečná, může Vám být podán přípravek Gotenfia ke:

- Zmírnění známek a příznaků Vašeho onemocnění.
- Zpomalení poškození Vašich kostí a kloubů.
- Zlepšení Vašich fyzických funkcí.

Ankylozující spondylitida (Bechtěrevova choroba) a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu

Ankylozující spondylitida a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu jsou zánětlivá onemocnění páteře. Pokud máte ankylozující spondylitidu nebo axiální spondylartritidu bez radiologického průkazu, budou Vám nejprve podávány jiné léčivé přípravky. Pokud odpověď na tyto přípravky nebude dostatečná, může Vám být podán přípravek Gotenfia ke:

- Zmírnění známek a příznaků Vašeho onemocnění.
- Zlepšení Vašich fyzických funkcí.

Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění střev. Pokud máte ulcerózní kolitidu, budou Vám nejprve podávány jiné léčivé přípravky. Pokud odpověď na tyto přípravky nebude dostatečná, bude Vám k léčbě Vašeho onemocnění podán přípravek Gotenfia.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Gotenfia používat

Nepoužívejte přípravek Gotenfia

- Jestliže jste alergický(á) na golimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže máte tuberkulózu (TBC) nebo jakoukoli jinou závažnou infekci.
- Jestliže máte středně těžké nebo těžké srdeční selhání.

Pokud si nejste jistý(jistá), zda cokoliv z výše uvedeného pro Vás platí, poraďte se před podáním přípravku Gotenfia se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Gotenfia se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Infekce

Neprodleně informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli příznaky infekce nebo pokud se u Vás v průběhu léčby přípravkem Gotenfia či po jejím skončení jakékoli příznaky infekce objevily. Příznaky infekce zahrnují horečku, kašel, dušnost, chřipkové příznaky, průjem, rány, problémy se zuby nebo pocit pálení při močení.

- Při používání přípravku Gotenfia se můžete snadněji nakazit infekcemi.
- Infekce mohou postupovat rychleji a mohou být závažnější. Navíc se mohou znovu objevit některé dříve prodělané infekce.

Tuberkulóza (TBC)

Neprodleně informujte svého lékaře, pokud se u Vás v průběhu léčby nebo po jejím ukončení objeví příznaky TBC. Příznaky TBC zahrnují přetrvávající kašel, úbytek tělesné hmotnosti, únavu, horečku nebo noční pocení.

- U pacientů léčených přípravkem Gotenfia byly hlášeny případy TBC, ve vzácných případech dokonce u pacientů léčených léky proti TBC. Lékař Vás vyšetří, aby zjistil, zda nemáte TBC. Lékař zaznamená tato vyšetření do Vaší karty pacienta.

- Je velmi důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, že jste někdy již měl(a) TBC nebo že jste byl(a) v blízkém kontaktu s někým, kdo prodělal nebo má TBC.
- Pokud se lékař domnívá, že je u Vás riziko TBC, můžete být před používáním přípravku Gotenfia léčen(a) přípravky proti TBC.

Virus hepatitidy B (HBV)

- Pokud jste nosičem viru HBV nebo máte či jste měl(a) infekci HBV, informujte o tom svého lékaře ještě předtím, než Vám bude přípravek Gotenfia podáván.
- Upozorněte svého lékaře, pokud si myslíte, že u Vás existuje riziko nákazy HBV.
- Lékař má provést testy na HBV.
- Léčba blokátory TNF, jako je přípravek Gotenfia, může u pacientů, kteří jsou nosiči tohoto viru, vést k reaktivaci HBV (opětovné vzplanutí zánětu jater typu B), což může v některých případech ohrožovat život.

Invazivní mykotické infekce

Neprodleně informujte svého lékaře, jestliže jste žil(a) nebo cestoval(a) v oblastech, kde jsou běžné infekce způsobené určitými druhy plísní, které mohou postihovat plíce nebo jiné části těla (tzv. histoplazmóza, kokcidioidomykóza nebo blastomykóza). Pokud nevíte, zda jsou tyto infekce běžné v oblasti, kde jste žil(a) nebo do které jste cestoval(a), zeptejte se svého lékaře.

Nádorové onemocnění a lymfom

Pokud Vám byl v minulosti zjištěn lymfom (druh zhoubného onemocnění krve) nebo jakékoli jiné zhoubné nádorové onemocnění, informujte o tom svého lékaře ještě předtím, než začnete používat přípravek Gotenfia.

- Pokud používáte přípravek Gotenfia nebo jiné blokátory TNF, riziko vzniku lymfomu nebo jiného zhoubného onemocnění může být u Vás zvýšeno.
- U pacientů s těžkou revmatoidní artritidou a jinými zánětlivými onemocněními, kteří těmito onemocněními trpí dlouhodobě, může být riziko vzniku lymfomu vyšší než riziko průměrné (obvyklé v lidské populaci).
- U dětí a dospívajících pacientů, kteří používají blokátory TNF, se vyskytly případy nádorových onemocnění, včetně neobvyklých typů, které někdy končily úmrtím.
- Ve vzácných případech byl u pacientů používajících jiné blokátory TNF pozorován specifický a závažný typ lymfomu nazývaný hepatosplenický T-buněčný lymfom. Většina těchto pacientů byli dospívající nebo mladí dospělí muži. Tento typ nádorového onemocnění obvykle vedl k úmrtí. Téměř všichni tito pacienti také užívali léčivé přípravky známé jako azathioprin nebo 6-merkaptopurin. Informujte svého lékaře, pokud užíváte azathioprin nebo 6-merkaptopurin s přípravkem Gotenfia.
- U pacientů s těžkým přetrvávajícím astmatem, chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) nebo u těžkých kuřáků/kuřaček může být riziko vzniku zhoubného nádorového onemocnění při léčbě přípravkem Gotenfia vyšší. Jestliže máte těžké dlouhotrvající astma, CHOPN nebo jste-li těžký kuřák/těžká kuřačka, poraďte se se svým lékařem o tom, zda je léčba blokátorem TNF pro Vás vhodná.
- U některých pacientů léčených golimumabem se rozvinuly určité typy kožních nádorových onemocnění. Pokud se během léčby nebo po jejím skončení objeví změny vzhledu kůže nebo vyrůstky na kůži, sdělte to svému lékaři.

Srdeční selhání

Neprodleně informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví nové příznaky srdečního selhání nebo pokud se stávající příznaky zhorší. Příznaky srdečního selhání zahrnují dušnost nebo otoky nohou.

- Při podávání blokátorů TNF, včetně golimumabu, byly hlášeny případy nově vzniklého či zhoršujícího se městnavého srdečního selhání. Někteří z těchto pacientů zemřeli.
- Pokud trpíte mírným srdečním selháním a léčíte se přípravkem Gotenfia, lékař Vás musí pečlivě sledovat.

Onemocnění nervového systému

Neprodleně informujte svého lékaře, pokud u Vás bylo v minulosti diagnostikováno nebo pokud se u Vás rozvinou příznaky demyelinizačního onemocnění, jako je roztroušená skleróza. Příznaky mohou zahrnovat změny vidění, slabost horních nebo dolních končetin nebo necitlivost či mravenčení jakékoli části těla. Lékař rozhodne, zda Vám má být přípravek Gotenfia podáván.

Operace nebo stomatologické výkony

- Jestliže se chystáte podstoupit jakoukoli operaci nebo stomatologický výkon, informujte svého lékaře.
- Informujte svého chirurga nebo zubaře, který bude výkon provádět, že se léčíte přípravkem Gotenfia, a ukažte mu svou kartu pacienta.

Autoimunitní onemocnění

Pokud se u Vás objeví příznaky onemocnění zvaného lupus, informujte svého lékaře. Příznaky zahrnují přetrvávající vyrážku, horečku, bolest kloubů a únavu.

- U pacientů léčených blokátory TNF byly hlášeny vzácné případy vzniku onemocnění lupus.

Onemocnění krve

U některých pacientů může tělo přestat tvořit krevní buňky, které pomáhají Vašemu tělu bojovat s infekcí a které Vám pomáhají zastavit krvácení. Jestliže se u Vás objeví horečka, která neustupuje, modřiny nebo velmi snadno krvácíte nebo vypadáte velmi bledě, kontaktujte neprodleně svého lékaře. Lékař může rozhodnout o ukončení léčby.

Pokud si nejste jistý(jistá), zda se Vás týká cokoliv z výše uvedeného, poraďte se před použitím přípravku Gotenfia se svým lékařem nebo lékárníkem.

Očkování

Pokud jste byl(a) očkovan(a) nebo pokud máte být očkovan(a), informujte svého lékaře.

- Při používání přípravku Gotenfia nesmíte být očkovan(a) určitými (živými) vakcínami.
- Určitá očkování mohou vyvolat infekce. Pokud jste byla léčena přípravkem Gotenfia během těhotenství, může mít Vaše dítě vyšší riziko vzniku takovéto infekce až po dobu přibližně 6 měsíců od poslední dávky, kterou jste dostala během těhotenství. Je důležité, abyste informovala lékaře a další zdravotnický personál svého dítěte o Vaší léčbě přípravkem Gotenfia, aby mohli rozhodnout o tom, kdy má Vaše dítě dostat jakoukoli vakcínu.

Terapeutická infekční agens (terapeutické použití infekčních látek)

Promluvte si se svým lékařem, pokud jste v nedávné době podstoupil(a) nebo máte naplánovanou léčbu s použitím terapeutických infekčních agens (jako je podání BCG používané k léčbě rakoviny).

Alergické reakce

Sdělte okamžitě svému lékaři, pokud se u Vás objeví příznaky alergické reakce po léčbě přípravkem Gotenfia. Mezi příznaky alergické reakce může patřit otok obličeje, rtů, úst či hrdla, což může působit potíže při polykání nebo dýchání, vyrážka na kůži, kopřivka, otok rukou, nohou nebo kotníků.

- Některé z těchto reakcí mohou být závažné nebo ve vzácných případech život ohrožující.
- Některé z těchto reakcí se objevily po prvním podání přípravku Gotenfia.

Děti a dospívající

Přípravek Gotenfia 100 mg se nedoporučuje u dětí a dospívajících (mladších než 18 let).

Další léčivé přípravky a přípravek Gotenfia

- Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o jakýchkoli jiných lécích určených k léčbě revmatoidní artritidy, polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy, psoriatické artritidy, ankylozující spondylitidy, axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu nebo ulcerózní kolitidy.
- Přípravek Gotenfia nemáte používat s léky obsahujícími léčivé látky anakinra nebo abatacept. Tyto léky se používají k léčbě revmatických onemocnění.

- Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte jakékoli jiné léky, které působí na Váš imunitní systém.
- Při používání přípravku Gotenfia nemáte být očkován(a) určitými (živými) vakcínami.

Pokud si nejste jistý(jistá), zda se Vás týká cokoliv z výše uvedeného, poraďte se před použitím přípravku Gotenfia se svým lékařem nebo lékárníkem.

Těhotenství a kojení

Poradte se se svým lékařem před používáním přípravku Gotenfia, jestliže:

- Jste těhotná nebo plánujete otěhotnět během používání přípravku Gotenfia. Údaje o účincích tohoto léku u těhotných žen jsou omezené. Pokud se právě léčíte přípravkem Gotenfia, musíte zabránit otěhotnění používáním účinné antikoncepce v průběhu léčby a po dobu alespoň 6 měsíců po poslední injekci přípravku Gotenfia. Přípravek Gotenfia se má používat během těhotenství pouze v případě, že je to pro Vás jednoznačně nezbytné.
- Před zahájením kojení musí od Vaší poslední léčby přípravkem Gotenfia uplynout minimálně 6 měsíců. Pokud Vám bude přípravek Gotenfia podáván, musíte kojení ukončit.
- Pokud jste byla léčena přípravkem Gotenfia během těhotenství, může mít Vaše dítě vyšší riziko vzniku infekce. Je důležité, abyste informovala lékaře a další zdravotnický personál svého dítěte o své léčbě přípravkem Gotenfia předtím, než Vaše dítě dostane jakoukoli vakcínu (pro více informací viz odstavec Očkování).

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Gotenfia může mírně ovlivňovat Vaši schopnost řídit a obsluhovat nástroje nebo stroje. Po podání přípravku Gotenfia se nicméně může objevit závrať. Pokud k tomu dojde, neřídte ani neobsluhujte žádné nástroje nebo stroje.

Přípravek Gotenfia obsahuje latex a polysorbát 80

Citlivost na latex

Část předplněné injekční stříkačky, krytka jehly, obsahuje latex. Protože latex může způsobit těžké alergické reakce, poraďte se před používáním přípravku Gotenfia s lékařem, pokud jste Vy nebo Vaše ošetřující osoba alergičtí na latex.

Přípravek Gotenfia obsahuje polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,2 mg polysorbátu 80 v jedné 100mg (1 ml) dávce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli známé alergie.

3. Jak se přípravek Gotenfia používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(jistá), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jaké množství přípravku Gotenfia se podává

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida a axiální spondylartritida, včetně ankylozující spondylitidy, a axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu:

- Doporučená dávka je 50 mg (obsah 1 předplněné injekční stříkačky), podávaná jednou za měsíc, ve stejný den každého měsíce.
- Před aplikací své čtvrté dávky si promluvte se svým lékařem. Lékař určí, zda máte v léčbě přípravkem Gotenfia pokračovat.
 - Je-li Vaše tělesná hmotnost vyšší než 100 kg, dávka může být zvýšena na 100 mg (obsah 2 předplněných injekčních stříkaček) podávaných jednou za měsíc, ve stejný den každého měsíce.

Ulcerózní kolitida

- Níže uvedená tabulka ukazuje, jak budete tento lék obvykle používat.

Počáteční léčba	Zahajovací dávka 200 mg (obsah 2 předplněných injekčních stříkaček), poté 100 mg (obsah 1 předplněné injekční stříkačky) o 2 týdny později.
Udržovací léčba	- Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 80 kg, 50 mg (pro podání této dávky je třeba použít 50mg předplněnou injekční stříkačku) 4 týdny po Vaší poslední léčbě, poté každé 4 týdny. Na základě toho, jak dobře u Vás přípravek Gotenfia účinkuje, se lékař může rozhodnout předepsat Vám 100 mg (obsah 1 předplněné injekční stříkačky). - Pacienti s tělesnou hmotností 80 kg nebo vyšší, 100 mg (obsah 1 předplněné injekční stříkačky) 4 týdny po Vaší poslední léčbě, poté každé 4 týdny.

Jak se přípravek Gotenfia podává

- Přípravek Gotenfia se podává injekcí pod kůži (subkutánně).
- Na začátku Vám může přípravek Gotenfia podat lékař nebo zdravotní sestra. Můžete se však spolu se svým lékařem rozhodnout, že si budete přípravek Gotenfia podávat sám(sama). V tomto případě podstoupíte školení, jak si sám(sama) přípravek Gotenfia podat.

Pokud máte jakékoli dotazy ohledně samostatného podávání injekce, poraďte se se svým lékařem. Na konci této informace najdete podrobné „Pokyny k použití“.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Gotenfia, než jste měl(a)

Jestliže jste použil(a) nebo Vám bylo podáno více přípravku Gotenfia, než jste měl(a) (buď jednorázovou aplikací příliš velké dávky, nebo příliš častou aplikací), neprodleně informujte svého lékaře nebo lékárníka. Vždy si s sebou vezměte vnější obal (krabičku), i když je prázdný, a tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Gotenfia

Pokud si zapomenete přípravek Gotenfia v plánovaný den podat, aplikujte si zapomenutou dávku hned, jak si na ni vzpomenete.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Kdy podat následující dávku:

- Pokud jste se opozdil(a) o méně než 2 týdny, aplikujte si opomenutou dávku hned, jakmile si vzpomenete, a dávky si dál podávejte dle svého původního rozvrhu.
- Pokud jste se opozdil(a) o více než 2 týdny, aplikujte si opomenutou dávku hned, jakmile si vzpomenete, a poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem, kdy si máte podat další dávku.

Pokud si nejste jistý(jistá), co dělat, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Gotenfia

Pokud uvažujete o tom, že přestanete přípravek Gotenfia používat, poraďte se nejdříve se svým lékařem nebo lékárníkem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U některých pacientů se mohou objevit závažné nežádoucí účinky, které

mohou vyžadovat léčbu. Riziko některých nežádoucích účinků je větší při podávání dávky 100 mg než u dávky 50 mg. Nežádoucí účinky se mohou objevit až několik měsíců po poslední injekci.

Neprodleně informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte jakýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků přípravku Gotenfia, mezi něž patří:

- **alergické reakce, které mohou být závažné nebo výjimečně život ohrožující (vzácné).** Mezi příznaky alergické reakce patří otoky obličeje, rtů, úst nebo hrdla, které mohou způsobovat obtíže při polykání nebo dýchání, kožní vyrážka, kopřivka, otok rukou, nohou nebo kotníků. Některé z těchto reakcí se vyskytly po prvním podání golimumabu.
- **závažné infekce (včetně TBC, bakteriálních infekcí včetně závažných infekcí krve a zápalu plic, závažných mykotických infekcí a jiných oportunních infekcí) (časté).** Mezi příznaky infekce patří horečka, únava, (přetrvávající) kašel, dušnost, chřipkové příznaky, úbytek tělesné hmotnosti, noční pocení, průjem, rány, problémy se zuby a pocit pálení při močení.
- **opětovné vzplanutí infekční hepatitidy typu B (infekční zánět jater typu B), pokud jste přenašeč nebo pokud jste hepatitidu typu B prodělal(a) dříve (vzácné).** Mezi příznaky patří žloutnutí kůže a očí, tmavohnědé zbarvení moči, pravostranná bolest břicha, horečka, pocit na zvracení, zvracení a pocit silné únavy.
- **onemocnění nervové soustavy, jako je roztroušená skleróza (vzácné).** Mezi příznaky onemocnění nervové soustavy patří poruchy zraku, slabost horních nebo dolních končetin, ztráta citlivosti nebo pocit brnění v kterékoliv části těla.
- **zhoubné nádorové onemocnění mízních uzlin (lymfom) (vzácné).** Mezi příznaky lymfomu patří zvětšení mízních uzlin, úbytek tělesné hmotnosti nebo horečka.
- **srdeční selhání (vzácné).** Mezi příznaky srdečního selhání patří dušnost nebo otoky nohou.
- **příznaky poruch imunitní soustavy nazývané:**
 - **lupus (vzácné).** Mezi příznaky patří bolest kloubů nebo vyrážka na tvářích nebo rukou, která je citlivá na slunce.
 - **sarkoidóza (vzácné).** Mezi příznaky patří přetrvávající kašel, dušnost, bolest na hrudi, horečka, otok lymfatických uzlin, úbytek tělesné hmotnosti, kožní vyrážky a rozmazané vidění.
- **otok drobných cév (vaskulitida) (vzácné).** Mezi příznaky patří horečka, bolest hlavy, úbytek tělesné hmotnosti, noční pocení, vyrážka a nervové problémy jako je necitlivost a brnění.
- **nádor kůže (méně časté).** Mezi příznaky nádorového onemocnění kůže patří změny vzhledu kůže nebo výrůstky na kůži.
- **onemocnění krve (časté).** Mezi příznaky onemocnění krve patří neustupující horečka, snadná tvorba modřin nebo sklon ke krvácení nebo výrazná bledost.
- **nádorové onemocnění krve (leukemie) (vzácné).** Mezi příznaky leukemie patří horečka, pocit únavy, časté infekce, snadná tvorba modřin a noční pocení.

Neprodleně informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoliv z výše uvedených příznaků.

U přípravku Gotenfia byly dále pozorovány následující nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihovat více než 1 z 10 pacientů):

- Infekce horních cest dýchacích, bolest v krku nebo chrapot, výtok z nosu

Časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 pacientů):

- Abnormální jaterní testy (zvýšené hladiny jaterních enzymů) zjištěné při vyšetřování krve prováděném lékařem
- Závrať
- Bolest hlavy
- Pocit necitlivosti nebo mravenčení
- Povrchové plísňové infekce
- Absces (ohraňčené ložisko hnisu ve vytvořené dutině)
- Bakteriální infekce (jako je flegmóna)
- Nízký počet červených krvinek
- Nízký počet bílých krvinek
- Pozitivní krevní test na lupus (autoimunitní onemocnění)
- Alergické reakce

- Zažívací potíže
- Bolest břicha
- Pocit na zvracení
- Chřipka
- Zánět průdušek
- Infekce nosních dutin
- Opary
- Vysoký krevní tlak
- Horečka
- Astma, dušnost, sípot
- Poruchy žaludku a střev, které zahrnují zánět sliznice žaludku a tlustého střeva, což může vyvolávat horečku
- Bolest a vředy v ústech
- Reakce v místě vpichu injekce (včetně zarudnutí, zatvrdnutí, bolesti, modřiny, svědění, mravenčení a podráždění)
- Vypadávání vlasů
- Vyrážka a svědění kůže
- Potíže se spánkem
- Deprese
- Pocit slabosti
- Zlomeniny kostí
- Nepříjemný pocit v oblasti hrudníku

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů):

- Infekce ledvin
- Zhoubná nádorová onemocnění zahrnující zhoubné nádory kůže a nezhoubné výrůstky nebo bulky, včetně pigmentových skvrn
- Puchýře na kůži
- Závažné infekce v celém těle (sepse), někdy včetně nízkého krevního tlaku (septický šok)
- Lupénka (včetně lupénky na dlaních rukou a/nebo ploskách nohou a/nebo ve formě kožních puchýřů)
- Nízký počet krevních destiček
- Kombinace nízkého počtu krevních destiček, červených krvinek a bílých krvinek
- Poruchy štítné žlázy
- Zvýšená hladina cukru v krvi
- Zvýšená hladina cholesterolu v krvi
- Poruchy rovnováhy
- Poruchy zraku
- Zánět v oku (konjunktivitida)
- Alergie oka
- Pocit nepravidelného tlukotu srdce
- Zúžení cév v srdci
- Krevní sraženiny
- Zrudnutí
- Zácpa
- Chronické zánětlivé onemocnění plic
- Pálení žáhy
- Žlučnickové kameny
- Poruchy funkce jater
- Onemocnění prsů
- Menstruační poruchy

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 1 000 pacientů):

- Neschopnost kostní dřeně vytvářet krvinky

- Závažné snížení počtu bílých krvinek
- Infekce kloubů nebo tkání okolo kloubů
- Porucha hojení
- Zánět cév ve vnitřních orgánech
- Leukemie
- Melanom (typ kožního nádorového onemocnění)
- Karcinom z Merkelových buněk (typ kožního nádorového onemocnění)
- Lichenoidní reakce (svědivá červenofialová kožní vyrážka a/nebo vláknité bílošedé linie na sliznicích)
- Šupinatá, olupující se kůže
- Poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a mízní uzliny (nejčastěji se projevující jako sarkoidóza)
- Bolest nebo změna barvy prstů rukou nebo nohou
- Poruchy chuti
- Poruchy močového měchýře
- Poruchy ledvin
- Zánět cév v kůži vedoucí k vyrážce

Nežádoucí účinky, u nichž není známa četnost (z dostupných údajů nelze určit):

- Vzácné nádorové onemocnění krve postihující většinou mladé osoby (hepatosplenický T-buněčný lymfom)
- Kaposiho sarkom, vzácné nádorové onemocnění související s infekcí vyvolanou lidským herpesvirem typu 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji vyskytuje ve formě fialových skvrn na kůži.
- Zhoršení stavu zvaného dermatomyozitida (projevuje se jako kožní vyrážka doprovázející svalovou slabost)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Gotenfia uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a na krabici za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek lze též jednorázově uchovávat mimo chladničku při teplotě do 25 °C po dobu až 15 dní, pokud tato doba nepřekročí původní datum použitelnosti uvedené na krabici. Napište nové datum použitelnosti na krabici včetně dne/měsíce/roku (ne více než 15 dní od doby, kdy byl přípravek vyndán z chladničky). Nevracejte přípravek do chladničky, jakmile dosáhl pokojové teploty. Přípravek zlikvidujte, pokud není použit do této nové doby použitelnosti, nebo do doby použitelnosti vytištěné na krabici, kterákoli nastane dříve.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že roztok není čirý až světle žluté barvy, je zakalený nebo obsahuje cizorodé částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Gotenfia obsahuje

- Léčivou látkou je golimumab. Jedna 1ml předplněná injekční stříkačka obsahuje 100 mg golimumabu.
- Pomocnými látkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, trehalóza, polysorbát 80 a voda pro injekci. Pro více informací ohledně polysorbátu 80 viz bod 2.

Jak přípravek Gotenfia vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Gotenfia se dodává jako injekční roztok v předplněné injekční stříkačce k jednorázovému použití. Přípravek Gotenfia je dostupný v baleních obsahujících 1 předplněnou injekční stříkačku a 3 předplněné injekční stříkačky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Roztok je čirý až lehce opalizující (lesknoucí se jako perla), bezbarvý až lehce nažloutlý. Nepoužívejte přípravek Gotenfia, pokud je roztok odlišně zabarvený, zakalený nebo pokud jsou v něm vidět cizí částice.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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 52617777

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

Polska

STADA Pharm Sp. z o.o.

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

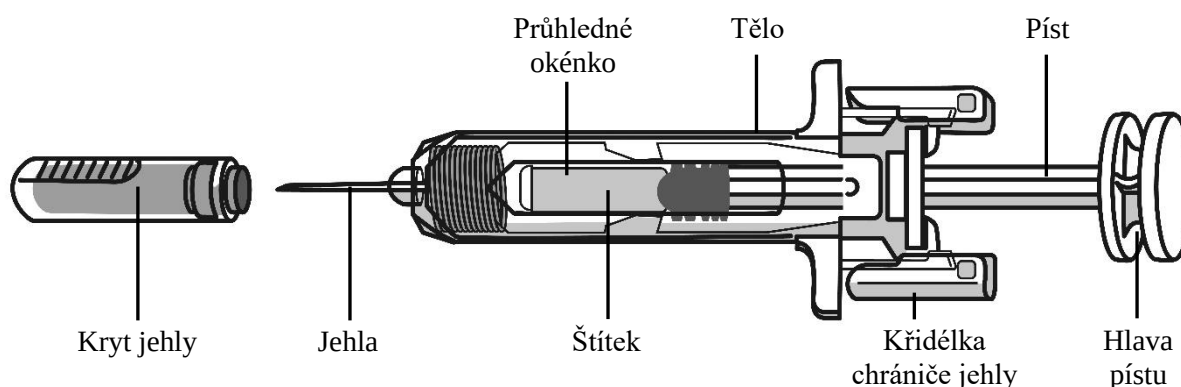
POKYNY K POUŽITÍ

Pokud byste si chtěl(a) přípravek Gotenfia aplikovat sám(sama), musí Vás zdravotnický pracovník proškolit v přípravě injekce a jejímu samostatnému podání. Nejste-li proškolen(a), obraťte se prosím na svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka a domluvte se s nimi na proškolení.

Pokyny obsahují tyto informace:

1. Příprava předplněné injekční stříkačky k použití
2. Volba místa vpichu injekce a jeho příprava
3. Aplikace léčivého přípravku
4. Po aplikaci injekce

Schematický náčrtek níže (viz obrázek 1) ukazuje, jak vypadá předplněná injekční stříkačka.



Obrázek 1

1. Příprava předplněné injekční stříkačky k použití

Předplněnou injekční stříkačku držte za tělo injekční stříkačky

- Nedržte za hlavu pístu, píst, křídélka chrániče jehly nebo za kryt jehly.
- Nikdy píst nevytahujte.
- Předplněnou injekční stříkačkou nikdy netřepte.
- Neodstraňujte z předplněné injekční stříkačky kryt jehly, dokud k tomu nedostanete pokyn.

Zkontrolujte počet předplněných injekčních stříkaček

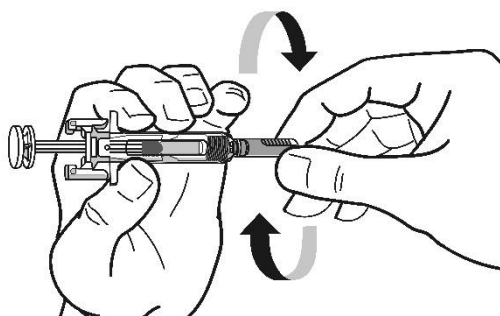
Zkontrolujte předplněné injekční stříkačky, abyste se ujistil(a), že

- počet předplněných injekčních stříkaček a síla jsou správné
 - Pokud je Vaše dávka 100 mg, obdržíte jednu 100mg předplněnou injekční stříkačku
 - Pokud je Vaše dávka 200 mg, obdržíte dvě 100mg předplněné injekční stříkačky a budete si muset aplikovat dvě injekce. Zvolte různá místa pro tyto injekce a aplikujte je hned po sobě.

Zkontrolujte dobu použitelnosti (viz obrázek 2)

- Zkontrolujte dobu použitelnosti vytištěnou nebo napsanou na krabici.
- Zkontrolujte dobu použitelnosti (je uvedena za zkratkou „EXP“) na štítku pohledem skrz průhledné okénko, které se nachází na těle předplněné injekční stříkačky.
- Pokud dobu použitelnosti skrz průhledné okénko nevidíte, uchopte předplněnou injekční stříkačku za tělo a otáčejte krytem jehly, dokud se doba použitelnosti neobjeví v průhledném okénku.

Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti. Tištěná doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce. Požádejte prosím svého lékaře nebo lékárníka o pomoc.



Obrázek 2

Počkejte 30 minut, aby se předplněná injekční stříkačka ohřála na pokojovou teplotu

- Abyste zajistil(a) správnou aplikaci injekce, nechte předplněnou injekční stříkačku ležet při pokojové teplotě mimo krabičku po dobu 30 minut, mimo dosah dětí.

Předplněnou injekční stříkačku nijak neohřívejte (například ji neohřívejte v mikrovlnné troubě nebo v horké vodě).

Dokud předplněná injekční stříkačka nedosáhne pokojové teploty, neodstraňujte z ní kryt jehly.

Připravte si zbytek pomůcek

Během čekání si můžete připravit zbytek pomůcek, včetně tamponu napuštěného alkoholem, vatového tamponu nebo gázy a nádoby na ostré předměty.

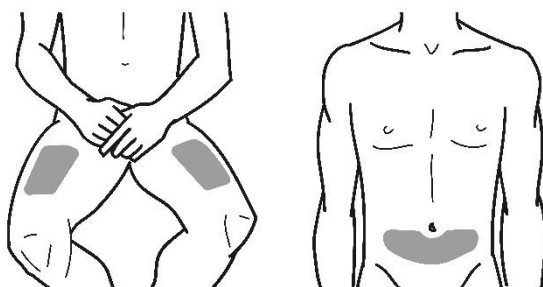
Zkontrolujte roztok v předplněné injekční stříkačce

- Předplněnou injekční stříkačku držte za její tělo, jehlou v krytu směrem dolů.
- Podívejte se průhledným okénkem předplněné injekční stříkačky na tekutinu a ujistěte se, zda je tekutina čirá až lehce opalizující (lesknoucí se jako perla) a bezbarvá až mírně nažloutlá.
- Pokud tekutinu skrz průhledné okénko nevidíte, uchopte předplněnou injekční stříkačku za její tělo a otáčejte krytem jehly, dokud se tekutina v průhledném okénku neobjeví (viz obrázek 2).

Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud je tekutina odlišně zabarvená, zakalená nebo pokud obsahuje větší částice. Pokud k tomu dojde, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

2. Volba místa vpichu injekce a jeho příprava (viz obrázek 3)

- Přípravek si budete obvykle aplikovat do přední strany střední části stehen.
- Můžete jej také podávat do oblasti podbřišku pod pupkem, mimo oblast přibližně 5 cm přímo pod pupkem.
- Injekci nepodávejte tam, kde je kůže citlivá, kde máte modřinu, kde je kůže zarudlá, šupinatá, tvrdá nebo s jizvami či striemi.
- Pokud je nutné podat několik injekcí v rámci jedné aplikace, injekce musí být podány do různých míst na těle.

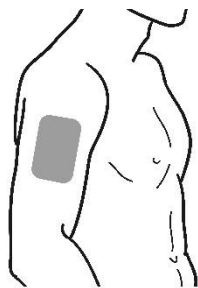


Obrázek 3

Volba místa vpichu injekce pro ošetřující osobu (viz obrázek 4)

- Pokud injekci podává ošetřující osoba, může ji také podat do zevní plochy horní části paží.

- I v tomto případě lze injekci podávat do kteréhokoli ze zmíněných míst, bez ohledu na typ či velikost Vašeho těla.



Obrázek 4

Příprava místa vpichu injekce

- Pečlivě si umyjte ruce mýdlem a teplou vodou.
 - Otřete místo vpichu injekce tamponem napuštěným alkoholem.
 - Před injekcí nechte kůži oschnout. Čistou oblast nesušte ovíváním, ani na ni nefoukejte.
- Před podáním injekce se této oblasti znovu nedotýkejte.

3. Aplikace léčivého přípravku

Kryt jehly se nemá odstraňovat, dokud nebudete připraven(a) k aplikaci injekce. Lék je třeba aplikovat do 5 minut po odstranění krytu jehly.

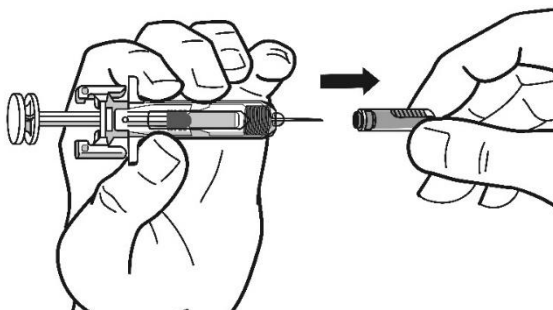
Při odstraňování krytu jehly se nedotýkejte pístu.

Odstraňte krytku jehly (viz obrázek 5)

- Jakmile jste připraven(a) k injekci, uchopte jednou rukou tělo předplněné injekční stříkačky.
- Příným tahem sundejte kryt jehly a po podání injekce jej vyhoďte. Nedotýkejte se přitom pístu.
- Můžete se všimnout vzduchové bubliny v předplněné injekční stříkačce nebo kapky tekutiny na konci jehly. Obojí je normální a není třeba je odstraňovat.
- Dávku aplikujte ihned po odstranění krytu jehly.

Nedotýkejte se jehly a zabraňte, aby se dotkla jakéhokoli povrchu.

Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte, pokud by upadla bez nasazeného krytu jehly. Pokud k tomu dojde, obraťte se prosím na svého lékaře nebo lékárníka.



Obrázek 5

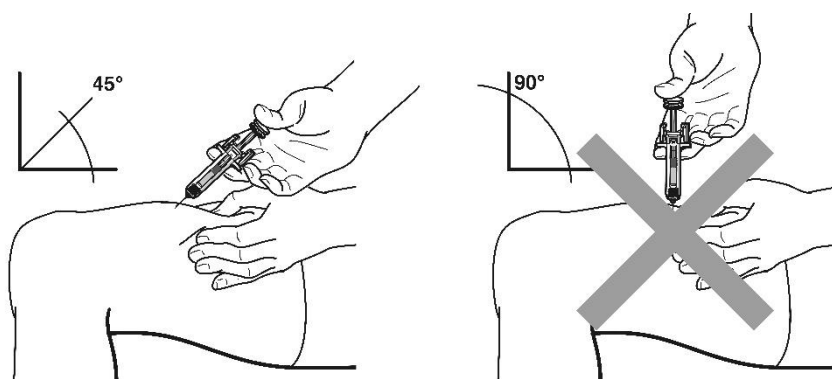
Poloha předplněné injekční stříkačky při injekci

- Držte předplněnou injekční stříkačku za tělo v jedné ruce, mezi prostředníkem a ukazovákem, palec přiložte na hlavu pístu a druhou rukou jemně vytvořte kožní řasu v místě, které jste předtím očistil(a). Držte pevně.

Nikdy píst nevytahujte.

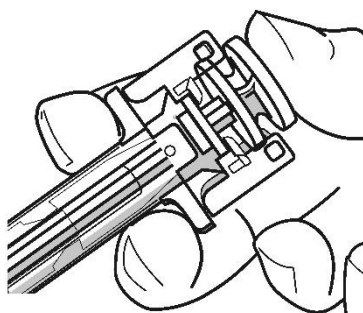
Aplikujte léčivý přípravek

- Jehlu ke kůži přiložte v úhlu asi 45 stupňů. Jedním rychlým pohybem jehlu zapíchněte do kůže tak hluboko, jak to půjde (viz obrázek 6).



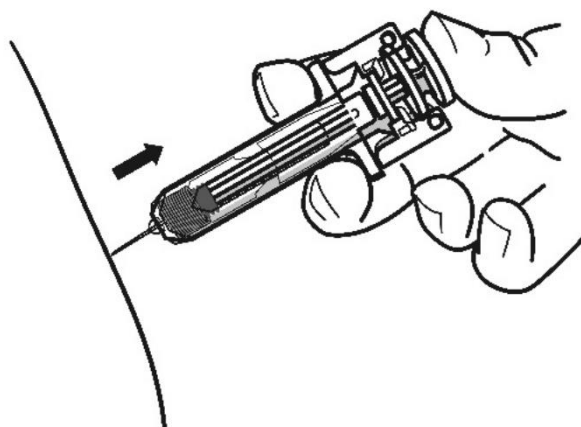
Obrázek 6

- Aplikujte všechnen lék tak, že budete tlačít na píst, dokud se hlava pístu nedostane zcela mezi křídélka chrániče jehly (viz obrázek 7).



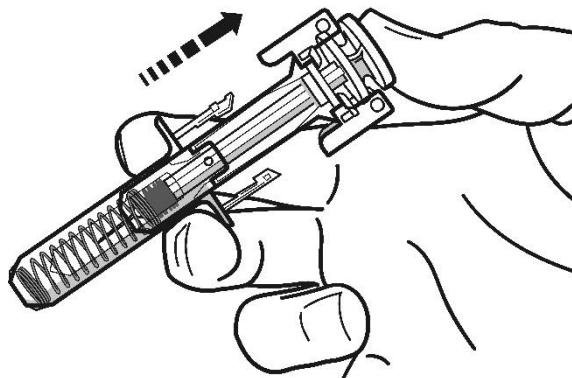
Obrázek 7

- Až bude píst zatlačený tak daleko, jak jen to půjde, nepřestávejte tlačít na hlavu pístu, vytáhněte jehlu a pusťte kůži (viz obrázek 8).



Obrázek 8

- Pomalu sundejte palec z pístu, aby se mohla prázdná předplněná injekční stříkačka posunout tak, že bude celá jehla skrytá v chrániči jehly, jak ukazuje obrázek 9:



Obrázek 9

4. Po aplikaci injekce

Použijte vatový tampon nebo gázu

- V místě vpichu injekce může být malé množství krve nebo tekutiny. To je normální.
- Můžete k místu vpichu injekce na 10 sekund přitisknout vatový tampon nebo gázu.
- Místo vpichu injekce můžete překrýt malou náplastí, pokud je třeba.

Kůži netřete.

Předplněnou injekční stříkačku vyhod'te (viz obrázek 10)

- Předplněnou injekční stříkačku rovnou vyhod'te do nádoby na ostré předměty. Zajistěte likvidaci nádoby podle pokynů lékaře nebo zdravotní sestry.

Nepokoušejte se vracet kryt na jehlu.

Předplněnou injekční stříkačku nikdy nepoužívejte opakovaně, kvůli vlastní bezpečnosti a zdraví i kvůli bezpečnosti jiných lidí.

Pokud máte pocit, že s injekcí nebylo něco v pořádku, nebo pokud si něčím nejste jistý(jistá), sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.



Obrázek 10