

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gotenfia 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver 0,5 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 50 mg golimumab*

- * Humant IgG1κ monoklonalt antistof fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi i en kinestisk hamster-ovarie (CHO) cellelinje.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på
Hver ml indeholder 0,2 mg polysorbat 80.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte (injektion)

Opløsningen er klar til let opaliserende og farveløs til lysegul.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit (RA)

Gotenfia er i kombination med methotrexat (MTX) indiceret til:

- behandling af moderat til svær, aktiv, reumatoid artrit hos voksne patienter, når responset på sygdomsmodulerende, antireumatiske lægemidler (DMARDs), inklusive MTX, har været utilstrækkeligt.
- behandling af svær, aktiv og progressiv reumatoid artrit hos voksne patienter, som ikke tidligere har været behandlet med MTX.

Det er vist, at golimumab i kombination med MTX nedsætter progressionshastigheden for ledbeskadigelse målt ved røntgen og fremmer den fysiske funktionsevne.

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

Gotenfia er i kombination med MTX indiceret til behandling af polyartikulær juvenil idiopatisk artrit hos børn i alderen 2 år og derover, hvor responset på tidligere behandling med MTX har været utilstrækkeligt.

Psoriasisartrit (PsA)

Gotenfia er alene eller i kombination med MTX indiceret til behandling af aktiv og progressiv psoriasisartrit hos voksne, hvor responset på tidligere DMARD-behandling har været utilstrækkeligt. Det er blevet vist, at golimumab nedsætter progressionshastigheden af ødelæggelsen af de perifere led, målt ved røntgen, hos patienter med polyartikulære symmetriske undertyper af sygdommen (se pkt. 5.1) og fremmer den fysiske funktionsevne.

Aksial spondylartrit

Ankyloserende spondylit (AS)

Gotenfia er indiceret til behandling af svær, aktiv ankyloserende spondylit hos voksne, som har reageret utilstrækkeligt på konventionel behandling.

Non-radiografisk aksial spondylartrit (nr-aksial SpA)

Gotenfia er indiceret til behandling af voksne med svær, aktiv non-radiografisk aksial spondylartrit med objektive tegn på inflammation indikeret ved forhøjet C-reaktivt protein (CRP) og/eller påvist ved MRI (MR-scanning), som ikke har responderet tilstrækkeligt på eller er intolerante over for non-steroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID).

Colitis ulcerosa (UC)

Gotenfia er indiceret til behandling af moderat til svær, aktiv colitis ulcerosa hos voksne patienter, som har haft utilstrækkelig respons på konventionel behandling herunder kortikosteroider og 6-mercaptopurin (6-MP) eller azathioprin (AZA), eller som er intolerante over for eller har kliniske kontraindikationer for sådanne behandlinger.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres og overvåges af kvalificerede læger med erfaring i diagnosticering og behandling af reumatoid arthritis, polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis, psoriasisarthritis, ankyloserende spondylit, non-radiografisk aksial spondylartrit eller colitis ulcerosa. Patienter, som behandles med Gotenfia, skal have udleveret et patientkort.

Dosering

Reumatoid arthritis

Gotenfia 50 mg indgives en gang om måneden på den samme dato hver måned.
Gotenfia skal anvendes sammen med MTX.

Psoriasisarthritis, ankyloserende spondylit eller non-radiografisk aksial spondylartrit

Gotenfia 50 mg indgives en gang om måneden på den samme dato hver måned.

For alle ovennævnte indikationer tyder tilgængelige data på, at klinisk respons normalt opnås inden for 12 til 14 ugers behandling (efter 3-4 doser). Hos patienter, der ikke viser tegn på terapeutisk virkning inden for denne periode, bør fortsat behandling revurderes.

Patienter med kropsvægt over 100 kg

For alle ovennævnte indikationer gælder det, at hos patienter med RA, PsA, AS eller nr-aksial SpA med en kropsvægt på mere end 100 kg, som ikke har opnået tilstrækkeligt klinisk respons efter 3 til 4 doser, kan en forøgelse af golimumab-dosis til 100 mg en gang om måneden overvejes under hensyntagen til den øgede risiko for visse alvorlige bivirkninger ved 100 mg dosen sammenlignet med 50 mg dosen (se pkt. 4.8). Hvis der ikke er tegn på terapeutisk virkning efter 3 til 4 ekstra doser af 100 mg, bør fortsat behandling revurderes.

Colitis ulcerosa

Patienter med legemsvægt < 80 kg

Gotenfia gives med en initialdosis på 200 mg efterfulgt af 100 mg i uge 2. Patienter med tilstrækkeligt respons bør have 50 mg i uge 6 og derefter hver 4. uge. Patienter med utilstrækkeligt respons kan have fordel af at fortsætte med 100 mg i uge 6 og derefter hver 4. uge (se pkt. 5.1).

Patienter med legemsvægt ≥ 80 kg

Gotenfia gives med en initialdosis på 200 mg efterfulgt af 100 mg i uge 2 og derefter 100 mg hver 4. uge (se pkt. 5.1).

Under vedligeholdelsesbehandlingen kan kortikosteroider nedtrappes i henhold til de kliniske retningslinjer.

Foreliggende data antyder, at klinisk respons sædvanligvis opnås inden for 12-14 ugers behandling (efter 4 doser). Fortsat behandling bør genovervejes hos patienter, som ikke viser tegn på terapeutisk virkning inden for denne periode.

Glemte dosis

Hvis en patient glemmer at injicere Gotenfia på den planlagte dato, skal den glemte dosis injiceres, så snart patienten husker det. Patienterne skal instrueres i, at de ikke skal injicere en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Den næste dosis skal administreres efter følgende retningslinjer:

- hvis dosis gives mindre end 2 uger for sent, skal patienten injicere den glemte dosis og fortsætte med den oprindelige behandlingsplan.
- hvis dosis gives mere end 2 uger for sent, skal patienten injicere den glemte dosis, og der skal udarbejdes en ny behandlingsplan ud fra datoen for denne injektion.

Særlige populationer

Ældre (≥ 65 år)

Dosisjusteringer er ikke påkrævet hos ældre patienter.

Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

Golimumab er ikke undersøgt hos denne patientpopulation. Der kan ikke gives dosisanbefalinger.

Pædiatrisk population

Golimumabs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt for andre indikationer end pJIA.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

Gotenfia 50 mg administreres en gang om måneden, på samme dato hver måned, til børn med en kropsvægt på mindst 40 kg.

Der findes ingen doseringsform for Gotenfia, der muliggør en dosis på 45 mg/0,45 ml til børn med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit, som vejer mindre end 40 kg. Det er derfor ikke muligt at administrere Gotenfia til patienter, der kræver en dosis på 45 mg/0,45 ml. Hvis en dosis på 45 mg/0,45 ml er nødvendig, bør et andet golimumab-produkt anvendes i stedet.

De foreliggende data tyder på, at klinisk respons normalt opnås inden for 12 til 14 ugers behandling (efter 3-4 doser). Fortsat behandling bør genovervejes hos børn, som ikke viser tegn på terapeutisk virkning inden for denne periode.

Administration

Gotenfia er til subkutan anvendelse. Hvis lægen finder det hensigtsmæssigt, kan patienten selv injicere efter passende træning i subkutan injektionsteknik - med den nødvendige lægelige opfølgning. Patienterne skal instrueres i at injicere den fulde mængde af Gotenfia i henhold til den detaljerede brugsvejledning, som findes i indlægssedlen. Hvis det er nødvendigt med flere injektioner, skal disse gives forskellige steder på kroppen.

Se pkt. 6.6 for håndteringsvejledning.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med aktiv tuberkulose (TB) eller andre alvorlige infektioner såsom sepsis og opportunistiske infektioner (se pkt. 4.4).

Patienter med moderat eller svært hjertesvigt (NYHA-funktionsklasse III/IV) (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infektioner

Patienter skal monitoreres nøje for infektioner inklusive tuberkulose før, under og efter behandling med golimumab. Da eliminationen af golimumab kan tage op til fem måneder, bør monitorering fortsætte i denne periode. Behandling med golimumab må ikke fortsættes, hvis en patient udvikler en alvorlig infektion eller sepsis (se pkt. 4.3).

Golimumab bør ikke gives til patienter med en klinisk betydende, aktiv infektion. Forsigtighed bør udvises, når brug af golimumab overvejes til patienter med kronisk infektion eller med tilbagevendende infektioner i anamnesen. Patienter bør efter behov informeres om og undgå potentielle risikofaktorer for infektion.

Patienter, der er i behandling med TNF-blokkere, er mere modtagelige over for alvorlige infektioner. Der er hos patienter behandlet med golimumab set bakterieinfektioner (inklusive sepsis og pneumoni), mykobakterielle infektioner (inklusive TB), invasive svampeinfektioner og andre opportunistiske infektioner, hvoraf nogle var dødelige. Nogle af disse alvorlige infektioner forekom hos patienter i samtidig immunsuppressiv behandling, som udover deres underliggende sygdom kunne være disponeret for infektioner. Patienter, som udvikler en ny infektion, mens de er i behandling med golimumab, bør monitoreres tæt og gennemgå en komplet diagnostisk evaluering. Behandling med golimumab bør seponeres, hvis en patient udvikler en ny alvorlig infektion eller sepsis, og passende antimikrobiel eller antimykotisk behandling bør initieres, indtil infektionen er under kontrol.

For patienter, som har boet eller rejst i områder, hvor invasive svampeinfektioner såsom histoplasmose, kokcidiodomykose eller blastomykose er endemiske, bør fordele og risici ved golimumab-behandling overvejes omhyggeligt, før golimumab-behandling initieres. Hos patienter i risikogruppe, der bliver behandlet med golimumab, skal invasiv svampeinfektion mistænkes, hvis patienten udvikler en alvorlig systemisk sygdom. Diagnosticering af og administration af empirisk antimykotisk behandling hos disse patienter skal om muligt foretages i samråd med en læge, der har ekspertise i behandling af patienter med invasiv svampeinfektion.

Tuberkulose

Der er hos patienter behandlet med golimumab set tilfælde af tuberkulose. Det bør bemærkes, at der i størstedelen af disse tilfælde var tale om tuberkulose med ekstrapulmonal placering i form af enten lokal eller dissemineret sygdom.

Før behandling med golimumab påbegyndes, skal alle patienter evalueres for både aktiv og inaktiv ("latent") tuberkulose. Denne vurdering skal omfatte en detaljeret anamnese vedrørende eventuel tidligere tuberkulose eller mulig tidligere kontakt med personer med tuberkulose samt tidligere og/eller nuværende immunsuppressiv behandling. Passende screeningsstudier, såsom tuberkulintest, blodprøve og røntgen af thorax, bør udføres hos alle patienter (lokale vejledninger kan være gældende). Det anbefales, at udførelsen af disse studier registreres på patientens informationskort. Opmærksomheden henledes på risikoen for falske negative resultater af tuberkulin-hudprøven, især hos patienter der er alvorligt syge eller immunsupprimerede.

I tilfælde af aktiv tuberkulose må golimumab-behandling ikke påbegyndes (se pkt. 4.3).

Hvis der er mistanke om latent tuberkulose, bør en læge med ekspertise i behandling af tuberkulose konsulteres. I alle situationer beskrevet nedenfor, bør balancen mellem fordele og risici ved golimumab-behandling vurderes meget nøje.

Hvis der diagnosticeres inaktiv ("latent") tuberkulose, skal anti-tuberkulosebehandling påbegyndes i henhold til lokale vejledninger, før initiering af golimumab-behandling.

Til patienter, der har adskillige eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose og har en negativ test for latent tuberkulose, bør anti-tuberkulosebehandling overvejes før initieringen af golimumab. Anvendelsen af anti-tuberkulosebehandling bør også overvejes før initieringen af golimumab hos patienter med latent eller aktiv tuberkulose i anamnesen, hos hvem et passende behandlingsprogram ikke kan bekræftes.

Der er set tilfælde af aktiv tuberkulose hos patienter i behandling med golimumab under og efter behandling af latent tuberkulose. Patienter, som får golimumab, skal følges tæt for tegn og symptomer på aktiv tuberkulose, herunder patienter som er testet negative for latent tuberkulose, patienter i behandling for latent tuberkulose og patienter, som tidligere har været behandlet for tuberkulose.

Alle patienter skal opfordres til at søge læge, hvis sygdomstegn/symptomer, der tyder på tuberkulose (fx vedvarende hoste, skranten/vægttab, let feber), forekommer under eller efter golimumab-behandling.

Reaktivering af hepatitis B-virus (HBV)

Reaktivering af hepatitis B er forekommet hos patienter, der fik en TNF-antagonist sammen med golimumab, og som var kroniske bærere af dette virus (dvs. positiv for overfladeantigen). Nogle tilfælde har haft dødeligt udfald.

Før behandlingen med golimumab påbegyndes, skal patienten testes for HBV-infektion. Hos patienter med positiv test for HBV-infektion, anbefales det at rådføre sig med en læge med erfaring i behandling af hepatitis B.

Bærere af HBV, hvor behandling med golimumab er nødvendig, skal følges nøje under behandlingen og i adskillige måneder efter afslutning af behandlingen for at registrere sygdomstegn og symptomer på aktiv HBV-infektion. Der er ikke tilgængelige data om antiviral behandling profylaktisk mod HBV-reaktivering i forbindelse med TNF-antagonist-behandling hos patienter, som er bærere af HBV. Golimumab bør seponeres hos patienter, hvor HBV reaktiveres, og effektiv antiviral behandling med passende understøttende behandling bør igangsættes.

Maligne og lymfoproliferative sygdomme

Den potentielle rolle for TNF-blokerende behandling for udvikling af malignitet er ukendt. Baseret på den nuværende viden kan en mulig risiko for udvikling af lymfomer, leukæmi eller andre maligne sygdomme hos patienter behandlet med et TNF-blokerende middel ikke udelukkes. Når TNF-blokerende behandling overvejes, bør forsigtighed udvises hos patienter med maligne sygdomme i anamnesen, eller når fortsat behandling overvejes hos patienter, der udvikler maligne sygdomme.

Maligne sygdomme hos børn

Der er set maligniteter, hvoraf nogle har været dødelige, hos børn, unge og unge voksne (op til 22 år), som er behandlet med TNF-blokerende midler (behandlingsstart før 18-års alderen) efter markedsføringen. Ca. halvdelen af tilfældene var lymfomer. De andre tilfælde repræsenterede en variation af forskellige maligniteter inklusive sjældne maligniteter, som oftest associeret med immunsuppression. En risiko for udvikling af maligniteter hos børn og unge i behandling med TNF-blokkere kan ikke udelukkes.

Lymfom og leukæmi

I de kontrollerede dele af kliniske studier med alle TNF-blokerende midler inklusive golimumab er der set flere tilfælde af lymfomer blandt patienter, som fik en TNF-blokker sammenlignet med patienter i kontrolgruppen. Under fase IIb og fase III i kliniske studier med golimumab af RA, PsA og AS var forekomsten af lymfomer hos golimumab-behandlede patienter højere end forventet i den generelle population. Der er set tilfælde af leukæmi hos patienter, der er blevet behandlet med golimumab. Der er en øget baggrundsrisiko for lymfomer og leukæmi hos reumatoid artrit patienter med længerevarende, højaktiv inflammatorisk sygdom, hvilket vanskeliggør risikovurderingen.

Der er rapporteret sjældne post-marketing-tilfælde af hepatosplenisk T-celle-lymfom (HSTCL) hos patienter, der er blevet behandlet med andre TNF-blokerende lægemidler (se pkt. 4.8). Denne sjældne type T-celle-lymfom har et meget aggressivt sygdomsforløb og er sædvanligvis dødelig. De fleste tilfælde er set hos unge og yngre voksne mænd, hvoraf næsten alle var i samtidig behandling med azathioprin (AZA) eller 6-mercaptopurin (6-MP) for inflammatorisk tarmsygdom. Den potentielle risiko ved kombination af AZA eller 6-MP og golimumab bør overvejes nøje. Risiko for udvikling af hepatosplenisk T-celle-lymfom hos patienter, der behandles med TNF-blokkere, kan ikke udelukkes.

Maligne sygdomme bortset fra lymfom

I de kontrollerede dele af de kliniske fase IIb- og fase III-studier med golimumab af RA, PsA, AS og UC var der ikke forskel i antallet af non-lymfom-maligniteter (eksklusive non-melanom hudkræft) mellem golimumab- og kontrolgruppen.

Colon dysplasi/karcinom

Det er ukendt, om golimumab-behandling har indvirkning på risikoen for udvikling af dysplasi eller coloncancer. Alle patienter med colitis ulcerosa, som har øget risiko for at få dysplasi eller colonkarcinom (fx patienter med længerevarende colitis ulcerosa eller primær skleroserende kolangit), eller som har dysplasi eller colonkarcinom i anamnesen, bør screenes for dysplasi regelmæssigt før behandling og under sygdomsforløbet. Vurderingen bør indbefatte koloskopi og biopsier i henhold til lokale retningslinjer. Hos patienter med nydiagnosticeret dysplasi, som er blevet behandlet med golimumab, skal benefit/risk-forholdet hos den enkelte patient vurderes nøje, og det skal overvejes, om behandlingen skal fortsætte.

I et uddybende klinisk studie, der vurderede anvendelsen af golimumab hos patienter med svær kronisk astma, blev der rapporteret flere maligne sygdomme hos patienter behandlet med golimumab sammenlignet med kontrolpatienter (se pkt. 4.8). Betydningen af dette er ukendt.

I et uddybende klinisk studie, der vurderede anvendelsen af et andet TNF-blokerende middel, infliximab, hos patienter med moderat til svær kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), blev der rapporteret flere maligne sygdomme, hovedsageligt i lungerne eller hoved og hals hos patienter behandlet med infliximab sammenlignet med kontrolgruppen. Alle patienter havde tidligere røget meget. Forsigtighed bør derfor udvises, når TNF-blokerende behandling overvejes, hos patienter med øget risiko for KOL samt patienter med en øget risiko for maligne sygdomme på grund af kraftig rygning.

Hudcancer

Der er rapporteret om melanom og Merkelcellekarcinom hos patienter, der har fået TNF-blokerende behandling, herunder golimumab (se pkt. 4.8). Periodisk undersøgelse af huden anbefales hos alle patienter, især hos patienter med risikofaktorer for hudcancer.

Kongestivt hjertesvigt

Der er rapporteret tilfælde af forværring af kongestivt hjertesvigt samt debuterende kongestivt hjertesvigt ved brug af TNF-blokkere, herunder golimumab. Nogle tilfælde havde dødelig udgang. I et klinisk studie med en anden TNF-antagonist er der set forværring af kongestivt hjertesvigt og øget dødelighed pga. kongestivt hjertesvigt. Golimumab er endnu ikke undersøgt hos patienter med kongestivt hjertesvigt. Golimumab bør anvendes med forsigtighed hos patienter med mild hjerterinsufficiens (NYHA-funktionsklasse I/II). Patienter bør følges nøje, og behandling med golimumab skal afbrydes hos patienter, som udvikler nye eller forværrede symptomer på hjerterinsufficiens (se pkt. 4.3).

Neurologiske lidelser

TNF-blokerende midler, inklusive golimumab, har i sjældne tilfælde været forbundet med nyopståede tilfælde af eller forværring af kliniske symptomer og/eller radiografiske tegn på demyeliniseringssygdomme i centralnervesystemet, inklusive multipel sklerose og perifere demyeliniseringssygdomme. Hos patienter med allerede eksisterende eller nyligt opståede demyeliniseringssygdomme skal vurdering af forventet gavn og risiko ved anti-TNF-behandling

overvejes nøje før initiering af behandling med golimumab. Seponering af golimumab bør overvejes, hvis disse sygdomme opstår/forværres (se pkt. 4.8).

Kirurgi

Der er begrænset erfaring med sikkerheden af golimumab-behandling hos patienter, som har gennemgået kirurgiske indgreb inklusive artroplastik. Den lange halveringstid bør tages i betragtning, hvis et kirurgisk indgreb er planlagt. En patient, som har behov for operation under golimumab-behandling, bør følges nøje for infektioner, og passende forholdsregler bør tages.

Immunsuppression

Det er muligt, at TNF-blokerende midler inklusive golimumab påvirker forsvarsmekanismen mod infektioner og maligniteter, da TNF medierer inflammation og modulerer cellulært immunrespons.

Autoimmune processer

Den relative mangel på TNF_{α} som følge af anti-TNF-behandling kan medføre initiering af en autoimmun proces. Hvis en patient udvikler symptomer, der tyder på et lupus-lignende syndrom efter behandling med golimumab, og som er testet positiv for antistoffer mod dobbeltstrengt DNA, skal behandling med golimumab afbrydes (se pkt. 4.8).

Hæmatologiske reaktioner

Der er blevet rapporteret pancytopeni, leukopeni, neutropeni, agranulocytose, aplastisk anæmi og trombocytopeni hos patienter, der fik TNF-blokkere, herunder golimumab. Det anbefales, at alle patienter straks bør søge lægehjælp, hvis de udvikler sygdomstegn og symptomer på bloddyskrasi (fx vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed). Seponering af golimumab bør overvejes hos patienter med bekræftede signifikante hæmatologiske anormaliteter.

Samtidig administration af TNF-antagonister og anakinra

Der blev observeret alvorlige infektioner og neutropeni i kliniske studier ved samtidig anvendelse af anakinra og et andet TNF-blokerende middel, etanercept, uden nogen øget klinisk fordel. På grund af bivirkningerne set ved denne kombinationsbehandling kan lignende toksiciteter muligvis forekomme ved kombination af anakinra med andre TNF-blokerende midler. Kombinationen af golimumab og anakinra anbefales ikke.

Samtidig administration af TNF-antagonister og abatacept

Samtidig anvendelse af TNF-antagonister og abatacept har i kliniske studier været forbundet med en øget risiko for infektioner inklusive alvorlige infektioner uden en øget klinisk fordel sammenlignet med TNF-antagonister alene. Kombinationen af golimumab og abatacept anbefales ikke.

Samtidig administration af anden biologisk behandling

Der foreligger ikke tilstrækkelig information om samtidig brug af golimumab og andre biologiske lægemidler til behandling af de samme lidelser som golimumab. Samtidig brug af golimumab og disse biologiske lægemidler anbefales ikke på grund af øget risiko for infektion og andre potentielle farmakologiske interaktioner.

Skift mellem biologiske DMARDs

Der bør udvises forsigtighed, og patienterne skal fortsat monitoreres ved skift fra et biologisk lægemiddel til et andet, da overlappende biologisk aktivitet kan øge risikoen for bivirkninger yderligere, herunder for infektioner.

Vaccinationer/terapeutiske smitstoffer

Patienter i behandling med golimumab kan vaccineres samtidigt undtagen med levende vacciner (se pkt. 4.5 og 4.6). Hos patienter, der får anti-TNF-behandling, er der utilstrækkelige data vedrørende respons på vaccination med levende vacciner og vedrørende sekundær overførsel af infektion forårsaget af levende vacciner. Anvendelse af levende vacciner kan medføre kliniske infektioner herunder disseminerede infektioner.

Anden anvendelse af terapeutiske smitstoffer såsom levende svækkede bakterier (fx instillation af BCG i blæren ved behandling af cancer) kan medføre kliniske infektioner herunder disseminerede infektioner. Terapeutiske smitstoffer bør ikke gives samtidig med golimumab.

Allergiske reaktioner

Efter markedsføring er der rapporteret alvorlige systemiske overfølsomhedsreaktioner (inklusive anafylaktisk reaktion) efter administration af golimumab. Nogle af disse reaktioner opstod efter den første injektion af golimumab. Hvis en anafylaktisk reaktion eller en anden alvorlig allergisk reaktion forekommer, skal behandlingen med golimumab stoppes øjeblikkeligt og passende behandling igangsættes.

Overfølsomhed over for latex

Kanylebeskyttelseshætten på den fyldte injektionssprøjte er fremstillet af tør naturgummi, som indeholder latex, og kan give allergiske reaktioner hos personer, der er overfølsomme for latex.

Særlige populationer

Ældre (≥ 65 år)

I fase III-studierne af RA, PsA, AS og UC er der ikke observeret overordnede forskelle i bivirkninger, alvorlige bivirkninger og alvorlige infektioner hos patienter på 65 år eller derover som fik golimumab, sammenlignet med yngre patienter. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter, især med hensyn til forekomst af infektioner. Der var ingen patienter i alderen 45 år eller derover i nr-aksial SpA-studiet.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Der er ikke foretaget specifikke studier af golimumab hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Golimumab skal anvendes med forsigtighed hos personer med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2)

Pædiatrisk population

Vaccinationer

Det anbefales, at pædiatriske patienter før initiering af behandling med golimumab om muligt bliver bragt ajour med alle vaccinationer i overensstemmelse med gældende vaccinationsvejledninger (se Vaccinationer/terapeutiske smitstoffer ovenfor).

Hjælpemidler

Dette lægemiddel indeholder 0,1 mg polysorbat 80 i hver fyldt injektionssprøjte, hvilket svarer til 0,2 mg/ml. Polysorbat kan forårsage allergiske reaktioner.

Risiko for medicineringsfejl

Gotenfia er registreret i styrkerne 50 mg og 100 mg til subkutan administration. Det er vigtigt, at den rigtige styrke anvendes til administration af den korrekte dosis, som angivet under dosering (se pkt. 4.2). Det er vigtigt at give den rigtige styrke for at sikre, at patienterne ikke bliver underdoserede eller overdoserede.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Samtidig brug af anden biologisk behandling

Kombination af golimumab og andre biologiske lægemidler til behandling af de samme lidelser som golimumab, herunder anakinra og abatacept, anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Levende vacciner/terapeutiske smitstoffer

Levende vacciner bør ikke gives samtidig med golimumab (se pkt. 4.4 og 4.6).

Terapeutiske smitstoffer bør ikke gives samtidig med golimumab (se pkt. 4.4).

Methotrexat

Selvom samtidig behandling med MTX resulterer i en højere *steady-state*-dalkoncentration af golimumab hos patienter med RA, PsA eller AS, indikerer data ikke, at der er behov for dosisjusteringer af hverken golimumab eller MTX (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker prævention for at forhindre graviditet og fortsætte brugen mindst 6 måneder efter sidste golimumab-behandling.

Graviditet

Der findes et begrænset antal (cirka 400) prospektivt indsamlede graviditeter med eksponering for golimumab, som resulterede i levendefødsel med kendte resultater, inklusive 220 graviditeter med eksponering under første trimester. I et populationsbaseret studie fra Nordeuropa, som inkluderede 131 graviditeter (og 134 spædbørn), var der 6/134 (4,5%) hændelser med alvorlige (*major*) medfødte misdannelser efter *in utero* eksponering for golimumab *versus* 599/10.823 (5,5%) hændelser for ikke-biologisk systemisk behandling sammenlignet med 4,6% i den generelle befolkning i studiet. *Confounder*-justerede odds ratioer (OR) var henholdsvis OR 0,79 (95% CI 0,35-1,81) for golimumab *versus* ikke-biologisk systemisk behandling og OR 0,95 (95% CI 0,42-2,16) for golimumab *versus* den generelle befolkning.

Administration af golimumab hos gravide kan påvirke det normale immunforsvar hos den nyfødte, da golimumab hæmmer TNF. Studier hos dyr indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til graviditet, embryo/foster-udvikling, fødsel eller udvikling efter fødslen (se pkt. 5.3). Den eksisterende kliniske erfaring er begrænset. Golimumab bør kun anvendes på tvingende indikation under graviditet.

Golimumab passerer placenten. Efter behandling med TNF-blokerende mononukleale antistoffer under graviditeten er antistoffer blevet påvist i serum hos spædbarnet i op til 6 måneder efter fødslen. Som følge deraf kan disse spædbørn have en øget risiko for infektioner. Administration af levende vacciner til spædbørn, som har været eksponeret for golimumab *in utero*, anbefales ikke i 6 måneder efter moderens sidste injektion med golimumab under graviditeten (se pkt. 4.4 og 4.5).

Amning

Det vides ikke, om golimumab udskilles i human mælk eller optages systemisk efter indtagelse. Golimumab er vist at passere over i mælken hos aber, og da humane immunglobuliner udskilles i mælk, må kvinder ikke amme i mindst 6 måneder efter golimumab-behandling.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier med golimumab på dyr. Der blev ikke vist relevante effekter på fertiliteten i et fertilitetsstudie på mus ved brug af et analogt antistof, som selektivt hæmmer den funktionelle aktivitet af TNF α hos mus (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Golimumab påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed kan dog forekomme efter administration af Gotenfia (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I den kontrollerede periode af de pivotale studier af RA, PsA, AS, nr-aksial SpA og UC var øvre luftvejsinfektion den hyppigste bivirkning og blev rapporteret hos 12,6% af de patienter, som blev behandlet med golimumab, sammenlignet med hos 11,0% af kontrolpatienterne. De alvorligste bivirkninger, som er rapporteret for golimumab, indbefatter alvorlige infektioner (inklusive sepsis,

pneumoni, TB, invasive svampeinfektioner og opportunistiske infektioner), demyeliniseringssygdomme, HBV-reakivering, kongestivt hjertesvigt, autoimmune processer (lupus-lignende syndrom), hæmatologiske reaktioner, alvorlig systemisk overfølsomhed (herunder anafylaktisk reaktion), vaskulitis, lymfom og leukæmi (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Tabel 1 viser de bivirkninger, som er set i kliniske studier af golimumab, samt rapporteret post-marketing efter anvendelse af golimumab verden over. Inden for systemorganklasserne er bivirkningerne opført under overskrifter for hyppighed ved brug af følgende kategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); meget sjælden ($< 1/10\ 000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). I hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1
Tabel over bivirkninger

MedDRA organsystemklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig:	Øvre luftvejsinfektion (nasofaryngit, faryngit, laryngit og rinit)
	Almindelig:	Bakterielle infektioner (såsom cellulit), nedre luftvejsinfektion (såsom pneumoni), virusinfektioner (såsom influenza og herpes), bronkit, sinusit, overfladiske svampeinfektioner, absces
	Ikke almindelig:	Sepsis inklusive septisk shock, pyelonefrit
	Sjælden:	Tuberkulose, opportunistiske infektioner (såsom invasive svampeinfektioner [histoplasmose, kokcidioidomykose, pneumocystose], bakterielle, atypiske mykobakterie- og protozo-infektioner), hepatitis B-reakivering, bakteriel artrit, infektiøs bursit
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Ikke almindelig:	Tumorer (såsom hudkræft, planocellulært karcinom og melanocytisk naevus)
	Sjælden:	Lymfom, leukæmi, melanom, Merkelcellekarcinom
	Ikke kendt:	Hepatosplenisk T-celle-lymfom*, Kaposi sarkom
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig:	Tumorer (såsom hudkræft, planocellulært karcinom og melanocytisk naevus)
	Sjælden:	Lymfom, leukæmi, melanom, Merkelcellekarcinom
	Ikke kendt:	Hepatosplenisk T-celle-lymfom*, Kaposi sarkom
Immunsystemet	Almindelig:	Allergiske reaktioner (bronkospasmer, overfølsomhed, urticaria), positive autoantistoffer
	Sjælden:	Alvorlige systemiske overfølsomhedsreaktioner (inklusive anafylaktisk reaktion), vaskulitis (systemisk), sarkoidose
Det endokrine system	Ikke almindelig:	Thyroideasygdomme (såsom hypothyroidisme, hyperthyroidisme og struma)
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig:	Forhøjet niveau af blodglucose, forhøjede lipider
Psykiske forstyrrelser	Almindelig:	Depression, søvnløshed
Nervesystemet	Almindelig:	Svimmelhed, hovedpine, paræstesi

	Ikke almindelig:	Balanceforstyrrelser
	Sjælden:	Demyeliniseringssygdomme (centrale og perifere), smagsforstyrrelser
Øjne	Ikke almindelig:	Øjensygdomme (såsom sløret syn, nedsat skarpsyn), konjunktivitis, øjenallergi (såsom kløe og irritation)
Hjerte	Ikke almindelig:	Arytmi, iskæmisk koronararteriesygdom
	Sjælden:	Hjerteinsufficiens (debuterende eller forværret)
Vaskulære sygdomme	Almindelig:	Hypertension
	Ikke almindelig:	Trombose (såsom dyb venetrombose eller arterielle tromboser), ansigtsrødme
	Sjælden:	Raynauds fænomen
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig:	Astma og relaterede symptomer (såsom åndenød og bronkial hyperaktivitet)
	Ikke almindelig:	Interstitiel lungesygdom
Mave-tarm-kanalen	Almindelig:	Dyspepsi, gastrointestinal og abdominal smerte, kvalme, inflammatorisk gastrointestinal sygdom (såsom gastrit og colitis), stomatitis
	Ikke almindelig:	Obstipation, gastroøsofagal refluks
Lever og galdeveje	Almindelig:	Øget alaninaminotransferase, øget aspartataminotransferase
	Ikke almindelig:	Cholelithiasis, leversygdomme
Hud og subkutane væv	Almindelig:	Pruritus, udslæt, alopeci, dermatit
	Ikke almindelig:	Bulløse hudreaktioner, psoriasis (debuterende eller forværring af eksisterende psoriasis, palmoplantar og pustuløs), urticaria
	Sjælden:	Lichenoid reaktioner, hudeksfoliation, vaskulitis (kutan)
	Ikke kendt:	Forværring af symptomer på dermatomyositis
Knogler, led, muskler og bindevæv	Sjælden:	Lupuslignende syndrom
Nyrer og urinveje	Sjælden:	Blæresygdomme, nyresygdomme
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig:	Brystsygdomme, menstruationsforstyrrelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig:	Pyreksi, asteni, reaktioner på injektionsstedet (såsom erytem på injektionsstedet, urticaria, induration, smerte, hæmatom, kløe, irritation og paræstesier), ubehag i brystet
	Sjælden:	Nedsat heling
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig:	Knoglebrud

* Observeret med andre TNF-blokerende midler

Overalt i dette punkt er den mediane opfølgingsperiode (ca. 4 år) generelt opført for al brug af golimumab. I de tilfælde, hvor brug af golimumab er beskrevet ud fra dosis, varierer den mediane opfølgingsperiode (ca. 2 år for 50 mg dosis, ca. 3 år for 100 mg dosis), da patienterne kan have skiftet mellem doserne.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner

I den kontrollerede periode af de pivotale studier var øvre luftvejsinfektion den hyppigste bivirkning og blev rapporteret hos 12,6% af de golimumab-behandlede patienter (hyppighed per

100 forsøgspersonår: 60,8; 95% CI: 55,0; 67,1) sammenlignet med hos 11,0% af kontrolpatienterne (hyppighed per 100 forsøgspersonår: 54,5; 95% CI: 46,1; 64,0). I de kontrollerede og ikke-kontrollerede dele af studierne med en median *follow-up* på ca. 4 år var hyppigheden af øvre luftvejsinfektion per 100 forsøgspersonår 34,9 (95% CI: 33,8; 36,0) for golimumab-behandlede patienter.

I den kontrollerede periode af de pivotale studier blev der observeret infektioner hos 23,0% af de golimumab-behandlede patienter (hyppighed per 100 forsøgspersonår: 132,0; 95% CI: 123,3; 141,1) sammenlignet med hos 20,2% af kontrolpatienterne (hyppighed per 100 forsøgspersonår: 122,3 (95% CI: 109,5; 136,2). I de kontrollerede og ikke-kontrollerede dele af studierne med en median *follow-up* på ca. 4 år var hyppigheden af infektioner per 100 forsøgspersonår 81,1 (95% CI: 79,5; 82,8) for golimumab-behandlede patienter.

I den kontrollerede periode af RA-, PsA-, AS- og nr-aksial SpA-studier blev der observeret alvorlige infektioner hos 1,2% af de golimumab-behandlede patienter og hos 1,2% af kontrolpatienterne. Hyppigheden af alvorlige infektioner per 100 forsøgspersonår med *follow-up* i den kontrollerede periode af RA-, PsA-, AS- og nr-aksial SpA-studierne var 7,3 (95% CI: 4,6; 11,1) for golimumab 100 mg gruppen; 2,9 (95% CI: 1,2; 6,0) for golimumab 50 mg gruppen og 3,6 (95% CI: 1,5; 7,0) for placebogruppen. I den kontrollerede periode af UC-studierne med golimumab-induktion blev der observeret alvorlige infektioner hos 0,8% af de golimumab-behandlede patienter sammenlignet med hos 1,5% af de kontrolbehandlede patienter. Alvorlige infektioner, som blev observeret hos golimumab-behandlede patienter, var tuberkulose, bakterieinfektioner som sepsis og pneumoni, invasive svampeinfektioner og andre opportunistiske infektioner. Nogle af disse infektioner var dødelige. Der var en højere incidens af alvorlige infektioner, inklusive opportunistiske infektioner og TB hos patienter som fik golimumab 100 mg, sammenlignet med patienter, som fik golimumab 50 mg, i de kontrollerede og ikke-kontrollerede dele af de pivotale studier med en median *follow-up* på op til 3 år. Hyppigheden per 100 forsøgspersonår for alle alvorlige infektioner var 4,1 (95% CI: 3,6; 4,5) hos patienter, som fik golimumab 100 mg, og 2,5 (95% CI: 2,0; 3,1) hos patienter, som fik golimumab 50 mg.

Maligne sygdomme

Lymfomer

Hyppigheden af lymfomer hos golimumab-behandlede patienter i de pivotale studier var højere end forventet i den generelle population. Der blev observeret en højere incidens af lymfomer hos patienter, som fik golimumab 100 mg, sammenlignet med patienter, som fik golimumab 50 mg, i de kontrollerede og ikke-kontrollerede dele af disse studier med en median *follow-up* på op til 3 år. Der blev diagnosticeret lymfomer hos 11 forsøgspersoner (1 i golimumab 50 mg behandlingsgruppen og 10 i golimumab 100 mg behandlingsgruppen) med en hyppighed (95% CI) per 100 forsøgspersonår på hhv. 0,03 (0,00; 0,15) og 0,13 (0,06; 0,24) for golimumab 50 mg og 100 mg og på 0,00 (0,00; 0,57) for placebo. Størstedelen af lymfomerne forekom i studiet GO-AFTER, som indrullerede patienter med tidligere eksponering for anti-TNF-stoffer, længere sygdomsvarighed og mere refraktær sygdom (se pkt. 4.4).

Maligne sygdomme andre end lymfomer

I de kontrollerede perioder af de pivotale studier og i en opfølgningstid på ca. 4 år var hyppigheden af non-lymfome maligne sygdomme (eksklusive non-melanom hudkræft) sammenlignelig i golimumab- og kontrolgrupperne. I løbet af opfølgningsperioden på ca. 4 år var hyppigheden af non-lymfome maligne sygdomme (eksklusive non-melanom hudkræft) den samme som hos befolkningen generelt.

I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder af de pivotale studier med en median opfølgningsperiode på op til 3 år blev non-melanom hudkræft diagnosticeret hos 5 forsøgspersoner, der fik placebo, hos 10, der fik golimumab 50 mg, og hos 31, der fik golimumab 100 mg, med en hyppighed (95% CI) per 100 forsøgspersonår på hhv. 0,36 (0,26; 0,49) for de kombinerede golimumab-grupper og 0,87 (0,28; 2,04) for placebogruppen.

I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder af de pivotale studier med en median opfølgningsperiode på op til 3 år blev der diagnosticeret maligne sygdomme udover melanom, non-melanom hudkræft og lymfomer hos 5 forsøgspersoner, der fik placebo, hos 21, der fik golimumab 50 mg, og hos 34, der fik golimumab 100 mg med en hyppighed (95% CI) per 100 forsøgspersonår på hhv. 0,48 (0,36; 0,62) for de kombinerede golimumab-grupper og 0,87 (0,28; 2,04) for placebogruppen (se pkt. 4.4).

Tilfælde af astma rapporteret i kliniske studier

I et uddybende klinisk studie omfattende patienter med svær persisterende astma, som fik golimumab startdosis (150% af behandlingsdosis) subkutan i uge 0 efterfulgt af golimumab 200 mg, golimumab 100 mg eller golimumab 50 mg hver 4. uge subkutan til uge 52. Der blev rapporteret 8 tilfælde af malign sygdom i den kombinerede golimumab-behandlingsgruppe (n = 230) og ingen i placebo-behandlingsgruppen (n = 79). Der blev set lymfom hos 1 patient, non-melanom hudkræft hos 2 patienter og andre maligne sygdomme hos 5 patienter. Der var ingen specifikke grupperinger af maligne sygdomme.

I løbet af den placebo-kontrollerede del af studiet, var hyppigheden (95% CI) af alle maligne sygdomme per 100 forsøgspersonårs opfølgning 3,19 (1,38; 6,28) i golimumab-gruppen. I dette studie var hyppigheden (95% CI) per 100 forsøgspersonårs opfølgning 0,40 (0,01; 2,20) for lymfomer, 0,79 (0,10; 2,86) for non-melanom hudkræft og 1,99 (0,64; 4,63) for andre maligne sygdomme. For forsøgspersoner i placebogruppen var hyppigheden (95% CI) per 100 forsøgspersonårs opfølgning af disse maligne sygdomme 0,00 (0,00; 2,94). Signifikansen af dette er ukendt.

Neurologiske bivirkninger

I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder af de pivotale studier med en median opfølgningstid på op til 3 år, sås en hyppigere forekomst af demyelinisering hos patienter, som fik golimumab 100 mg, sammenlignet med patienter, som fik golimumab 50 mg (se pkt. 4.4).

Forhøjede niveauer af leverenzymmer

I de kontrollerede perioder af de pivotale RA- og PsA-studier opstod let forhøjet ALAT (> 1 og $< 3 \times$ øvre grænse af normal (ULN)) i samme omfang hos golimumab- og kontrolpatienter i RA- og PsA-studierne (22,1% til 27,4% af patienterne); i AS- og nr-aksial SpA-studierne havde flere golimumab-behandlede patienter (26,9%) end kontrolpatienter (10,6%) let forhøjet ALAT. I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder af de pivotale RA- og PsA-studier med en median opfølgningstid på ca. 5 år var hyppigheden af let forhøjet ALAT den samme hos golimumab-behandlede patienter som hos kontrolpatienterne i RA- og PsA-studierne. I den kontrollerede periode af de pivotale UC-studier med golimumab-induktion forekom let forhøjet ALAT (> 1 og $< 3 \times$ ULN) i samme omfang hos golimumab- og kontrolbehandlede patienter (henholdsvis 8% og 6,9%). I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder af de pivotale UC-studier med en median opfølgningsperiode på ca. 2 år var andelen af patienter med let forhøjet ALAT 24,7% hos patienter, der fik golimumab under vedligeholdelsesdelen af UC-studiet.

I de kontrollerede perioder af de pivotale RA- og AS-studier var forhøjet ALAT $\geq 5 \times$ ULN ikke almindelig og blev observeret hos flere golimumab-behandlede patienter (0,4% til 0,9%) end hos kontrolpatienter (0,0%). Denne tendens blev ikke observeret i PsA-populationen. I den kontrollerede og ikke-kontrollerede periode af de pivotale RA-, PsA- og AS-studier med en median opfølgningsperiode på 5 år var hyppigheden af forhøjet ALAT $\geq 5 \times$ ULN den samme for golimumab-behandlede patienter og kontrolpatienter. Generelt var stigningerne asymptomatiske og reduceredes eller normaliseredes ved ophør eller under fortsat behandling med golimumab eller med ændring af samtidigt lægemiddel. Ingen tilfælde blev rapporteret i de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder af nr-aksial SpA-studiet (op til 1 år). I de kontrollerede perioder af de pivotale UC-studier med golimumab-induktion forekom forhøjet ALAT $\geq 5 \times$ ULN i lige stort omfang hos golimumab-behandlede patienter og hos placebopatienter (henholdsvis 0,3% og 1,0%). I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder af de pivotale UC-studier med en median opfølgningsperiode på ca. 2 år var andelen af patienter med forhøjet ALAT $\geq 5 \times$ ULN 0,8% hos de patienter, der fik golimumab under vedligeholdelsesdelen af UC-studiet.

I de pivotale RA-, PsA-, AS- og nr-aksial SpA-studier var der i golimumab-armen i et RA-studie en patient, der havde eksisterende leverlidelse og fik flere lægemidler, som udviklede ikke-infektøs, dødeligt forløbende hepatitis med gulsot. Det kan ikke udelukkes, at golimumab har været en medvirkende eller forværrende faktor.

Reaktioner på injektionsstedet

I de kontrollerede perioder af de pivotale studier havde 5,4% af de golimumab-behandlede patienter reaktioner på injektionsstedet sammenlignet med 2,0% hos kontrolpatienter. Tilstedeværelsen af antistoffer mod golimumab kan øge risikoen for reaktioner på injektionsstedet. Hovedparten af reaktionerne på injektionsstedet var milde og moderate, og det hyppigste tegn var erytem på injektionsstedet. Det har generelt ikke været nødvendigt at afbryde behandlingen med lægemidlet pga. reaktioner på injektionsstedet.

I de kontrollerede fase IIb- og/eller III-studier med RA, PsA, AS, nr-aksial SpA svær persisterende astma og fase II/III-studierne med UC udviklede ingen patienter i behandling med golimumab anafylaktiske reaktioner.

Autoimmune antistoffer

I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder af de pivotale studier til og med 1 års *follow-up* blev 3,5% af de golimumab-behandlede patienter og 2,3% af kontrolpatienterne testet ANA-positive (titer 1:160 eller mere). Ved 1 års *follow-up* var hyppigheden af anti-dsDNA-antistoffer 1,1% hos patienter, der var anti-dsDNA-negative ved *baseline*.

Polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis

Golimumabs sikkerhed er undersøgt i et fase-III studie med 173 pJIA-patienter i alderen 2 til 17 år. Den gennemsnitlige opfølgningsperiode var ca. 2 år. I dette studie var type og frekvens af de rapporterede bivirkninger generelt de samme som set i RA-studier med voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Enkelt doser på op til 10 mg/kg er administreret intravenøst i et klinisk studie uden dosisbegrænsende toksicitet. Ved tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten bliver overvåget for sygdomstegn eller symptomer på bivirkninger, og at passende symptomatisk behandling igangsættes med det samme.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, tumornekrosefaktor-alfa (TNF α)-hæmmere, ATC-kode: L04AB06

Gotenfia er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddellagens hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

Virkningsmekanisme

Golimumab er et humant monoklonalt antistof, der binder sig med høj affinitet til både opløselige og transmembrane former af TNF α , hvilket forhindrer binding af TNF α til dens receptorer.

Farmakodynamisk virkning

Det er påvist, at binding af human TNF ved hjælp af golimumab neutraliserer TNF α -induceret ekspression af adhæsionsmolekylerne E-selectin, vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 og intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 på overfladen af humane endotelceller. *In vitro* var TNF-induceret sekretion af interleukin (IL)-6, IL-8 og granulocyt/makrofag-kolonistimulerende faktor (GM-CSF) fra humane endotelceller også hæmmet af golimumab.

Relativ forbedring af C-reaktiv protein (CRP)-niveauet blev observeret i forhold til placebogrupeerne, og behandling med golimumab resulterede i signifikant reduktion i forhold til *baseline* af serumniveauer for IL-6, ICAM-1, matrix-metalloproteinase (MMP)-3 og vascular endothelial growth factor (VEGF) sammenlignet med kontrolbehandling. Derudover var TNF α niveauet reduceret hos patienter med RA og AS og niveauet af IL-8 var reduceret i PsA-patienter. Disse ændringer blev observeret ved første evaluering (uge 4) efter administration af golimumab og var generelt opretholdt til uge 24.

Klinisk virkning

Reumatoid artrit

Golimumabs virkning blev demonstreret i tre randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenter-studier med over 1.500 patienter $\geq$ 18 år med moderat til svær aktiv RA, diagnosticeret i henhold til American College of Rheumatology (ACR)-kriterier i mindst 3 måneder op til screening. Patienterne havde mindst 4 hævede og 4 ømme led. Golimumab eller placebo blev administreret subkutant hver 4. uge.

GO-FORWARD evaluerede 444 patienter, som havde aktiv RA trods en stabil MTX dosis på mindst 15 mg/uge, og som ikke var tidligere behandlet med et anti-TNF-middel. Patienter blev randomiseret til at modtage placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX eller golimumab 100 mg + placebo. Patienter, som fik placebo + MTX, skiftede til golimumab 50 mg + MTX efter 24. uge. Ved uge 52 påbegyndte patienterne en længerevarende open-label-fortsættelse.

GO-AFTER evaluerede 445 patienter, som tidligere var behandlet med en eller flere af anti-TNF-midlerne adalimumab, etanercept eller infliximab. Patienterne blev randomiserede til at få placebo, golimumab 50 mg eller golimumab 100 mg. Patienterne fik lov til at fortsætte med DMARD-behandling med MTX, sulfasalazin (SSZ) og/eller hydroxychloroquin (HCQ) under studiet. Årsager til seponering af tidligere anti-TNF behandling var mangel på effekt (58%), intolerance (13%) og/eller andre årsager end sikkerhed og effekt (29%, hovedsageligt økonomiske årsager).

GO-BEFORE evaluerede 637 patienter med aktiv RA, som var MTX-naive og ikke tidligere havde været behandlet med anti-TNF-stoffer. Patienterne blev randomiseret til at få placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX eller golimumab 100 mg + placebo. Ved uge 52 påbegyndte patienterne en længerevarende open-label-fortsættelse, i hvilken patienter, som fik placebo + MTX, og som havde mindst et ømt eller hævet led, skiftede til golimumab 50 mg + MTX.

I GO-FORWARD var de (sammensatte) primære endepunkter den procentdel af patienterne, der opnåede et ACR 20-respons i uge 14, og forbedringer fra *baseline* i Health Assessment Questionnaire (HAQ) ved uge 24. I GO-AFTER var det primære endepunkt den procentdel af patienterne, der opnåede et ACR 20-respons i uge 14. I GO-BEFORE var de sammensatte primære endepunkter den procentdel af patienterne, der opnåede ACR 50-respons i uge 24, og ændringen fra *baseline* i van der Heide-modificeret Sharp (vdH-S) score i uge 52. Ud over de primære endepunkter blev betydningen af golimumab-behandling på tegn og symptomer på artrit, radiografisk respons, fysisk funktion og sundhedsrelateret livskvalitet evalueret.

Generelt blev der ikke observeret klinisk relevant forskel af effekten mellem golimumab 50 mg og 100 mg sammen med MTX til og med uge 104 i GO-FORWARD og GO-BEFORE og til og med uge 24 i GO-AFTER. I henhold til studiedesignet kan patienterne i langtidsopfølgningen af de enkelte RA-studier have skiftet mellem doserne 50 mg og 100 mg golimumab efter studielægens skøn.

Sygdomstegn og symptomer

De vigtigste ACR-resultater for golimumab 50 mg dosis ved uge 14, 24 og 52 i GO-FORWARD, GO-AFTER og GO-BEFORE er vist i tabel 2 og beskrevet nedenfor. Der blev observeret effekt af behandlingen ved første evaluering (uge 4) efter golimumab-administration.

I GO-FORWARD var der 89 forsøgspersoner, som blev randomiseret til golimumab 50 mg + MTX, og ud af disse var 48 stadig i denne behandling ved uge 104. Blandt disse havde 40, 33 og 24 patienter henholdsvis ACR 20-/50-/70-respons ved uge 104. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med golimumab, sås samme ACR 20-/50-70-respons fra uge 104 til og med uge 256.

I GO-AFTER var den procentdel af patienterne, der fik et ACR 20-respons, større for patienter, der fik golimumab, i forhold til patienter, der fik placebo, uanset begrundelsen for ophør af en eller flere tidligere anti-TNF-behandlinger.

Tabel 2
Nøgleresultater for effekt fra de kontrollerede dele af GO-FORWARD, GO-AFTER og GO-BEFORE

	GO-FORWARD Aktiv RA til trods for MTX		GO-AFTER Aktiv RA, tidligere behandlet med en eller flere anti-TNF-midler		GO-BEFORE Aktiv RA, MTX-naive	
	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Respondenter, % af patienterne						
ACR 20						
Uge 14	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
Uge 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Uge 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Uge 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Uge 24	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
Uge 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Uge 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Uge 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Uge 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n afspejler antal randomiserede patienter; det reelle antal patienter til vurdering ved hvert endepunkt kan variere med tidspunkterne.

* p ≤ 0,001

NA: Ikke relevant

I GO-BEFORE var de primære analyser af ACR 50 hos patienter med moderat til svær reumatoid artrit (kombineret golimumab 50 mg og 100 mg + MTX-grupper *versus* MTX alene) ikke statistisk signifikante i uge 24 (p = 0,053). I den samlede population var procentdelen af patienter, som opnåede et ACR-respons ved uge 52, generelt højere i golimumab 50 mg + MTX-gruppen sammenlignet med MTX alene, men forskellen var ikke signifikant (se tabel 2). Yderligere analyser blev udført i undergrupper, som repræsenterede den nævnte population af patienter med svær, aktiv og progressiv RA. Der blev generelt vist en større effekt af golimumab 50 mg + MTX *versus* MTX alene i den nævnte population sammenlignet med den samlede population.

I GO-FORWARD og GO-AFTER blev den klinisk relevante og statistisk signifikante respons i Disease Activity Scale (DAS)28 observeret ved hvert af de præspecificerede tidspunkter, uge 14 og uge 24 ($p \leq 0,001$). Hos de patienter, som forblev i samme golimumab-behandling, som de var randomiseret til fra studiestart, blev DAS28-respons opretholdt til og med uge 104. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med golimumab, var DAS28-responset det samme fra uge 104 til og med uge 256.

I GO-BEFORE blev et major klinisk respons, defineret som vedligeholdelse af ACR 70 over en sammenhængende 6-måneders periode, målt. I uge 52 opnåede 15% af patienterne i golimumab 50 mg + MTX-gruppen et major klinisk respons sammenlignet med 7% af patienterne i placebo + MTX-gruppen ($p = 0,018$). Blandt 159 forsøgspersoner, som blev randomiseret til golimumab 50 mg + MTX, fulgte 96 stadig denne behandling i uge 104. Ud af disse havde henholdsvis 85, 66 og 53 patienter et ACR 20-/50-/70-respons i uge 104. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med golimumab, sås samme ACR 20-/50-/70-respons fra uge 104 til og med uge 256.

Radiografisk respons

I GO-BEFORE blev ændringen i vdH-S-score fra *baseline* brugt til at bedømme graden af strukturel ødelæggelse. vdH-S er en sammensat score for strukturel ødelæggelse, hvor antallet og omfanget af led-erosioner samt graden af ledforsnævring i hænder/håndled og fødder måles radiografisk. Nøgleresultater for golimumab 50 mg-dosen i uge 52 er vist i tabel 3.

Antallet af patienter uden nye erosioner eller med en ændring i den totale vdH-S-score fra *baseline* ≤ 0 var signifikant højere i golimumab-behandlingsgruppen end i kontrolgruppen ($p = 0,003$). De radiografiske effekter, som blev observeret i uge 52, blev opretholdt frem til uge 104. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med golimumab, var de radiografiske virkninger de samme fra uge 104 til og med uge 256.

Tabel 3
Gennemsnitlige (SD) radiografiske ændringer fra *baseline* i total-vdH-S-score i uge 52 i den samlede GO-BEFORE-population

	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
n^a	160	159
Total Score		
Baseline	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Ændring fra baseline	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erosions-score		
Baseline	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Ændring fra baseline	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
JSN Score		
Baseline	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Ændring fra baseline	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n angiver antal randomiserede patienter

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Fysisk funktion og sundhedsrelateret livskvalitet

Fysisk funktion og funktionsnedsættelse blev bedømt som et separat endepunkt i GO-FORWARD og GO-AFTER ved brug af funktionsindexet HAQ DI. Golimumab viste i disse studier klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring i HAQ DI fra *baseline* versus kontrol ved uge 24. Hos de patienter, som blev i samme behandling med golimumab, som de var randomiseret til fra studiestart, blev en forbedring i HAQ DI opretholdt til og med uge 104. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med golimumab, var forbedringen i HAQ DI den samme fra uge 104 til og med uge 256.

I GO-FORWARD demonstrerede golimumab klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring i sundhedsrelateret livskvalitet målt som den fysiske komponent af SF-36 i forhold til placebo ved uge 24. Hos de patienter, som blev i samme behandling med golimumab, som de var randomiseret til fra studiestart, blev en forbedring i den fysiske komponent i SF-36 opretholdt til og med uge 104. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med golimumab, var forbedringen i den fysiske komponent SF-36 den samme fra uge 104 til og med uge 256. I GO-FORWARD og GO-AFTER blev der observeret statistisk signifikante forbedringer i træthed målt som funktionel vurdering af kronisk sygdomsbehandling (FACIT-F).

Psoriasisartrit

Golimumab sikkerhed og effekt blev vurderet i et, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie (GO-REVEAL) hos 405 voksne patienter med aktiv psoriasisartrit (≥ 3 hævede led og ≥ 3 ømme led) på trods af non-steroid anti-inflammatorisk (NSAID) eller DMARD-behandling. Patienter i dette studie har haft diagnosen PsA i mindst 6 måneder og har som minimum haft mild psoriasis sygdom. Patienter med hver subtype af psoriasisartrit blev inkluderet, inklusive polyartikulær artrit uden reumatoide noduli (43%), asymmetrisk perifer artrit (30%), distal interphalangeal (DIP) ledartrit (15%), spondylit med perifer artrit (11%) og artrit mutilans (1%). Tidligere behandling med anti-TNF midler var ikke tilladt. Golimumab eller placebo blev administreret subkutant hver 4. uge. Patienter blev randomiseret til placebo, golimumab 50 mg eller golimumab 100 mg. Patienter, som fik placebo, blev skiftet over til golimumab 50 mg efter uge 24. Ved uge 52 påbegyndte patienterne en åben langtidsopfølgningsperiode. Ca. 48% af patienterne fortsatte på stabile methotrexatdoser (≤ 25 mg/uge). De sammensatte primære endepunkter var den procentdel af patienterne, der opnåede ACR 20-respons ved uge 14 og ændring fra *baseline* i total-PsA modificeret vdH-S score ved uge 24.

Generelt blev der ikke observeret nogle klinisk relevante forskelle i effekten mellem golimumab 50 mg og 100 mg dosisregimerne til og med uge 104. I henhold til studiedesignet kan patienterne i langtidsopfølgningsperioden have skiftet mellem doserne 50 mg og 100 mg golimumab efter studielægens skøn.

Tegn og symptomer

De vigtigste resultater for 50 mg dosis ved uge 14 og 24 er vist i tabel 4 og beskrevet nedenfor.

Tabel 4
Nøgleresultater for effekt fra GO-REVEAL

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

* p < 0,05 for alle sammenligninger

^a n reflekterer randomiserede patienter; det reelle antal af patienter til vurdering ved hvert endepunkt kan variere med tidspunkterne

^b *Psoriasis Area and Severity Index*

^c Baseret på delmængden af patienter med $\geq 3\%$ BSA involveret ved *baseline*, 79 patienter (69,9%) i placebo gruppen og 109 (74,3%) i golimumab 50 mg-gruppen.

Respons blev observeret ved første evaluering (uge 4) efter den initiale golimumab-administration. Sammenlignelige ACR 20-respons blev observeret i uge 14 hos patienter med polyartikulær artrit uden reumatoide noduli og asymmetrisk perifer artrit PsA-subtyper. Antallet af patienter med andre PsA-subtyper var for lavt til at give en meningsfuld evaluering. Responsene var sammenlignelige hos golimumab-behandlede patienter, uanset om der blev givet MTX samtidigt eller ej. Blandt 146 patienter, som var randomiseret til golimumab 50 mg, var 70 stadig i denne behandling ved uge 104. Af disse 70 patienter havde henholdsvis 64, 46 og 31 patienter et ACR-respons på 20/50/70. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med golimumab, sås samme ACR-respons på 20-/50-/70 fra uge 104 til og med uge 256.

Der blev også observeret statistisk signifikant respons i DAS28 i uge 14 og 24 ($p < 0,05$).

Ved uge 24 sås der forbedringer i parametrene for perifer aktivitet, karakteristiske for psoriasisartrit (fx antallet af hævede led, antallet af smertefulde/ømme led, dactylitis og enthesitis) hos patienter behandlet med golimumab. Golimumab-behandling resulterede i signifikant forbedret fysisk funktion vurderet ved HAQ DI, samt signifikant forbedret sundhedsrelateret livskvalitet målt ved den fysiske og mentale komponent af SF-36. Blandt de patienter, som forblev på den golimumab-behandling, som de var randomiseret til ved studiestart, blev DAS28- og HAQ DI-respons bibeholdt til uge 104. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med golimumab, var DAS28- og HAQ DI-responset det samme fra uge 104 til og med uge 256.

Radiografisk respons

Strukturel ødelæggelse i både hænder og fødder blev vurderet radiografisk ved ændring fra *baseline* i vdH-S score, modificeret for PsA ved tilføjelse af distale interfalangeale (DIP) led i hænderne.

Behandling med golimumab 50 mg reducerede progressionshastigheden af ødelæggelse af de perifere led sammenlignet med placebo ved uge 24, målt i ændring i total modificeret vdH-S score (middel $\pm$ SD score var $0,27 \pm 1,3$ i placebogruppen sammenlignet med $-0,16 \pm 1,3$ i golimumab-gruppen; $p = 0,011$) i forhold til *baseline*. Ud af 146 patienter, som var randomiseret til golimumab 50 mg, var røntgendata tilgængelige for 126 patienter ved uge 52, hvoraf 77% viste ingen progression sammenlignet med *baseline*. Ved uge 104 var røntgendata tilgængelige for 114 patienter, og 77% viste ingen progression i forhold til *baseline*. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med golimumab, viste et lignende antal patienter ingen progression fra uge 104 til og med uge 256.

Aksial spondylartrit

Ankyloserende spondylit

Golimumabs virkning og sikkerhed blev undersøgt i et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (GO-RAISE) hos 356 voksne patienter med aktiv ankyloserende spondylit (defineret som *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) ≥ 4 og VAS for totale rygsmærter ≥ 4 på en skala på 0-10 cm). Patienter, der var inkluderet i dette studie, havde aktiv sygdom, selvom de var i behandling eller havde været i behandling med NSAID eller DMARD, og var ikke tidligere behandlet med anti-TNF. Golimumab eller placebo blev administreret subkutant hver 4. uge. Patienterne blev randomiseret til placebo, golimumab 50 mg og golimumab 100 mg, og fik samtidig lov til at fortsætte behandling med DMARD (MTX, SSZ og/eller HCQ). Det primære endepunkt var den procentdel af patienter, der opnåede Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group (ASAS) 20 respons i uge 14. Placebo kontrollerede effekt data blev samlet og analyseret frem til uge 24.

De vigtigste resultater for 50 mg dosis er vist i tabel 5 og beskrevet nedenfor. Generelt er der ingen klinisk relevant forskel i effektmålene mellem golimumab 50 mg og 100 mg doseringsregime til og med uge 24. I henhold til studiedesignet kan patienterne i langtidsopfølgningsperioden have skiftet mellem doserne 50 mg og 100 mg golimumab efter studielægens skøn.

Tabel 5
Nøgleresultater for effekt fra GO-RAISE

	Placebo	Golimumab 50 mg*
n ^a	78	138

Respondenter, % af patienterne		
ASAS 20		
Uge 14	22%	59%
Uge 24	23%	56%
ASAS 40		
Uge 14	15%	45%
Uge 24	15%	44%
ASAS 5/6		
Uge 14	8%	50%
Uge 24	13%	49%

* $p \leq 0,001$ for alle sammenligninger

^a n reflekterer randomiserede patienter; det reelle antal af patienter til vurdering ved hvert endepunkt kan variere med tidspunkterne

Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med golimumab, var andelen af patienter med ASAS 20- og ASAS 40-respons den samme fra uge 24 til og med uge 256.

Der blev også set statistisk signifikant respons i BASDAI 50, 70 og 90 ($p \leq 0,017$) i uge 14 og 24. Forbedringer i de vigtigste parametre for sygdomsaktivitet blev observeret ved den første evaluering (uge 4) efter golimumab-administration og ved uge 24. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med golimumab, sås samme hyppighed af forandringer i BASDAI i forhold til *baseline* fra uge 24 til og med uge 256. Der blev observeret samstemmende effekt hos patienterne uanset brugen af DMARD (MTX, sulfasalazin og/eller hydroxychloroquin), HLA-B27 antigenstatus eller *baseline*-CRP-niveau vurderet på ASAS 20-respons ved uge 14.

Golimumab-behandling resulterede i en signifikant forbedring af fysisk funktion, vurderet ved forandringer fra *baseline* i BASFI ved uge 14 og 24. Sundhedsrelateret livskvalitet målt som den fysiske komponent af SF-36 var også signifikant forbedret ved uge 14 og 24. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med golimumab, var forbedringen i fysisk funktion og helbredsrelateret livskvalitet den samme fra uge 24 til og med uge 256.

Non-radiografisk aksial spondylartrit

GO-AHEAD

Golimumab sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie (GO-AHEAD) hos 197 voksne patienter med svær, aktiv nr-aksial SpA (defineret som de patienter, der opfyldte ASAS-klassifikationskriterierne for aksial spondylartrit, men som ikke opfyldte de modificerede New York-kriterier for AS). De patienter, der deltog i dette studie, havde aktiv sygdom (defineret som BASDAI ≥ 4 og VAS for totale rygsmerter ≥ 4 , hver på en skala på 0-10 cm) på trods af aktuel eller tidligere NSAID-behandling og havde ikke tidligere fået behandling med biologiske lægemidler herunder anti-TNF-behandling. Patienterne blev vilkårligt randomiseret til placebo eller golimumab 50 mg givet subkutant hver 4. uge. Ved uge 16 gik patienterne ind i en åben periode, hvor alle patienter fik golimumab 50 mg subkutant hver 4. uge til og med uge 48 med vurderinger af virkning til og med uge 52 og sikkerhedsopfølgning til og med uge 60. Ca. 93% af patienterne, som fik golimumab i starten af den åbne studieforlængelse (uge 16), forblev i behandling til og med afslutningen af studiet (uge 52). Der blev udført analyser på populationerne *All Treated* (AT, N = 197) og *Objective Signs of Inflammation* (OSI, N = 158, defineret ved forhøjet CRP og/eller tegn på sakroiliit ved MRI ved *baseline*). Placebokontrollerede data vedrørende virkning blev indsamlet og analyseret til og med uge 16. Det primære endepunkt var andelen af patienter, der opnåede ASAS 20-respons ved uge 16. Nøgleresultaterne fremgår af tabel 6 og er beskrevet nedenfor.

Tabel 6
Nøgleresultater fra GO-AHEAD-studiet ved uge 16

Bedring i tegn og symptomer				
	All treated population (AT)		Objective signs of inflammation population (OSI)	
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Responders, % af patienterne				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS Partiel remission	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Hæmning af inflammation i led med sakroiliit (SI) målt ved MRI				
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
nc	87	74	69	61
Gennemsnitlig ændring i SPARCC ^d MRI-score for led med sakroiliit	-0.9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n afspejler randomiserede og behandlede patienter

^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 afspejler antal patienter med MRI-data ved *baseline* og uge 16

^d SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*)

** p < 0,0001 for golimumab vs placebo sammenligninger

* p < 0,05 for golimumab vs placebo sammenligninger

Der blev påvist statistisk signifikant bedring i tegn og symptomer på svær, aktiv nr-aksial SpA ved uge 16 hos patienter, der var blevet behandlet med golimumab 50 mg sammenlignet med placebo (tabel 6). Der sås bedring ved første vurdering (uge 4) efter den initiale administration af golimumab. SPARCC-scoren målt ved MRI viste statistisk signifikant reduktion af inflammation i led med sakroiliit ved uge 16 hos patienter, der blev behandlet med golimumab 50 mg sammenlignet med placebo (tabel 6). Smerte vurderet ved VAS for totale rygsmerter og natlige rygsmerter og sygdomsaktivitet målt ved ASDAS-C viste også statistisk signifikant bedring fra *baseline* til uge 16 hos patienter, der blev behandlet med golimumab 50 mg sammenlignet med placebo (p < 0,0001).

Der blev påvist statistisk signifikant bedring i spinal mobilitet vurderet ved BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) og i fysisk funktion vurderet ved BASFI hos patienter, der var blevet behandlet med golimumab 50 mg sammenlignet med patienter i placebogruppen (p < 0,0001). Patienter, der var blevet behandlet med golimumab, oplevede signifikant flere forbedringer i helbredsrelateret livskvalitet, vurderet ved ASQoL, EQ-5D samt fysiske og mentale komponenter af SF-36, og oplevede signifikant flere forbedringer i ydeevne vurderet ved større forbedring i nedsat arbejdsevne totalt set og i nedsat aktivitetsniveau vurderet ved WPAI-spørgeskemaet end patienter, der fik placebo.

For alle endepunkterne beskrevet ovenfor blev der også påvist statistisk signifikante resultater i OSI-populationen ved uge 16.

I både AT- og OSI-populationen fortsatte bedringen i tegn og symptomer, spinal mobilitet, fysisk funktion, livskvalitet og produktivitet, som blev observeret ved uge 16 hos de patienter, der blev behandlet med golimumab 50 mg, hos de patienter, der stadig var i studiet ved uge 52.

GO-BACK

Virkning og sikkerhed af fortsat behandling med golimumab (fuld eller reduceret doseringshyppighed) sammenlignet med seponering af behandling blev vurderet hos voksne patienter (i alderen 18-45 år) med aktiv nr-aksial SpA, som udviste vedvarende remission i løbet af 10 måneder med månedlig behandling med ikke-blindet golimumab (GO-BACK). Egnede patienter (som opnåede klinisk respons ved måned 4 og inaktiv sygdomsstatus (ASDAS < 1,3) ved både måned 7 og 10), som indtrådte i den dobbeltblindede seponeringsfase, blev randomiseret til fortsat månedlig behandling med golimumab (fuldt behandlingsregime, N = 63), behandling hver 2. måned med golimumab (reduceret behandlingsregime, N = 63) eller månedlig behandling med placebo (seponering af behandling, N = 62) i op til ca. 12 måneder.

Det primære virkningsendepunkt var andelen af patienter uden opblussen af sygdomsaktivitet. Patienter, der oplevede en opblussen af sygdommen, dvs. fik en ASDAS indsamlet ved 2 på hinanden følgende vurderinger, som begge viste enten en absolut score på $\geq 2,1$ eller en stigning efter seponering på $\geq 1,1$ i forhold til måned 10 (afslutningen af den ikke-blindede periode), genoptog månedlig behandling med golimumab i en ikke-blindet genbehandlingsfase med henblik på at karakterisere klinisk respons.

Klinisk respons efter dobbeltblindet seponering af behandling

Blandt de 188 patienter med inaktiv sygdom, som fik mindst en dosis dobbeltblindet behandling, oplevede en signifikant ($p < 0,001$) større andel af patienterne ikke en opblussen af sygdommen, da de fortsatte behandlingen med golimumab med enten et fuldt behandlingsregime (84,1%), eller et reduceret behandlingsregime (68,3%) sammenlignet med seponering af behandling (33,9%) (tabel 7).

Tabel 7
Analyse af andelen af patienter uden opblussen af sygdommen^a
Fuldt analysesæt (FAS)-population (periode 2 – dobbeltblindet)

Behandling	n/N	%	Difference in % vs Placebo	
			Estimat (95% CI) ^b	p-Value ^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		

Det fulde analysesæt inkluderer alle randomiserede deltagere, som opnåede inaktiv sygdom i periode 1 og fik mindst en dosis blindet studiebehandling.

^a Defineret som ASDAS ved 2 på hinanden følgende besøg, som begge viser enten en absolut score $\geq 2,1$ eller en stigning efter seponering på $\geq 1,1$ i forhold til måned 10 (besøg 23).

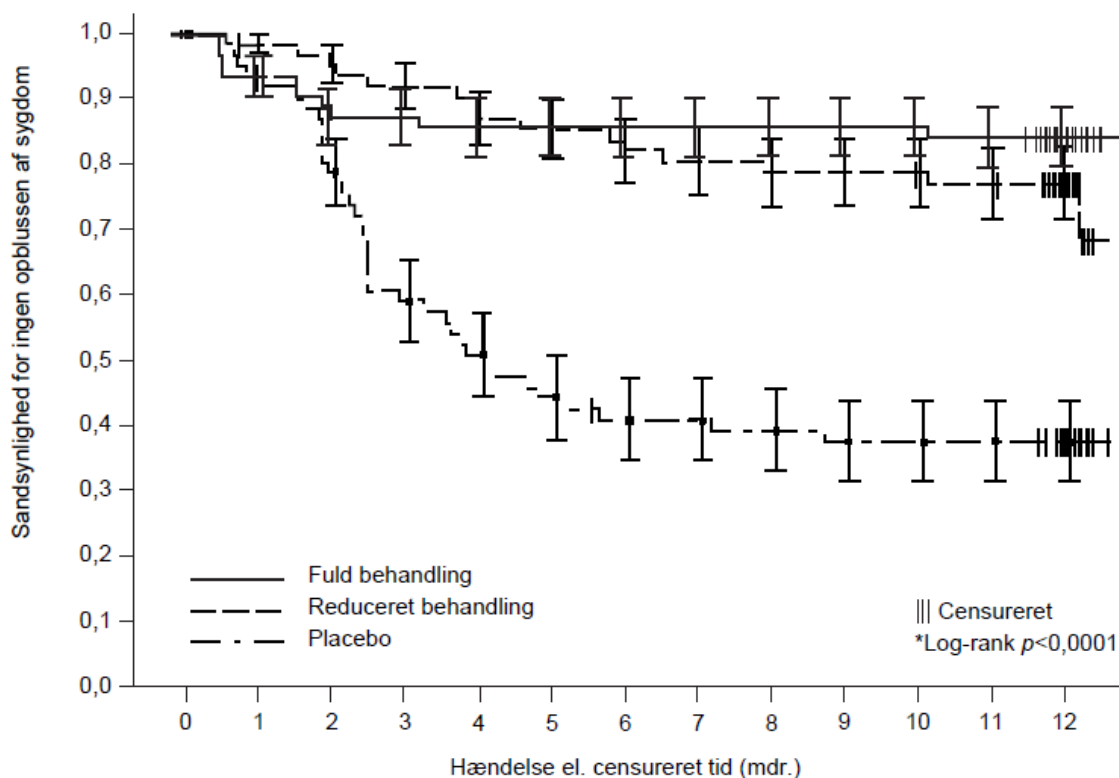
^b Type I-fejlprocent over multiple behandlingssammenligninger (GLM SC QMT *versus* placebo og GLM SC Q2MT *versus* placebo) blev kontrolleret ved hjælp af en sekventiel (*step-down*) testprocedure. Afledt på basis af den stratificerede Miettinen og Nurminen-metode med CRP-niveau (> 6 mg/l eller ≤ 6 mg/l) som stratificeringsfaktor.

Deltagere, som forlod periode 2 før tid og før en 'opblussen' af sygdommen vil blive medregnet som havende en 'opblussen' af sygdommen.

N = Samlet antal deltagere; n = antal deltagere uden en opblussen af sygdommen; GLM = golimumab; SC = subkutan, QMT = månedlig dosering; Q2MT = dosering hver anden måned.

Forskellen i tid-til-første opblussen af sygdommen mellem gruppen med seponering af behandling og begge behandlingsgrupper med golimumab er vist i figur 1 (log-rank $p < 0,0001$ for hver sammenligning). I placebogruppen startede opblussen af sygdommen ca. 2 måneder efter golimumab blev seponeret, hvor størstedelen af opblussen af sygdom forekom inden for 4 måneder efter seponering af behandlingen (figur 1).

Figur 1: Kaplan-Meier-analyse af tid-til-første opblussen af sygdom



Deltagere i risikogruppe

GLM QMT	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM Q2MT	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	19
PBO	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	10

*Endepunkt er ikke justeret for multiplicitet. Stratificeret ud fra CRP-niveau (> 6 mg/l eller ≤ 6 mg/l). Opblussen af sygdom blev defineret som en ASDAS ved 2 på hinanden følgende besøg, som begge viste enten en absolut score på $\geq 2,1$ eller en stigning efter seponering på $\geq 1,1$ i forhold til måned 10 (besøg 23). Deltagere uden opblussen af sygdom blev censureret på seponeringstidspunktet eller ved måned 13 i periode 2 med dobbeltblindet behandling. Starten på periode 2 repræsenterer dag 1 i Kaplan-Meier-analysen for det fulde analysesæt.

Klinisk respons på genbehandling for en opblussen af sygdommen

Klinisk respons blev defineret som en BASDAI-forbedring på ≥ 2 eller $\geq 50\%$ i forhold til gennemsnittet af de 2 på hinanden følgende BASDAI-scoringer, der tilskrives opblussen af sygdommen. Af de 53 deltagere i regimet med reduceret dosering eller regimet med seponering af behandling, der havde bekræftet opblussen af sygdommen, opnåede 51 (96,2%) et klinisk respons på golimumab inden for de første 3 måneders genbehandling, selvom færre patienter (71,7%) havde vedvarende respons i alle 3 måneder.

Colitis ulcerosa

Golimumab virkning blev vurderet i to randomiserede, dobbeltblindede, placekontrollerede kliniske studier hos voksne patienter.

Induktionsstudiet (PURSUIT-Induction) vurderede patienter med moderat til svær, aktiv colitis ulcerosa (Mayo-score 6 til 12; endoskopi-subscore ≥ 2) med utilstrækkeligt respons på eller som ikke kunne tåle konventionelle behandlinger, eller som var afhængige af kortikosteroid. I doseringsdelen af studiet blev 761 patienter randomiseret til at få enten 400 mg golimumab subkutant i uge 0 og 200 mg i uge 2 eller 200 mg golimumab subkutant i uge 0 og 100 mg i uge 2 eller placebo subkutant i uge 0 og 2. Samtidige stabile doser af orale aminosalicylater, kortikosteroider og/eller immunmodulerende lægemidler var tilladt. golimumabs virkning til og med uge 6 blev vurderet i dette studie.

Resultatet fra vedligeholdelsesstudiet (PURSUIT-Maintenance) var baseret på vurdering af 456 patienter, som opnåede klinisk respons på forudgående golimumab-induktion. Patienterne blev randomiseret til at få golimumab 50 mg, golimumab 100 mg eller placebo subkutant hver 4. uge.

Samtidige stabile doser af orale aminosalicylater og/eller immunmodulerende lægemidler var tilladt. Kortikosteroider skulle nedtrappes ved starten af vedligeholdelsesstudiet. Golimumabs virkning til og med uge 54 blev vurderet i dette studie. Patienter, som havde gennemført vedligeholdelsesstudiet til og med uge 54, fortsatte behandlingen i en studieforlængelse, hvor virkning blev vurderet til og med uge 216. Vurderingen af virkning i studieforlængelsen blev baseret på ændringer i brug af kortikosteroider, lægens globale vurdering af sygdomsaktivitet og forbedring af livskvalitet målt ved spørgeskemaet *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ).

Table 8
Key efficacy outcomes from PURSUIT - Induction and PURSUIT - Maintenance

Key efficacy outcomes from PURSUIT – Induction and PURSUIT – Maintenance			
PURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	Golimumab 200/100 mg N = 253	
Procentdel af patienter			
Patienter med klinisk respons i uge 6 ^a	30%	51%**	
Patienter med klinisk remission i uge 6 ^b	6%	18%**	
Patienter med heling af slimhinde i uge 6 ^c	29%	42%*	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo ^d N = 154	Golimumab 50 mg N = 151	Golimumab 100 mg N = 151
Procentdel af patienter			
Vedligeholdelse af respons (patienter med klinisk respons til og med uge 54) ^e	31%	47%*	50%**
Vedvarende remission (patienter med klinisk remission i både uge 30 og uge 54) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = antal patienter

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a Defineret som fald i forhold til *baseline* i Mayo-scoren med ≥ 30% og ≥ 3 point, ledsaget af et fald i rektal-blødning-subscore på ≥ 1 eller en rektal-blødning-subscore på 0 eller 1.

^b Defineret som en Mayo-score ≤ 2 point, uden individuel subscore > 1

^c Defineret som 0 eller 1 på endoskopi-subscoren i Mayo-scoren.

^d Kun golimumab -induktion.

^e Patienterne blev vurderet for UC-sygdomsaktivitet ved partiel Mayo-score hver 4. uge (manglende respons blev bekræftet ved endoskopi). Derfor var en patient, som opretholdt respons, i en tilstand af vedvarende klinisk respons ved hver evaluering til og med uge 54.

^f En patient skulle være i remission i både uge 30 og 54 (uden at udvise manglende respons på noget tidspunkt til og med uge 54) for at opnå varig remission.

^g Hos patienter, der vejede < 80 kg, udviste en større del af de patienter, der fik 50 mg vedligeholdelsesbehandling, vedvarende klinisk remission sammenlignet med dem, der fik placebo.

Flere golimumab -behandlede patienter udviste vedvarende heling af slimhinden (patienter med heling af slimhinde i både uge 30 og uge 54) i 50 mg-gruppen (42%, nominel p-værdi < 0,05) og i 100 mg-gruppen (42%, p < 0,005) sammenlignet med patienterne i placebogruppen (27%).

Blandt de 54% af patienterne (247/456), der fik samtidig kortikosteroid-behandling ved starten af PURSUIT-Maintenance, var den andel af patienterne, som opretholdt klinisk respons til og med uge 54, og som ikke fik samtidig kortikosteroid-behandling i uge 54, større i 50 mg-gruppen (38%, 30/78) og 100 mg-gruppen (30%, 25/82) end i placebogruppen (21%, 18/87). Den andel af patienterne, som havde seponeret kortikosteroider ved uge 54, var større i 50 mg-gruppen (41%, 32/78) og 100 mg-gruppen (33%, 27/82) end i placebogruppen (22%, 19/87). Blandt de patienter, som indtrådte i

studieforlængelsen, blev andelen af forsøgspersoner, som forblev kortikosteroidfrie, generelt opretholdt til og med uge 216.

Patienter, som ikke opnåede klinisk respons ved uge 6 i induktionsstudierne PURSUIT-Induction, fik golimumab 100 mg hver 4. uge i vedligeholdelsesstudiet PURSUIT-Maintenance. Ved uge 14 opnåede 28% af disse patienter respons defineret ud fra partiel Mayo-score (fald på ≥ 3 point sammenlignet med induktionsstart). Ved uge 54 var de observerede kliniske resultater hos disse patienter sammenlignelige med de kliniske resultater, som blev indberettet for patienterne, der opnåede klinisk respons ved uge 6.

Ved uge 6 forbedrede golimumab livskvaliteten væsentligt målt ved ændring i forhold til *baseline* ved en sygdomsspecifik metode, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ). Blandt de patienter, som fik golimumab vedligeholdelsesbehandling, blev forbedringen af livskvaliteten målt ved IBDQ opretholdt til og med uge 54.

Ca. 63% af patienterne, som fik golimumab i starten af studieforlængelsen (uge 56), forblev i behandling til og med afslutningen af studiet (sidste administration af golimumab ved uge 212).

Immunogenicitet

Antistoffer mod golimumab kan udvikles under behandling med golimumab. Dannelsen af antistoffer mod golimumab kan være forbundet med nedsat systemisk eksponering for golimumab, men der er ikke observeret nogen tydelig sammenhæng mellem antistofudvikling og effekt. Tilstedeværelsen af antistoffer mod golimumab kan øge risikoen for reaktioner på injektionsstedet (se afsnit 4.8).

Pædiatrisk population

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

Golimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret seponeringsstudie (GO-KIDS) hos 173 børn (i alderen 2 til 17 år) med aktiv pJIA med mindst 5 aktive led og utilstrækkeligt respons på MTX. Børn med et polyartikulært forløb af JIA (reumatoid-faktor-positiv eller -negativ polyartrit, udvidet oligoartrit, juvenil psoriasisartrit eller systemisk JIA uden aktuelle systemiske symptomer) blev inkluderet i studiet. Det gennemsnitlige antal aktive led ved *baseline* var 12, og det mediane CRP var 0,17 mg/dl.

Studiets del 1 bestod af en 16-ugers åben fase, hvor de 173 inkluderede børn fik golimumab 30 mg/m² (højst 50 mg) subkutant hver 4. uge og MTX. De 154 børn, der opnåede et pædiatrisk ACR 30-respons ved uge 16, fortsatte i studiets del 2, den randomiserede seponeringsfase, og fik golimumab 30 mg/m² (højst 50 mg) + MTX eller placebo + MTX hver 4. uge. Efter opblussen af sygdommen fik børnene golimumab 30 mg/m² (højst 50 mg) + MTX. Ved uge 48 fortsatte børnene i en længerevarende udvidelsesfase.

Børnene i dette studie udviste pædiatrisk ACR 30-, 50-, 70- og 90-respons fra uge 4.

Ved uge 16 udviste 87% af børnene pædiatrisk ACR 30-respons, og henholdsvis 79%, 66% og 36% af børnene udviste pædiatrisk ACR 50-, 70- og 90-respons. Ved uge 16 havde 34% af børnene inaktiv sygdom defineret som tilstedeværelse af alle følgende komponenter: ingen led med aktiv artrit; ingen feber, udslæt, serosit, splenomegali, hepatomegali eller generaliseret lymfadenopati på grund af JIA; ingen aktiv uveit; normal SR (< 20 mm/time) eller CRP ($< 1,0$ mg/dl); lægers globale vurdering af sygdomsaktivitet (≤ 5 mm på VAS-skalaen); varighed af morgenstivhed < 15 minutter.

Ved uge 16 udviste alle pædiatriske ACR-komponenter klinisk relevant forbedring i forhold til *baseline* (se tabel 9).

Tabel 9
Forbedring i forhold til *baseline* for pædiatriske ACR-komponenter ved uge 16^a

	Gennemsnitlig forbedring i procent
--	------------------------------------

	Golimumab 30 mg/m ² n ^b = 173
Lægers globale vurdering af sygdomsaktivitet (VAS ^c 0-10 cm)	88%
Patienters/forældres globale vurdering af generelt velbefindende (VAS 0-10 cm)	67%
Antal aktive led	92%
Antal led med begrænset bevægelse	80%
Fysisk funktion ved CHAQ ^d	50%
SR (mm/time) ^e	33%

^a *baseline* = uge 0

^b "n" antal inkluderede patienter

^c VAS: Visual Analogue Scale

^d CHAQ: Child Health Assessment Questionnaire

^e SR (mm/time): sænkingsreaktion (mm pr. time)

Det primære endepunkt, andelen af børn som udviste pædiatrisk ACR 30-respons ved uge 16, og som ikke oplevede opblussen af sygdommen mellem uge 16 og uge 48, blev ikke opnået. Størstedelen af børnene oplevede ikke opblussen af sygdommen mellem uge 16 og uge 48 (henholdsvis 59% i gruppen med golimumab + MTX og 53% i gruppen med placebo + MTX; p = 0,41).

En præ-specificeret undergruppeanalyse af det primære endepunkt i forhold til *baseline* CRP (≥ 1 mg/dl *versus* < 1 mg/dl) viste højere forekomst af opblussen af sygdommen i placebo + MTX-gruppen *versus* golimumab + MTX-gruppen blandt forsøgspersoner med CRP ≥ 1 mg/dl ved *baseline* (87% *versus* 40%; p = 0,0068).

Ved uge 48 udviste henholdsvis 53% og 55% af børnene i golimumab + MTX-gruppen og placebo + MTX-gruppen pædiatrisk ACR 30-respons, og henholdsvis 40% og 28% af børnene i golimumab + MTX-gruppen og placebo + MTX-gruppen opnåede inaktiv sygdom.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med golimumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med colitis ulcerosa (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Mediantiden til at nå maksimal serumkoncentration (T_{max}) efter en enkelt subkutan administration af golimumab til raske forsøgspersoner eller patienter med RA varierede fra 2 til 6 dage. Gennemsnittet $\pm$ standardafvigelsen af den maksimale serumkoncentration (C_{max}) var $3,1 \pm 1,4$ μ g/ml efter en subkutan injektion af 50 mg golimumab til en række raske forsøgspersoner.

Efter en enkelt subkutan injektion på 100 mg var absorptionen af golimumab den samme fra overarm, abdomen og lår med en gennemsnitlig absolut biotilgængelighed på 51%. Den absolutte biotilgængelighed af en dosis på 50 mg eller 200 mg golimumab forventes at være den samme, da golimumab udviste tilnærmelsesvis dosis-proportional farmakokinetik efter subkutan administration.

Fordeling

Efter en enkelt i.v.-injektion var det gennemsnitlige fordelingsvolumen 115 ± 19 ml/kg.

Elimination

Den systemiske clearance af golimumab blev estimeret til $6,9 \pm 2,0$ ml/dag/kg. Den terminale halveringstid blev estimeret til ca. 12 ± 3 dage hos raske forsøgspersoner, og samme værdier blev observeret hos patienter med RA, PsA, AS eller UC.

Efter subkutan administration af 50 mg golimumab hver 4. uge til patienter med RA, PsA eller AS, nåede serumkoncentrationen *steady-state* ved uge 12. Ved samtidig administration af MTX resulterede 50 mg golimumab subkutan hver 4. uge i en gennemsnitlig ($\pm$ standardafvigelse) *steady-state*-dalserumkoncentration på ca. $0,6 \pm 0,4$ µg/ml hos RA-patienter med aktiv RA på trods af MTX-behandling, og på ca. $0,5 \pm 0,4$ µg/ml hos patienter med aktiv PsA og ca. $0,8 \pm 0,4$ µg/ml hos patienter med AS. Den gennemsnitlige *steady-state*-dalkoncentration af golimumab i serum hos patienter med nr-aksial SpA var den samme som den, der blev observeret hos patienter med AS efter subkutan administration af 50 mg golimumab hver 4. uge.

Patienter med RA, PsA eller AS, som ikke samtidig fik MTX, havde ca. 30% lavere *steady-state*-dalserumkoncentration af golimumab sammenlignet med dem, der fik MTX samtidigt. Hos et begrænset antal RA-patienter, som blev behandlet med subkutan golimumab i 6 måneder, reducerede samtidig brug af MTX den tilsyneladende clearance af golimumab med ca. 36%. Imidlertid viser populations-farmakokinetiske analyser, at samtidig brug af NSAID, orale kortikosteroider eller sulfasalazin ikke påvirker den tilsyneladende clearance af golimumab.

Efter induktionsdoser på 200 mg og 100 mg golimumab i henholdsvis uge 0 og 2 og vedligeholdelsesdoser på 50 mg eller 100 mg subkutan hver 4. uge derefter til patienter med UC nåede serumkoncentrationen af golimumab *steady-state* ca. 14 uger efter behandlingsstart. Behandling med 50 mg eller 100 mg golimumab subkutan hver 4. uge i vedligeholdelsesperioden medførte en gennemsnitlig *steady-state*-dalserumkoncentration på henholdsvis ca. $0,9 \pm 0,5$ µg/ml og $1,8 \pm 1,1$ µg/ml.

Hos patienter med UC, der blev behandlet med 50 mg eller 100 mg golimumab subkutan hver 4. uge, havde samtidig behandling med immunmodulerende lægemidler ingen større indvirkning på golimumabs *steady-state*-dalserumkoncentration.

Patienter, der udviklede antistoffer mod golimumab, havde generelt en lav *steady-state*-dal-serumkoncentration af golimumab (se pkt. 5.1).

Linearitet

Golimumab udviste tilnærmelsesvis dosis-proportional farmakokinetik hos patienter med RA efter en enkelt intravenøs dosis i intervallet 0,1 til 10,0 mg/kg. Efter en enkelt subkutan dosis hos raske forsøgspersoner sås også tilnærmelsesvis dosisproportional farmakokinetik i et interval på 50 mg til 400 mg.

Vægtens indvirkning på farmakokinetikken

Der var en tendens til en højere tilsyneladende clearance af golimumab ved øget vægt (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Golimumabs farmakokinetik blev bestemt hos 173 børn i alderen 2 til 17 år med pJIA. I pJIA-studiet havde de børn, der fik golimumab 30 mg/m² (højest 50 mg) subkutan hver 4. uge, en gennemsnitlig dal-golimumab-koncentration i serum ved *steady state*, som var den samme på tværs af forskellige aldersgrupper, og som også var lig med eller lidt højere end dalkoncentrationen hos voksne RA-patienter, som fik 50 mg golimumab hver 4. uge.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk populationsanalyse og simulering hos børn med pJIA bekræftede forholdet mellem serumeksponering af golimumab og klinisk effekt og understøtter, at der ved doseringsregimet for golimumab på 50 mg hver 4. uge hos børn med pJIA, der vejer mindst 40 kg, opnås samme eksponering, som er vist at være effektiv hos voksne.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Der er ikke udført mutagenicitetsstudier, fertilitetsstudier hos dyr og langvarige karcinogenicitetsstudier med golimumab.

I et studie af fertilitet og generel reproduktiv funktion hos mus blev antallet af gravide mus reduceret ved brug af et tilsvarende antistof som selektivt hæmmede den funktionelle aktivitet af TNF α . Det er ukendt, om dette skyldes en effekt hos mus af hankøn og/eller hunkøn. I et udviklingstoksicitetsstudie i mus, hvor de fik administreret det samme antistof, og i cynomolgusaber, der fik golimumab, var der ingen indikation for modertoksicitet, embryotoksicitet eller teratogenitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

L-histidin
L-histidinhydrochlorid-monohydrat
trehalose
polysorbat 80 (E 433)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Gotenfia kan opbevares ved temperaturer på op til højst 25 °C i en enkelt periode på op til 15 dage, men den oprindelige udløbsdato, der er trykt på kartonen, må ikke overskrides. Den nye udløbsdato skal skrives på kartonen (op til 15 dage efter datoen for udtagning fra køleskab).

Når Gotenfia har været opbevaret ved stuetemperatur, må det ikke sættes tilbage på køl igen. Gotenfia skal kasseres, hvis det ikke er anvendt inden for de 15 dages opbevaring ved stuetemperatur.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Gotenfia 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0,5 ml opløsning i en fyldt injektionssprøjte (Type 1-glas) med en fast kanyle (rustfri stål) og en kanylebeskyttelseshætte (gummi indeholdende latex). Gotenfia findes i pakker indeholdende 1 fyldt injektionssprøjte og 3 fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Gotenfia leveres som en fyldt injektionssprøjte til engangsbrug. Hver pakning leveres med en brugsvejledning, der fuldt beskriver brugen af injektionssprøjten. Efter den fyldte injektionssprøjte er taget ud af køleskabet, skal den nå stuetemperatur i løbet af 30 minutter, før Gotenfia injiceres. Injektionssprøjten må ikke rystes.

Opløsningen er klar til let opaliserende, farveløs til lys gul og kan indeholde få små gennemsigtige eller hvide partikler af protein. Dette er ikke usædvanligt for opløsninger indeholdende protein. Gotenfia må ikke anvendes, hvis opløsningen er misfarvet, uklar eller indeholder synlige fremmede partikler.

En detaljeret vejledning for klargøring og administration af Gotenfia i en fyldt injektionssprøjte er inkluderet i indlægssedlen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gotenfia 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml fyldt injektionssprøjte indeholder 100 mg golimumab*

* Humant IgG1κ monoklonalt antistof fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi i en kinestisk hamster-ovarie (CHO) cellelinje.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på
Hver ml indeholder 0,2 mg polysorbat 80.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte (injektion)

Opløsningen er klar til let opaliserende og farveløs til lysegul.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit (RA)

Gotenfia er i kombination med methotrexat (MTX) indiceret til:

- behandling af moderat til svær, aktiv, reumatoid artrit hos voksne patienter, når responset på sygdomsmodulerende, antireumatiske lægemidler (DMARDs), inklusive MTX, har været utilstrækkeligt.
- behandling af svær, aktiv og progressiv reumatoid artrit hos voksne patienter, som ikke tidligere har været behandlet med MTX.

Det er vist, at golimumab i kombination med MTX nedsætter progressionshastigheden for ledbeskadigelse målt ved røntgen og fremmer den fysiske funktionsevne.

Se produktresumé for Gotenfia 50 mg for oplysninger vedrørende juvenil idiopatisk artrit.

Psoriasisartrit (PsA)

Gotenfia er alene eller i kombination med MTX indiceret til behandling af aktiv og progressiv psoriasisartrit hos voksne, hvor responset på tidligere DMARD-behandling har været utilstrækkeligt. Det er blevet vist, at golimumab nedsætter progressionshastigheden af ødelæggelsen af de perifere led, målt ved røntgen, hos patienter med polyartikulære symmetriske undertyper af sygdommen (se pkt. 5.1) og fremmer den fysiske funktionsevne.

Aksial spondylartrit

Ankyloserende spondylit (AS)

Gotenfia er indiceret til behandling af svær, aktiv ankyloserende spondylit hos voksne, som har reageret utilstrækkeligt på konventionel behandling.

Non-radiografisk aksial spondylartrit (nr-aksial SpA)

Gotenfia er indiceret til behandling af voksne med svær, aktiv non-radiografisk aksial spondylartrit med objektive tegn på inflammation indikeret ved forhøjet C-reaktivt protein (CRP) og/eller påvist ved MRI (MR-scanning), som ikke har responderet tilstrækkeligt på eller er intolerante over for non-steroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID).

Colitis ulcerosa (UC)

Gotenfia er indiceret til behandling af moderat til svær, aktiv colitis ulcerosa hos voksne patienter, som har haft utilstrækkelig respons på konventionel behandling herunder kortikosteroider og 6-mercaptopurin (6-MP) eller azathioprin (AZA), eller som er intolerante over for eller har kliniske kontraindikationer for sådanne behandlinger.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres og overvåges af kvalificerede læger med erfaring i diagnosticering og behandling af reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserende spondylit, non-radiografisk aksial spondylartrit eller colitis ulcerosa. Patienter, som behandles med Gotenfia, skal have udleveret et patientinformationskort.

Dosering

Reumatoid artrit

Gotenfia 50 mg indgives en gang om måneden på den samme dato hver måned.
Gotenfia skal anvendes sammen med MTX.

Psoriasisartrit, ankyloserende spondylit eller non-radiografisk aksial spondylartrit

Gotenfia 50 mg indgives en gang om måneden på den samme dato hver måned.

For alle ovennævnte indikationer tyder tilgængelige data på, at klinisk respons normalt opnås inden for 12 til 14 ugers behandling (efter 3-4 doser). Hos patienter, der ikke viser tegn på terapeutisk virkning inden for denne periode, bør fortsat behandling revurderes.

Patienter med kropsvægt over 100 kg

For alle ovennævnte indikationer gælder det, at hos patienter med RA, PsA, AS eller nr-aksial SpA med en kropsvægt på mere end 100 kg, som ikke har opnået tilstrækkeligt klinisk respons efter 3 til 4 doser, kan en forøgelse af golimumab-dosis til 100 mg en gang om måneden overvejes under hensyntagen til den øgede risiko for visse alvorlige bivirkninger ved 100 mg dosen sammenlignet med 50 mg dosen (se pkt. 4.8). Hvis der ikke er tegn på terapeutisk virkning efter 3 til 4 ekstra doser af 100 mg, bør fortsat behandling revurderes.

Colitis ulcerosa

Patienter med legemsvægt < 80 kg

Gotenfia gives med en initialdosis på 200 mg efterfulgt af 100 mg i uge 2. Patienter med tilstrækkeligt respons bør have 50 mg i uge 6 og derefter hver 4. uge. Patienter med utilstrækkeligt respons kan have fordel af at fortsætte med 100 mg i uge 6 og derefter hver 4. uge (se pkt. 5.1).

Patienter med legemsvægt ≥ 80 kg

Gotenfia gives med en initialdosis på 200 mg efterfulgt af 100 mg i uge 2 og derefter 100 mg hver 4. uge (se pkt. 5.1).

Under vedligeholdelsesbehandlingen kan kortikosteroider nedtrappes i henhold til de kliniske retningslinjer.

Foreliggende data antyder, at klinisk respons sædvanligvis opnås inden for 12-14 ugers behandling (efter 4 doser). Fortsat behandling bør genovervejes hos patienter, som ikke viser tegn på terapeutisk virkning inden for denne periode.

Glemte dosis

Hvis en patient glemmer at injicere Gotenfia på den planlagte dato, skal den glemte dosis injiceres, så snart patienten husker det. Patienterne skal instrueres i, at de ikke skal injicere en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Den næste dosis skal administreres efter følgende retningslinjer:

- hvis dosis gives mindre end 2 uger for sent, skal patienten injicere den glemte dosis og fortsætte med den oprindelige behandlingsplan.
- hvis dosis gives mere end 2 uger for sent, skal patienten injicere den glemte dosis, og der skal udarbejdes en ny behandlingsplan ud fra datoen for denne injektion.

Særlige populationer

Ældre (≥ 65 år)

Dosisjusteringer er ikke påkrævet hos ældre patienter.

Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

Gotenfia er ikke undersøgt hos denne patientpopulation. Der kan ikke gives dosisanbefalinger.

Pædiatrisk population

Golimumab bør ikke anvendes til børn under 18 år.

Administration

Gotenfia er til subkutan anvendelse. Hvis lægen finder det hensigtsmæssigt, kan patienten selv injicere efter passende træning i subkutan injektionsteknik - med den nødvendige lægelige opfølgning.

Patienterne skal instrueres i at injicere den fulde mængde af Gotenfia i henhold til den detaljerede brugsvejledning, som findes i indlægssedlen. Hvis det er nødvendigt med flere injektioner, skal disse gives forskellige steder på kroppen.

Se pkt. 6.6 for håndteringsvejledning.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med aktiv tuberkulose (TB) eller andre alvorlige infektioner såsom sepsis og opportunistiske infektioner (se pkt. 4.4).

Patienter med moderat eller svært hjertesvigt (NYHA-funktionsklasse III/IV) (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infektioner

Patienter skal monitoreres nøje for infektioner inklusive tuberkulose før, under og efter behandling med golimumab. Da eliminationen af golimumab kan tage op til fem måneder, bør monitorering fortsætte i denne periode. Behandling med golimumab må ikke fortsættes, hvis en patient udvikler en alvorlig infektion eller sepsis (se pkt. 4.3).

Golimumab bør ikke gives til patienter med en klinisk betydende, aktiv infektion. Forsigtighed bør udvises, når brug af golimumab overvejes til patienter med kronisk infektion eller med tilbagevendende infektioner i anamnesen. Patienter bør efter behov informeres om og undgå potentielle risikofaktorer for infektion.

Patienter, der er i behandling med TNF-blokkere, er mere modtagelige over for alvorlige infektioner. Der er hos patienter behandlet med golimumab set bakterieinfektioner (inklusive sepsis og pneumoni), mykobakterielle infektioner (inklusive TB), invasive svampeinfektioner og andre opportunistiske infektioner, hvoraf nogle var dødelige. Nogle af disse alvorlige infektioner forekom hos patienter i samtidig immunsuppressiv behandling, som udover deres underliggende sygdom kunne være disponeret for infektioner. Patienter, som udvikler en ny infektion, mens de er i behandling med golimumab, bør monitoreres tæt og gennemgå en komplet diagnostisk evaluering. Behandling med golimumab bør seponeres, hvis en patient udvikler en ny alvorlig infektion eller sepsis, og passende antimikrobiel eller antimykotisk behandling bør initieres, indtil infektionen er under kontrol.

For patienter, som har boet eller rejst i områder, hvor invasive svampeinfektioner såsom histoplasmose, kokcidioidomykose eller blastomykose er endemiske, bør fordele og risici ved golimumab-behandling overvejes omhyggeligt, før golimumab-behandling initieres. Hos patienter i risikogruppe, der bliver behandlet med golimumab, skal invasiv svampeinfektion mistænkes, hvis patienten udvikler en alvorlig systemisk sygdom. Diagnosticering af og administration af empirisk antimykotisk behandling hos disse patienter skal om muligt foretages i samråd med en læge, der har ekspertise i behandling af patienter med invasiv svampeinfektion.

Tuberkulose

Der er hos patienter behandlet med golimumab set tilfælde af tuberkulose. Det bør bemærkes, at der i størstedelen af disse tilfælde var tale om tuberkulose med ekstrapulmonal placering i form af enten lokal eller dissemineret sygdom.

Før behandling med golimumab påbegyndes, skal alle patienter evalueres for både aktiv og inaktiv ("latent") tuberkulose. Denne vurdering skal omfatte en detaljeret anamnese vedrørende eventuel tidligere tuberkulose eller mulig tidligere kontakt med personer med tuberkulose samt tidligere og/eller nuværende immunsuppressiv behandling. Passende screeningsstudier, såsom tuberkulintest, blodprøve og røntgen af thorax, bør udføres hos alle patienter (lokale vejledninger kan være gældende). Det anbefales, at udførelsen af disse studier registreres på patientens informationskort. Opmærksomheden henledes på risikoen for falske negative resultater af tuberkulin-hudprøven, især hos patienter der er alvorligt syge eller immunsupprimerede.

I tilfælde af aktiv tuberkulose må golimumab behandling ikke påbegyndes (se pkt. 4.3).

Hvis der er mistanke om latent tuberkulose, bør en læge med ekspertise i behandling af tuberkulose konsulteres. I alle situationer beskrevet nedenfor, bør balancen mellem fordele og risici ved golimumab behandling vurderes meget nøje.

Hvis der diagnosticeres inaktiv ("latent") tuberkulose, skal anti-tuberkulosebehandling påbegyndes i henhold til lokale vejledninger, før initiering af golimumab behandling.

Til patienter, der har adskillige eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose og har en negativ test for latent tuberkulose, bør anti-tuberkulosebehandling overvejes før initieringen af golimumab. Anvendelsen af anti-tuberkulosebehandling bør også overvejes før initieringen af golimumab hos patienter med latent eller aktiv tuberkulose i anamnesen, hos hvem et passende behandlingsprogram ikke kan bekræftes.

Der er set tilfælde af aktiv tuberkulose hos patienter i behandling med golimumab under og efter behandling af latent tuberkulose. Patienter, som får golimumab, skal følges tæt for tegn og symptomer på aktiv tuberkulose, herunder patienter som er testet negative for latent tuberkulose, patienter i behandling for latent tuberkulose og patienter, som tidligere har været behandlet for tuberkulose.

Alle patienter skal opfordres til at søge læge, hvis sygdomstegn/symptomer, der tyder på tuberkulose (fx vedvarende hoste, skranten/vægttab, let feber), forekommer under eller efter golimumab-behandling.

Reaktivering af hepatitis B-virus (HBV)

Reaktivering af hepatitis B er forekommet hos patienter, der fik en TNF-antagonist sammen med golimumab, og som var kroniske bærere af dette virus (dvs. positiv for overfladeantigen). Nogle tilfælde har haft dødeligt udfald.

Før behandlingen med golimumab påbegyndes, skal patienten testes for HBV-infektion. Hos patienter med positiv test for HBV-infektion, anbefales det at rådføre sig med en læge med erfaring i behandling af hepatitis B.

Bærere af HBV, hvor behandling med golimumab er nødvendig, skal følges nøje under behandlingen og i adskillige måneder efter afslutning af behandlingen for at registrere sygdomstegn og symptomer på aktiv HBV-infektion. Der er ikke tilgængelige data om antiviral behandling profylaktisk mod HBV-reaktivering i forbindelse med TNF-antagonist-behandling hos patienter, som er bærere af HBV. Golimumab bør seponeres hos patienter, hvor HBV reaktiveres, og effektiv antiviral behandling med passende understøttende behandling bør igangsættes.

Maligne og lymfoproliferative sygdomme

Den potentielle rolle for TNF-blokerende behandling for udvikling af malignitet er ukendt. Baseret på den nuværende viden kan en mulig risiko for udvikling af lymfomer, leukæmi eller andre maligne sygdomme hos patienter behandlet med et TNF-blokerende middel ikke udelukkes. Når TNF-blokerende behandling overvejes, bør forsigtighed udvises hos patienter med maligne sygdomme i anamnesen, eller når fortsat behandling overvejes hos patienter, der udvikler maligne sygdomme.

Maligne sygdomme hos børn

Der er set maligniteter, hvoraf nogle har været dødelige, hos børn, unge og unge voksne (op til 22 år), som er behandlet med TNF-blokerende midler (behandlingsstart før 18-års alderen) efter markedsføringen. Ca. halvdelen af tilfældene var lymfomer. De andre tilfælde repræsenterede en variation af forskellige maligniteter inklusive sjældne maligniteter, som oftest associeret med immunsuppression. En risiko for udvikling af maligniteter hos børn og unge i behandling med TNF-blokkere kan ikke udelukkes.

Lymfom og leukæmi

I de kontrollerede dele af kliniske studier med alle TNF-blokerende midler inklusive golimumab er der set flere tilfælde af lymfomer blandt patienter, som fik en TNF-blokker sammenlignet med patienter i kontrolgruppen. Under fase IIb og fase III i kliniske studier med golimumab af RA, PsA og AS var forekomsten af lymfomer hos golimumab-behandlede patienter højere end forventet i den generelle population. Der er set tilfælde af leukæmi hos patienter, der er blevet behandlet med golimumab. Der er en øget baggrundsrisiko for lymfomer og leukæmi hos reumatoid artrit patienter med længerevarende, højaktiv inflammatorisk sygdom, hvilket vanskeliggør risikovurderingen.

Der er rapporteret sjældne post-marketing-tilfælde af hepatosplenisk T-celle-lymfom (HSTCL) hos patienter, der er blevet behandlet med andre TNF-blokerende lægemidler (se pkt. 4.8). Denne sjældne type T-celle-lymfom har et meget aggressivt sygdomsforløb og er sædvanligvis dødelig. De fleste tilfælde er set hos unge og yngre voksne mænd, hvoraf næsten alle var i samtidig behandling med azathioprin (AZA) eller 6-mercaptopurin (6-MP) for inflammatorisk tarmsygdom. Den potentielle risiko ved kombination af AZA eller 6-MP og golimumab bør overvejes nøje. Risiko for udvikling af hepatosplenisk T-celle-lymfom hos patienter, der behandles med TNF-blokkere, kan ikke udelukkes.

Maligne sygdomme bortset fra lymfom

I de kontrollerede dele af de kliniske fase IIb- og fase III-studier med golimumab af RA, PsA, AS og UC var der ikke forskel i antallet af non-lymfom-maligniteter (eksklusive non-melanom hudkræft) mellem golimumab- og kontrolgruppen.

Colon dysplasi/karcinom

Det er ukendt, om golimumab-behandling har indvirkning på risikoen for udvikling af dysplasi eller coloncancer. Alle patienter med colitis ulcerosa, som har øget risiko for at få dysplasi eller colonkarcinom (fx patienter med længerevarende colitis ulcerosa eller primær skleroserende kolangit),

eller som har dysplasi eller coloncarcinom i anamnesen, bør screenes for dysplasi regelmæssigt før behandling og under sygdomsforløbet. Vurderingen bør indbefatte koloskopi og biopsier i henhold til lokale retningslinjer. Hos patienter med nydiagnosticeret dysplasi, som er blevet behandlet med golimumab, skal benefit/risk-forholdet hos den enkelte patient vurderes nøje, og det skal overvejes, om behandlingen skal fortsætte.

I et uddybende klinisk studie, der vurderede anvendelsen af golimumab hos patienter med svær kronisk astma, blev der rapporteret flere maligne sygdomme hos patienter behandlet med golimumab sammenlignet med kontrolpatienter (se pkt. 4.8). Betydningen af dette er ukendt.

I et uddybende klinisk studie, der vurderede anvendelsen af et andet TNF-blokerende middel, infliximab, hos patienter med moderat til svær kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), blev der rapporteret flere maligne sygdomme, hovedsageligt i lungerne eller hoved og hals hos patienter behandlet med infliximab sammenlignet med kontrolgruppen. Alle patienter havde tidligere røget meget. Forsigtighed bør derfor udvises, når TNF-blokerende behandling overvejes, hos patienter med øget risiko for KOL samt patienter med en øget risiko for maligne sygdomme på grund af kraftig rygning.

Hudcancer

Der er rapporteret om melanom og Merkelcellekarcinom hos patienter, der har fået TNF-blokerende behandling, herunder golimumab (se pkt. 4.8). Periodisk undersøgelse af huden anbefales hos alle patienter, især hos patienter med risikofaktorer for hudcancer.

Kongestivt hjertesvigt

Der er rapporteret tilfælde af forværring af kongestivt hjertesvigt samt debuterende kongestivt hjertesvigt ved brug af TNF-blokkere, herunder golimumab. Nogle tilfælde havde dødelig udgang. I et klinisk studie med en anden TNF-antagonist er der set forværring af kongestivt hjertesvigt og øget dødelighed pga. kongestivt hjertesvigt. Golimumab er endnu ikke undersøgt hos patienter med kongestivt hjertesvigt. Golimumab bør anvendes med forsigtighed hos patienter med mild hjerteinsufficiens (NYHA-funktionsklasse I/II). Patienter bør følges nøje, og behandling med golimumab skal afbrydes hos patienter, som udvikler nye eller forværrede symptomer på hjerteinsufficiens (se pkt. 4.3).

Neurologiske lidelser

TNF-blokerende midler, inklusive golimumab, har i sjældne tilfælde været forbundet med nyopståede tilfælde af eller forværring af kliniske symptomer og/eller radiografiske tegn på demyeliniseringssygdomme i centralnervesystemet, inklusive multipel sklerose og perifere demyeliniseringssygdomme. Hos patienter med allerede eksisterende eller nyligt opståede demyeliniseringssygdomme skal vurdering af forventet gavn og risiko ved anti-TNF-behandling overvejes nøje før initiering af behandling med golimumab. Seponering af golimumab bør overvejes, hvis disse sygdomme opstår/forværres (se pkt. 4.8).

Kirurgi

Der er begrænset erfaring med sikkerheden af golimumab-behandling hos patienter, som har gennemgået kirurgiske indgreb inklusive artroplastik. Den lange halveringstid bør tages i betragtning, hvis et kirurgisk indgreb er planlagt. En patient, som har behov for operation under golimumab-behandling, bør følges nøje for infektioner, og passende forholdsregler bør tages.

Immunsuppression

Det er muligt, at TNF-blokerende midler inklusive golimumab påvirker forsvarsmekanismen mod infektioner og maligniteter, da TNF medierer inflammation og modulerer cellulært immunrespons.

Autoimmune processer

Den relative mangel på TNF_{α} som følge af anti-TNF-behandling kan medføre initiering af en autoimmun proces. Hvis en patient udvikler symptomer, der tyder på et lupus-lignende syndrom efter behandling med golimumab, og som er testet positiv for antistoffer mod dobbeltstrenget DNA, skal behandling med golimumab afbrydes (se pkt. 4.8).

Hæmatologiske reaktioner

Der er blevet rapporteret pancytopeni, leukopeni, neutropeni, agranulocytose, aplastisk anæmi og trombocytopeni hos patienter, der fik TNF-blokkere, herunder golimumab. Det anbefales, at alle patienter straks bør søge lægehjælp, hvis de udvikler sygdomstegn og symptomer på bloddyskrasi (fx vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed). Seponering af golimumab bør overvejes hos patienter med bekræftede signifikante hæmatologiske anormaliteter.

Samtidig administration af TNF-antagonister og anakinra

Der blev observeret alvorlige infektioner og neutropeni i kliniske studier ved samtidig anvendelse af anakinra og et andet TNF-blokerende middel, etanercept, uden nogen øget klinisk fordel. På grund af bivirkningerne set ved denne kombinationsbehandling kan lignende toksiciteter muligvis forekomme ved kombination af anakinra med andre TNF-blokerende midler. Kombinationen af golimumab og anakinra anbefales ikke.

Samtidig administration af TNF-antagonister og abatacept

Samtidig anvendelse af TNF-antagonister og abatacept har i kliniske studier været forbundet med en øget risiko for infektioner inklusive alvorlige infektioner uden en øget klinisk fordel sammenlignet med TNF-antagonister alene. Kombinationen af golimumab og abatacept anbefales ikke.

Samtidig administration af anden biologisk behandling

Der foreligger ikke tilstrækkelig information om samtidig brug af golimumab og andre biologiske lægemidler til behandling af de samme lidelser som golimumab. Samtidig brug af golimumab og disse biologiske lægemidler anbefales ikke på grund af øget risiko for infektion og andre potentielle farmakologiske interaktioner.

Skift mellem biologiske DMARDs

Der bør udvises forsigtighed, og patienterne skal fortsat monitoreres ved skift fra et biologisk lægemiddel til et andet, da overlappende biologisk aktivitet kan øge risikoen for bivirkninger yderligere, herunder for infektioner.

Vaccinationer/terapeutiske smitstoffer

Patienter i behandling med golimumab kan vaccineres samtidigt undtagen med levende vacciner (se pkt. 4.5 og 4.6). Hos patienter, der får anti-TNF-behandling, er der utilstrækkelige data vedrørende respons på vaccination med levende vacciner og vedrørende sekundær overførsel af infektion forårsaget af levende vacciner. Anvendelse af levende vacciner kan medføre kliniske infektioner herunder disseminerede infektioner.

Anden anvendelse af terapeutiske smitstoffer såsom levende svækkede bakterier (fx instillation af BCG i blæren ved behandling af cancer) kan medføre kliniske infektioner herunder disseminerede infektioner. Terapeutiske smitstoffer bør ikke gives samtidig med golimumab.

Allergiske reaktioner

Efter markedsføring er der rapporteret alvorlige systemiske overfølsomhedsreaktioner (inklusive anafylaktisk reaktion) efter administration af golimumab. Nogle af disse reaktioner opstod efter den første injektion af golimumab. Hvis en anafylaktisk reaktion eller en anden alvorlig allergisk reaktion forekommer, skal behandlingen med golimumab stoppes øjeblikkeligt og passende behandling igangsættes.

Overfølsomhed over for latex

Kanylebeskyttelseshætten på den fyldte injektionssprøjte er fremstillet af tør naturgummi, som indeholder latex, og kan give allergiske reaktioner hos personer, der er overfølsomme for latex.

Særlige populationer

Ældre (≥ 65 år)

I fase III-studierne af RA, PsA, AS og UC er der ikke observeret overordnede forskelle i bivirkninger, alvorlige bivirkninger og alvorlige infektioner hos patienter på 65 år eller derover som fik golimumab, sammenlignet med yngre patienter. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter, især med hensyn til forekomst af infektioner. Der var ingen patienter i alderen 45 år eller derover i nr-aksial SpA-studiet.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Der er ikke foretaget specifikke studier af golimumab hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Golimumab skal anvendes med forsigtighed hos personer med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2)

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder 0,1 mg polysorbat 80 i hver fyldt injektionssprøjte, hvilket svarer til 0,2 mg/ml. Polysorbat kan forårsage allergiske reaktioner.

Risiko for medicineringsfejl

Gotenfia er registreret i styrkerne 50 mg og 100 mg til subkutan administration. Det er vigtigt, at den rigtige styrke anvendes til administration af den korrekte dosis, som angivet under dosering (se pkt. 4.2). Det er vigtigt at give den rigtige styrke for at sikre, at patienterne ikke bliver underdoserede eller overdoserede.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Samtidig brug af anden biologisk behandling

Kombination af golimumab og andre biologiske lægemidler til behandling af de samme lidelser som golimumab, herunder anakinra og abatacept, anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Levende vacciner/terapeutiske smitstoffer

Levende vacciner bør ikke gives samtidig med golimumab (se pkt. 4.4 og 4.6).

Terapeutiske smitstoffer bør ikke gives samtidig med golimumab (se pkt. 4.4).

Methotrexat

Selvom samtidig behandling med MTX resulterer i en højere *steady-state*-dalkoncentration af golimumab hos patienter med RA, PsA eller AS, indikerer data ikke, at der er behov for dosisjusteringer af hverken golimumab eller MTX (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker prævention for at forhindre graviditet og fortsætte brugen mindst 6 måneder efter sidste golimumab-behandling.

Graviditet

Der findes et begrænset antal (cirka 400) prospektivt indsamlede graviditeter med eksponering for golimumab, som resulterede i levendefødsel med kendte resultater, inklusive 220 graviditeter med eksponering under første trimester. I et populationsbaseret studie fra Nordeuropa, som inkluderede 131 graviditeter (og 134 spædbørn), var der 6/134 (4,5%) hændelser med alvorlige (*major*) medfødte misdannelser efter *in utero* eksponering for golimumab *versus* 599/10.823 (5,5%) hændelser for ikke-biologisk systemisk behandling sammenlignet med 4,6% i den generelle befolkning i studiet. *Confounder*-justerede odds ratioer (OR) var henholdsvis OR 0,79 (95% CI 0,35-1,81) for golimumab

versus ikke-biologisk systemisk behandling og OR 0,95 (95% CI 0,42-2,16) for golimumab *versus* den generelle befolkning.

Administration af golimumab hos gravide kan påvirke det normale immunforsvar hos den nyfødte, da golimumab hæmmer TNF. Studier hos dyr indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til graviditet, embryo/foster-udvikling, fødsel eller udvikling efter fødslen (se pkt. 5.3). Den eksisterende kliniske erfaring er begrænset. Golimumab bør kun anvendes på tvingende indikation under graviditet.

Golimumab passerer placenta. Efter behandling med TNF-blokerende mononukleale antistoffer under graviditeten er antistoffer blevet påvist i serum hos spædbarnet i op til 6 måneder efter fødslen. Som følge deraf kan disse spædbørn have en øget risiko for infektioner. Administration af levende vacciner til spædbørn, som har været eksponeret for golimumab *in utero*, anbefales ikke i 6 måneder efter moderens sidste injektion med golimumab under graviditeten (se pkt. 4.4 og 4.5).

Amning

Det vides ikke, om golimumab udskilles i human mælk eller optages systemisk efter indtagelse. Golimumab er vist at passere over i mælken hos aber, og da humane immunglobuliner udskilles i mælk, må kvinder ikke amme i mindst 6 måneder efter golimumab-behandling.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier med golimumab på dyr. Der blev ikke vist relevante effekter på fertiliteten i et fertilitetsstudie på mus ved brug af et analogt antistof, som selektivt hæmmer den funktionelle aktivitet af TNF α hos mus (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Golimumab påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed kan dog forekomme efter administration af Gotenfia (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I den kontrollerede periode af de pivotale studier af RA, PsA, AS, nr-aksial SpA og UC var øvre luftvejsinfektion den hyppigste bivirkning og blev rapporteret hos 12,6% af de patienter, som blev behandlet med golimumab, sammenlignet med hos 11,0% af kontrolpatienterne. De alvorligste bivirkninger, som er rapporteret for golimumab, indbefatter alvorlige infektioner (inklusive sepsis, pneumoni, TB, invasive svampeinfektioner og opportunistiske infektioner), demyeliniserings sygdomme, HBV-reakivering, kongestivt hjertesvigt, autoimmune processer (lupus-lignende syndrom), hæmatologiske reaktioner, alvorlig systemisk overfølsomhed (herunder anafylaktisk reaktion), vaskulitis, lymfom og leukæmi (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Tabel 1 viser de bivirkninger, som er set i kliniske studier af golimumab samt rapporteret post-marketing efter anvendelse af golimumab verden over. Inden for systemorganklasserne er bivirkningerne opført under overskrifter for hyppighed ved brug af følgende kategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); meget sjælden ($< 1/10\,000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). I hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1
Tabel over bivirkninger

MedDRA organsystemklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig:	Øvre luftvejsinfektion (nasofaryngit, faryngit, laryngit og rinit)

	Almindelig:	Bakterielle infektioner (såsom cellulit), nedre luftvejsinfektion (såsom pneumoni), virusinfektioner (såsom influenza og herpes), bronkit, sinusit, overfladiske svampeinfektioner, absces
	Ikke almindelig:	Sepsis inklusive septisk shock, pyelonefrit
	Sjælden:	Tuberkulose, opportunistiske infektioner (såsom invasive svampeinfektioner [histoplasmose, kokcidioidomykose, pneumocystose], bakterielle, atypiske mykobakterie- og protozo-infektioner), hepatitis B-reaktivering, bakteriel artrit, infektiøs bursit
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Ikke almindelig:	Tumorer (såsom hudkræft, planocellulært karcinom og melanocytisk naevus)
	Sjælden:	Lymfom, leukæmi, melanom, Merkelcellekarcinom
	Ikke kendt:	Hepatosplenisk T-celle-lymfom*, Kaposi sarkom
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig:	Tumorer (såsom hudkræft, planocellulært karcinom og melanocytisk naevus)
	Sjælden:	Lymfom, leukæmi, melanom, Merkelcellekarcinom
	Ikke kendt:	Hepatosplenisk T-celle-lymfom*, Kaposi sarkom
Immunsystemet	Almindelig:	Allergiske reaktioner (brønkokspasmer, overfølsomhed, urticaria), positive autoantistoffer
	Sjælden:	Alvorlige systemiske overfølsomhedsreaktioner (inklusive anafylaktisk reaktion), vaskulitis (systemisk), sarkoidose
Det endokrine system	Ikke almindelig:	Thyroideasygdomme (såsom hypothyroidisme, hyperthyroidisme og struma)
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig:	Forhøjet niveau af blodglucose, forhøjede lipider
Psykiske forstyrrelser	Almindelig:	Depression, søvnløshed
Nervesystemet	Almindelig:	Svimmelhed, hovedpine, paræstesi
	Ikke almindelig:	Balanceforstyrrelser
	Sjælden:	Demyeliniseringssygdomme (centrale og perifere), smagsforstyrrelser
Øjne	Ikke almindelig:	Øjensygdomme (såsom sløret syn, nedsat skarpsyn), konjunktivitis, øjenallergi (såsom kløe og irritation)
Hjerte	Ikke almindelig:	Arytmi, iskæmisk koronararteriesygdom
	Sjælden:	Hjerteinsufficiens (debuterende eller forværret)
Vaskulære sygdomme	Almindelig:	Hypertension
	Ikke almindelig:	Trombose (såsom dyb venetrombose eller arterielle tromboser), ansigtsrødme
	Sjælden:	Raynauds fænomen
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig:	Astma og relaterede symptomer (såsom åndenød og bronkial hyperaktivitet)
	Ikke almindelig:	Interstitiel lungesygdom
Mave-tarm-kanalen	Almindelig:	Dyspepsi, gastrointestinal og abdominal smerte, kvalme, inflammatorisk gastrointestinal sygdom (såsom gastrit og colitis), stomatitis
	Ikke almindelig:	Obstipation, gastroøsofagal refluks

Lever og galdeveje	Almindelig:	Øget alaninaminotransferase, øget aspartataminotransferase
	Ikke almindelig:	Cholelithiasis, leversygdomme
Hud og subkutane væv	Almindelig:	Pruritus, udslæt, alopeci, dermatit
	Ikke almindelig:	Bulløse hudreaktioner, psoriasis (debuterende eller forværring af eksisterende psoriasis, palmoplantar og pustuløs), urticaria
	Sjælden:	Lichenoide reaktioner, hudeksfoliation, vaskulitis (kutan)
	Ikke kendt:	Forværring af symptomer på dermatomyositis
Knogler, led, muskler og bindevæv	Sjælden:	Lupuslignende syndrom
Nyrer og urinveje	Sjælden:	Blæresygdomme, nyresygdomme
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig:	Brystsygdomme, menstruationsforstyrrelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig:	Pyreksi, asteni, reaktioner på injektionsstedet (såsom erytem på injektionsstedet, urticaria, induration, smerte, hæmatom, kløe, irritation og paræstesier), ubehag i brystet
	Sjælden:	Nedsat heling
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig:	Knoglebrud

* Observeret med andre TNF-blokerende midler

Overalt i dette punkt er den mediane opfølgingsperiode (ca. 4 år) generelt opført for al brug af golimumab. I de tilfælde, hvor brug af golimumab er beskrevet ud fra dosis, varierer den mediane opfølgingsperiode (ca. 2 år for 50 mg dosis, ca. 3 år for 100 mg dosis), da patienterne kan have skiftet mellem doserne.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner

I den kontrollerede periode af de pivotale studier var øvre luftvejsinfektion den hyppigste bivirkning og blev rapporteret hos 12,6% af de golimumab-behandlede patienter (hyppighed per 100 forsøgspersonår: 60,8; 95% CI: 55,0; 67,1) sammenlignet med hos 11,0% af kontrolpatienterne (hyppighed per 100 forsøgspersonår: 54,5; 95% CI: 46,1; 64,0). I de kontrollerede og ikke-kontrollerede dele af studierne med en median *follow-up* på ca. 4 år var hyppigheden af øvre luftvejsinfektion per 100 forsøgspersonår 34,9 (95% CI: 33,8; 36,0) for golimumab-behandlede patienter.

I den kontrollerede periode af de pivotale studier blev der observeret infektioner hos 23,0% af de golimumab-behandlede patienter (hyppighed per 100 forsøgspersonår: 132,0; 95% CI: 123,3; 141,1) sammenlignet med hos 20,2% af kontrolpatienterne (hyppighed per 100 forsøgspersonår: 122,3 (95% CI: 109,5; 136,2). I de kontrollerede og ikke-kontrollerede dele af studierne med en median *follow-up* på ca. 4 år var hyppigheden af infektioner per 100 forsøgspersonår 81,1 (95% CI: 79,5; 82,8) for golimumab-behandlede patienter.

I den kontrollerede periode af RA-, PsA-, AS- og nr-aksial SpA-studier blev der observeret alvorlige infektioner hos 1,2% af de golimumab-behandlede patienter og hos 1,2% af kontrolpatienterne. Hyppigheden af alvorlige infektioner per 100 forsøgspersonår med *follow-up* i den kontrollerede periode af RA-, PsA-, AS- og nr-aksial SpA-studierne var 7,3 (95% CI: 4,6; 11,1) for golimumab 100 mg gruppen; 2,9 (95% CI: 1,2; 6,0) for golimumab 50 mg gruppen og 3,6 (95% CI: 1,5; 7,0) for placebogruppen. I den kontrollerede periode af UC-studierne med golimumab-induktion blev der observeret alvorlige infektioner hos 0,8% af de golimumab-behandlede patienter sammenlignet med

hos 1,5% af de kontrolbehandlede patienter. Alvorlige infektioner, som blev observeret hos golimumab-behandlede patienter, var tuberkulose, bakterieinfektioner som sepsis og pneumoni, invasive svampeinfektioner og andre opportunistiske infektioner. Nogle af disse infektioner var dødelige. Der var en højere incidens af alvorlige infektioner, inklusive opportunistiske infektioner og TB hos patienter som fik golimumab 100 mg, sammenlignet med patienter, som fik golimumab 50 mg, i de kontrollerede og ikke-kontrollerede dele af de pivotale studier med en median *follow-up* på op til 3 år. Hyppigheden per 100 forsøgspersonår for alle alvorlige infektioner var 4,1 (95% CI: 3,6; 4,5) hos patienter, som fik golimumab 100 mg, og 2,5 (95% CI: 2,0; 3,1) hos patienter, som fik golimumab 50 mg.

Maligne sygdomme

Lymfomer

Hyppigheden af lymfomer hos golimumab-behandlede patienter i de pivotale studier var højere end forventet i den generelle population. Der blev observeret en højere incidens af lymfomer hos patienter, som fik golimumab 100 mg, sammenlignet med patienter, som fik golimumab 50 mg, i de kontrollerede og ikke-kontrollerede dele af disse studier med en median *follow-up* på op til 3 år. Der blev diagnosticeret lymfomer hos 11 forsøgspersoner (1 i golimumab 50 mg behandlingsgruppen og 10 i golimumab 100 mg behandlingsgruppen) med en hyppighed (95% CI) per 100 forsøgspersonår på hhv. 0,03 (0,00; 0,15) og 0,13 (0,06; 0,24) for golimumab 50 mg og 100 mg og på 0,00 (0,00; 0,57) for placebo. Størstedelen af lymfomerne forekom i studiet GO-AFTER, som indrullerede patienter med tidligere eksponering for anti-TNF-stoffer, længere sygdomsvarighed og mere refraktær sygdom (se pkt. 4.4).

Maligne sygdomme andre end lymfomer

I de kontrollerede perioder af de pivotale studier og i en opfølgningstid på ca. 4 år var hyppigheden af non-lymfome maligne sygdomme (eksklusive non-melanom hudkræft) sammenlignelig i golimumab- og kontrolgrupperne. I løbet af opfølgningsperioden på ca. 4 år var hyppigheden af non-lymfome maligne sygdomme (eksklusive non-melanom hudkræft) den samme som hos befolkningen generelt.

I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder af de pivotale studier med en median opfølgningsperiode på op til 3 år blev non-melanom hudkræft diagnosticeret hos 5 forsøgspersoner, der fik placebo, hos 10, der fik golimumab 50 mg, og hos 31, der fik golimumab 100 mg, med en hyppighed (95% CI) per 100 forsøgspersonår på hhv. 0,36 (0,26; 0,49) for de kombinerede golimumab-grupper og 0,87 (0,28; 2,04) for placebogruppen.

I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder af de pivotale studier med en median opfølgningsperiode på op til 3 år blev der diagnosticeret maligne sygdomme udover melanom, non-melanom hudkræft og lymfomer hos 5 forsøgspersoner, der fik placebo, hos 21, der fik golimumab 50 mg, og hos 34, der fik golimumab 100 mg med en hyppighed (95% CI) per 100 forsøgspersonår på hhv. 0,48 (0,36; 0,62) for de kombinerede golimumab-grupper og 0,87 (0,28; 2,04) for placebogruppen (se pkt. 4.4).

Tilfælde af astma rapporteret i kliniske studier

I et uddybende klinisk studie omfattende patienter med svær persisterende astma, som fik golimumab startdosis (150% af behandlingsdosis) subkutan i uge 0 efterfulgt af golimumab 200 mg, golimumab 100 mg eller golimumab 50 mg hver 4. uge subkutan til uge 52. Der blev rapporteret 8 tilfælde af malign sygdom i den kombinerede golimumab-behandlingsgruppe (n = 230) og ingen i placebo-behandlingsgruppen (n = 79). Der blev set lymfom hos 1 patient, non-melanom hudkræft hos 2 patienter og andre maligne sygdomme hos 5 patienter. Der var ingen specifikke grupperinger af maligne sygdomme.

I løbet af den placebo-kontrollerede del af studiet, var hyppigheden (95% CI) af alle maligne sygdomme per 100 forsøgspersonårs opfølgning 3,19 (1,38; 6,28) i golimumab-gruppen. I dette studie var hyppigheden (95% CI) per 100 forsøgspersonårs opfølgning 0,40 (0,01; 2,20) for lymfomer, 0,79 (0,10; 2,86) for non-melanom hudkræft og 1,99 (0,64; 4,63) for andre maligne sygdomme. For

forsøgspersoner i placebogruppen var hyppigheden (95% CI) per 100 forsøgspersonårs opfølgning af disse maligne sygdomme 0,00 (0,00; 2,94). Signifikansen af dette er ukendt.

Neurologiske bivirkninger

I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder af de pivotale studier med en median opfølgningstid på op til 3 år, sås en hyppigere forekomst af demyelinisering hos patienter, som fik golimumab 100 mg, sammenlignet med patienter, som fik golimumab 50 mg (se pkt. 4.4).

Forhøjede niveauer af leverenzymmer

I de kontrollerede perioder af de pivotale RA- og PsA-studier opstod let forhøjet ALAT (> 1 og $< 3 \times$ øvre grænse af normal (ULN)) i samme omfang hos golimumab- og kontrolpatienter i RA- og PsA-studierne (22,1% til 27,4% af patienterne); i AS- og nr-aksial SpA-studierne havde flere golimumab-behandlede patienter (26,9%) end kontrolpatienter (10,6%) let forhøjet ALAT. I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder af de pivotale RA- og PsA-studier med en median opfølgningstid på ca. 5 år var hyppigheden af let forhøjet ALAT den samme hos golimumab-behandlede patienter som hos kontrolpatienterne i RA- og PsA-studierne. I den kontrollerede periode af de pivotale UC-studier med golimumab-induktion forekom let forhøjet ALAT (> 1 og $< 3 \times$ ULN) i samme omfang hos golimumab- og kontrolbehandlede patienter (henholdsvis 8% og 6,9%). I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder af de pivotale UC-studier med en median opfølgningsperiode på ca. 2 år var andelen af patienter med let forhøjet ALAT 24,7% hos patienter, der fik golimumab under vedligeholdelsesdelen af UC-studiet.

I de kontrollerede perioder af de pivotale RA- og AS-studier var forhøjet ALAT $\geq 5 \times$ ULN ikke almindelig og blev observeret hos flere golimumab-behandlede patienter (0,4% til 0,9%) end hos kontrolpatienter (0,0%). Denne tendens blev ikke observeret i PsA-populationen. I den kontrollerede og ikke-kontrollerede periode af de pivotale RA-, PsA- og AS-studier med en median opfølgningsperiode på 5 år var hyppigheden af forhøjet ALAT $\geq 5 \times$ ULN den samme for golimumab-behandlede patienter og kontrolpatienter. Generelt var stigningerne asymptomatiske og reduceredes eller normaliseredes ved ophør eller under fortsat behandling med golimumab eller med ændring af samtidigt lægemiddel. Ingen tilfælde blev rapporteret i de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder af nr-aksial SpA-studiet (op til 1 år). I de kontrollerede perioder af de pivotale UC-studier med golimumab-induktion forekom forhøjet ALAT $\geq 5 \times$ ULN i lige stort omfang hos golimumab-behandlede patienter og hos placebopatienter (henholdsvis 0,3% og 1,0%). I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder af de pivotale UC-studier med en median opfølgningsperiode på ca. 2 år var andelen af patienter med forhøjet ALAT $\geq 5 \times$ ULN 0,8% hos de patienter, der fik golimumab under vedligeholdelsesdelen af UC-studiet.

I de pivotale RA-, PsA-, AS- og nr-aksial SpA-studier var der i golimumab-armen i et RA-studie en patient, der havde eksisterende leverlidelse og fik flere lægemidler, som udviklede ikke-infektøs, dødeligt forløbende hepatitis med gulsot. Det kan ikke udelukkes, at golimumab har været en medvirkende eller forværende faktor.

Reaktioner på injektionsstedet

I de kontrollerede perioder af de pivotale studier havde 5,4% af de golimumab-behandlede patienter reaktioner på injektionsstedet sammenlignet med 2,0% hos kontrolpatienter. Tilstedeværelsen af antistoffer mod golimumab kan øge risikoen for reaktioner på injektionsstedet. Hovedparten af reaktionerne på injektionsstedet var milde og moderate, og det hyppigste tegn var erytem på injektionsstedet. Det har generelt ikke været nødvendigt at afbryde behandlingen med lægemidlet pga. reaktioner på injektionsstedet.

I de kontrollerede fase IIb- og/eller III-studier med RA, PsA, AS, nr-aksial SpA svær persisterende astma og fase II/III-studierne med UC udviklede ingen patienter i behandling med golimumab anafylaktiske reaktioner.

Autoimmune antistoffer

I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder af de pivotale studier til og med 1 års *follow-up* blev 3,5% af de golimumab-behandlede patienter og 2,3% af kontrolpatienterne testet ANA-positive (titer

1:160 eller mere). Ved 1 års *follow-up* var hyppigheden af anti-dsDNA-antistoffer 1,1% hos patienter, der var anti-dsDNA-negative ved *baseline*.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Enkeltdoser på op til 10 mg/kg er administreret intravenøst i et klinisk studie uden dosisbegrænsende toksicitet. Ved tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten bliver overvåget for sygdomstegn eller symptomer på bivirkninger, og at passende symptomatisk behandling igangsættes med det samme.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, tumornekrosefaktor-alfa (TNF α)-hæmmere, ATC-kode: L04AB06

Gotenfia er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

Virkningsmekanisme

Golimumab er et humant monoklonalt antistof, der binder sig med høj affinitet til både opløselige og transmembrane former af TNF α , hvilket forhindrer binding af TNF α til dens receptorer.

Farmakodynamisk virkning

Det er påvist, at binding af human TNF ved hjælp af golimumab neutraliserer TNF α -induceret ekspression af adhæsionsmolekylerne E-selectin, vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 og intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 på overfladen af humane endotelceller. *In vitro* var TNF-induceret sekretion af interleukin (IL)-6, IL-8 og granulocyt/makrofag-kolonistimulerende faktor (GM-CSF) fra humane endotelceller også hæmmet af golimumab.

Relativ forbedring af C-reaktiv protein (CRP)-niveauet blev observeret i forhold til placebogrupe, og behandling med golimumab resulterede i signifikant reduktion i forhold til *baseline* af serumniveauer for IL-6, ICAM-1, matrix-metalloproteinase (MMP)-3 og vascular endothelial growth factor (VEGF) sammenlignet med kontrolbehandling. Derudover var TNF α niveauet reduceret hos patienter med RA og AS og niveauet af IL-8 var reduceret i PsA-patienter. Disse ændringer blev observeret ved første evaluering (uge 4) efter administration af golimumab og var generelt opretholdt til uge 24.

Klinisk virkning

Reumatoid artrit

Golimumabs virkning blev demonstreret i tre randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenter-studier med over 1.500 patienter ≥ 18 år med moderat til svær aktiv RA, diagnosticeret i henhold til American College of Rheumatology (ACR)-kriterier i mindst 3 måneder op til screening. Patienterne havde mindst 4 hævede og 4 ømme led. Golimumab eller placebo blev administreret subkutant hver 4. uge.

GO-FORWARD evaluerede 444 patienter, som havde aktiv RA trods en stabil MTX dosis på mindst 15 mg/uge, og som ikke var tidligere behandlet med et anti-TNF-middel. Patienter blev randomiseret til at modtage placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX eller

golimumab 100 mg + placebo. Patienter, som fik placebo + MTX, skiftede til golimumab 50 mg + MTX efter 24. uge. Ved uge 52 påbegyndte patienterne en længerevarende open-label-fortsættelse.

GO-AFTER evaluerede 445 patienter, som tidligere var behandlet med en eller flere af anti-TNF-midlerne adalimumab, etanercept eller infliximab. Patienterne blev randomiserede til at få placebo, golimumab 50 mg eller golimumab 100 mg. Patienterne fik lov til at fortsætte med DMARD-behandling med MTX, sulfasalazin (SSZ) og/eller hydroxychloroquin (HCQ) under studiet. Årsager til seponering af tidligere anti-TNF behandling var mangel på effekt (58%), intolerance (13%) og/eller andre årsager end sikkerhed og effekt (29%, hovedsageligt økonomiske årsager).

GO-BEFORE evaluerede 637 patienter med aktiv RA, som var MTX-naive og ikke tidligere havde været behandlet med anti-TNF-stoffer. Patienterne blev randomiseret til at få placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX eller golimumab 100 mg + placebo. Ved uge 52 påbegyndte patienterne en længerevarende open-label-fortsættelse, i hvilken patienter, som fik placebo + MTX, og som havde mindst et ømt eller hævet led, skiftede til golimumab 50 mg + MTX.

I GO-FORWARD var de (sammensatte) primære endepunkter den procentdel af patienterne, der opnåede et ACR 20-respons i uge 14, og forbedringer fra *baseline* i Health Assessment Questionnaire (HAQ) ved uge 24. I GO-AFTER var det primære endepunkt den procentdel af patienterne, der opnåede et ACR 20-respons i uge 14. I GO-BEFORE var de sammensatte primære endepunkter den procentdel af patienterne, der opnåede ACR 50-respons i uge 24, og ændringen fra *baseline* i van der Heide-modificeret Sharp (vdH-S) score i uge 52. Ud over de primære endepunkter blev betydningen af golimumab-behandling på tegn og symptomer på arthritis, radiografisk respons, fysisk funktion og sundhedsrelateret livskvalitet evalueret.

Generelt blev der ikke observeret klinisk relevant forskel af effekten mellem golimumab 50 mg og 100 mg sammen med MTX til og med uge 104 i GO-FORWARD og GO-BEFORE og til og med uge 24 i GO-AFTER. I henhold til studiedesignet kan patienterne i langtidsopfølgningen af de enkelte RA-studier have skiftet mellem doserne 50 mg og 100 mg golimumab efter studielægens skøn.

Sygdomstegn og symptomer

De vigtigste ACR-resultater for golimumab 50 mg dosis ved uge 14, 24 og 52 i GO-FORWARD, GO-AFTER og GO-BEFORE er vist i tabel 2 og beskrevet nedenfor. Der blev observeret effekt af behandlingen ved første evaluering (uge 4) efter golimumab-administration.

I GO-FORWARD var der 89 forsøgspersoner, som blev randomiseret til golimumab 50 mg + MTX, og ud af disse var 48 stadig i denne behandling ved uge 104. Blandt disse havde 40, 33 og 24 patienter henholdsvis ACR 20-/50-/70-respons ved uge 104. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med golimumab, sås samme ACR 20-/50-/70-respons fra uge 104 til og med uge 256.

I GO-AFTER var den procentdel af patienterne, der fik et ACR 20-respons, større for patienter, der fik golimumab, i forhold til patienter, der fik placebo, uanset begrundelsen for ophør af en eller flere tidligere anti-TNF-behandlinger.

Tabel 2
Nøgleresultater for effekt fra de kontrollerede dele af GO-FORWARD, GO-AFTER og GO-BEFORE

	GO-FORWARD Aktiv RA til trods for MTX		GO-AFTER Aktiv RA, tidligere behandlet med en eller flere anti-TNF-midler		GO-BEFORE Aktiv RA, MTX-naive	
	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159

Respondenter, % af patienterne						
ACR 20						
Uge 14	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
Uge 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Uge 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Uge 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Uge 24	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
Uge 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Uge 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Uge 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Uge 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n afspejler antal randomiserede patienter; det reelle antal patienter til vurdering ved hvert endepunkt kan variere med tidspunkterne.

* p ≤ 0,001

NA: Ikke relevant

I GO-BEFORE var de primære analyser af ACR 50 hos patienter med moderat til svær reumatoid artrit (kombineret golimumab 50 mg og 100 mg + MTX-grupper *versus* MTX alene) ikke statistisk signifikante i uge 24 (p = 0,053). I den samlede population var procentdelen af patienter, som opnåede et ACR-respons ved uge 52, generelt højere i golimumab 50 mg + MTX-gruppen sammenlignet med MTX alene, men forskellen var ikke signifikant (se tabel 2). Yderligere analyser blev udført i undergrupper, som repræsenterede den nævnte population af patienter med svær, aktiv og progressiv RA. Der blev generelt vist en større effekt af golimumab 50 mg + MTX *versus* MTX alene i den nævnte population sammenlignet med den samlede population.

I GO-FORWARD og GO-AFTER blev den klinisk relevante og statistisk signifikante respons i Disease Activity Scale (DAS)28 observeret ved hvert af de præspecificerede tidspunkter, uge 14 og uge 24 (p ≤ 0,001). Hos de patienter, som forblev i samme golimumab-behandling, som de var randomiseret til fra studiestart, blev DAS28-respons opretholdt til og med uge 104. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med golimumab, var DAS28-responset det samme fra uge 104 til og med uge 256.

I GO-BEFORE blev et major klinisk respons, defineret som vedligeholdelse af ACR 70 over en sammenhængende 6-måneders periode, målt. I uge 52 opnåede 15% af patienterne i golimumab 50 mg + MTX-gruppen et major klinisk respons sammenlignet med 7% af patienterne i placebo + MTX-gruppen (p = 0,018). Blandt 159 forsøgspersoner, som blev randomiseret til golimumab 50 mg + MTX, fulgte 96 stadig denne behandling i uge 104. Ud af disse havde henholdsvis 85, 66 og 53 patienter et ACR 20-/50-/70-respons i uge 104. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med golimumab, sås samme ACR 20-/50-/70-respons fra uge 104 til og med uge 256.

Radiografisk respons

I GO-BEFORE blev ændringen i vdH-S-score fra *baseline* brugt til at bedømme graden af strukturel ødelæggelse. vdH-S er en sammensat score for strukturel ødelæggelse, hvor antallet og omfanget af led-erosioner samt graden af ledforsnævring i hænder/håndled og fødder måles radiografisk. Nøgleresultater for golimumab 50 mg-dosen i uge 52 er vist i tabel 3.

Antallet af patienter uden nye erosioner eller med en ændring i den totale vdH-S-score fra *baseline* ≤ 0 var signifikant højere i golimumab-behandlingsgruppen end i kontrolgruppen (p = 0,003). De radiografiske effekter, som blev observeret i uge 52, blev opretholdt frem til uge 104. Blandt de

patienter, der blev i studiet og fik behandling med golimumab, var de radiografiske virkninger de samme fra uge 104 til og med uge 256.

Tabel 3
Gennemsnitlige (SD) radiografiske ændringer fra *baseline* i total-vdH-S-score i uge 52 i den samlede GO-BEFORE-population

	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
n^a	160	159
Total Score		
Baseline	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Ændring fra baseline	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erosions-score		
Baseline	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Ændring fra baseline	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
JSN Score		
Baseline	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Ændring fra baseline	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n angiver antal randomiserede patienter

* p = 0,015

** p = 0,044

Fysisk funktion og sundhedsrelateret livskvalitet

Fysisk funktion og funktionsnedsættelse blev bedømt som et separat endepunkt i GO-FORWARD og GO-AFTER ved brug af funktionsindexet HAQ DI. Golimumab viste i disse studier klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring i HAQ DI fra *baseline* versus kontrol ved uge 24. Hos de patienter, som blev i samme behandling med golimumab, som de var randomiseret til fra studiestart, blev en forbedring i HAQ DI opretholdt til og med uge 104. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med golimumab, var forbedringen i HAQ DI den samme fra uge 104 til og med uge 256.

I GO-FORWARD demonstrerede golimumab klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring i sundhedsrelateret livskvalitet målt som den fysiske komponent af SF-36 i forhold til placebo ved uge 24. Hos de patienter, som blev i samme behandling med golimumab, som de var randomiseret til fra studiestart, blev en forbedring i den fysiske komponent i SF-36 opretholdt til og med uge 104. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med golimumab, var forbedringen i den fysiske komponent SF-36 den samme fra uge 104 til og med uge 256. I GO-FORWARD og GO-AFTER blev der observeret statistisk signifikante forbedringer i træthed målt som funktionel vurdering af kronisk sygdomsbehandling (FACIT-F).

Psoriasisartrit

Golimumab sikkerhed og effekt blev vurderet i et, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie (GO-REVEAL) hos 405 voksne patienter med aktiv psoriasisartrit (≥ 3 hævede led og ≥ 3 ømme led) på trods af non-steroid anti-inflammatorisk (NSAID) eller DMARD-behandling. Patienter i dette studie har haft diagnosen PsA i mindst 6 måneder og har som minimum haft mild psoriasissygdom. Patienter med hver subtype af psoriasisartrit blev inkluderet, inklusive polyartikulær artrit uden reumatoide noduli (43%), asymmetrisk perifer artrit (30%), distal interphalangeal (DIP) ledartrit (15%), spondylit med perifer artrit (11%) og artrit mutilans (1%). Tidligere behandling med anti-TNF midler var ikke tilladt. Golimumab eller placebo blev administreret subkutant hver 4. uge. Patienter blev randomiseret til placebo, golimumab 50 mg eller golimumab 100 mg. Patienter, som fik placebo, blev skiftet over til golimumab 50 mg efter uge 24. Ved uge 52 påbegyndte patienterne en åben langtidsopfølgningsperiode. Ca. 48% af patienterne fortsatte på stabile methotrexatdoser (≤ 25 mg/uge). De sammensatte primære endepunkter var den procentdel af patienterne, der opnåede ACR 20-respons ved uge 14 og ændring fra *baseline* i total-PsA modificeret vdH-S score ved uge 24.

Generelt blev der ikke observeret nogle klinisk relevante forskelle i effekten mellem golimumab 50 mg og 100 mg dosisregimerne til og med uge 104. I henhold til studiedesignet kan patienterne i

langtidsopfølgingsperioden have skiftet mellem doserne 50 mg og 100 mg golimumab efter studielægens skøn.

Tegn og symptomer

De vigtigste resultater for 50 mg dosis ved uge 14 og 24 er vist i tabel 4 og beskrevet nedenfor.

Tabel 4
Nøgleresultater for effekt fra GO-REVEAL

	Placebo	Gotenfia 50 mg*
n ^a	113	146
Respondenter, % af patienterne		
ACR 20		
Uge 14	9%	51%
Uge 24	12%	52%
ACR 50		
Uge 14	2%	30%
Uge 24	4%	32%
ACR 70		
Uge 14	1%	12%
Uge 24	1%	19%
PASI^b 75^c		
Uge 14	3%	40%
Uge 24	1%	56%

* p < 0,05 for alle sammenligninger

^a n reflekterer randomiserede patienter; det reelle antal af patienter til vurdering ved hvert endepunkt kan variere med tidspunkterne

^b Psoriasis Area and Severity Index

^c Baseret på delmængden af patienter med ≥ 3% BSA involveret ved *baseline*, 79 patienter (69,9%) i placebo gruppen og 109 (74,3%) i golimumab 50 mg-gruppen.

Respons blev observeret ved første evaluering (uge 4) efter den initiale golimumab-administration. Sammenlignelige ACR 20-respons blev observeret i uge 14 hos patienter med polyartikulær artrit uden reumatoide noduli og asymmetrisk perifer artrit PsA-subtyper. Antallet af patienter med andre PsA-subtyper var for lavt til at give en meningsfuld evaluering. Responsene var sammenlignelige hos golimumab-behandlede patienter, uanset om der blev givet MTX samtidigt eller ej. Blandt 146 patienter, som var randomiseret til golimumab 50 mg, var 70 stadig i denne behandling ved uge 104. Af disse 70 patienter havde henholdsvis 64, 46 og 31 patienter et ACR-respons på 20/50/70. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med golimumab, sås samme ACR-respons på 20-/50-/70 fra uge 104 til og med uge 256.

Der blev også observeret statistisk signifikant respons i DAS28 i uge 14 og 24 (p < 0,05).

Ved uge 24 sås der forbedringer i parametrene for perifer aktivitet, karakteristiske for psoriasisartrit (fx antallet af hævede led, antallet af smertefulde/ømme led, dactylitis og enthesitis) hos patienter behandlet med golimumab. Golimumab-behandling resulterede i signifikant forbedret fysisk funktion vurderet ved HAQ DI, samt signifikant forbedret sundhedsrelateret livskvalitet målt ved den fysiske og mentale komponent af SF-36. Blandt de patienter, som forblev på den golimumab-behandling, som de var randomiseret til ved studiestart, blev DAS28- og HAQ DI-respons bibeholdt til uge 104. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med golimumab, var DAS28- og HAQ DI-responset det samme fra uge 104 til og med uge 256.

Radiografisk respons

Strukturel ødelæggelse i både hænder og fødder blev vurderet radiografisk ved ændring fra *baseline* i vdH-S score, modificeret for PsA ved tilføjelse af distale interfalangeale (DIP) led i hænderne.

Behandling med golimumab 50 mg reducerede progressionshastigheden af ødelæggelse af de perifere led sammenlignet med placebo ved uge 24, målt i ændring i total modificeret vdH-S score (middel $\pm$ SD score var $0,27 \pm 1,3$ i placebogruppen sammenlignet med $-0,16 \pm 1,3$ i golimumab-gruppen; $p = 0,011$) i forhold til *baseline*. Ud af 146 patienter, som var randomiseret til golimumab 50 mg, var røntgendata tilgængelige for 126 patienter ved uge 52, hvoraf 77% viste ingen progression sammenlignet med *baseline*. Ved uge 104 var røntgendata tilgængelige for 114 patienter, og 77% viste ingen progression i forhold til *baseline*. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med golimumab, viste et lignende antal patienter ingen progression fra uge 104 til og med uge 256.

Aksial spondylartrit

Ankyloserende spondylit

Golimumabs virkning og sikkerhed blev undersøgt i et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (GO-RAISE) hos 356 voksne patienter med aktiv ankyloserende spondylit (defineret som *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) ≥ 4 og VAS for totale rygsmerter ≥ 4 på en skala på 0-10 cm). Patienter, der var inkluderet i dette studie, havde aktiv sygdom, selvom de var i behandling eller havde været i behandling med NSAID eller DMARD, og var ikke tidligere behandlet med anti-TNF. Golimumab eller placebo blev administreret subkutant hver 4. uge. Patienterne blev randomiseret til placebo, Golimumab 50 mg og Golimumab 100 mg, og fik samtidig lov til at fortsætte behandling med DMARD (MTX, SSZ og/eller HCQ). Det primære endepunkt var den procentdel af patienter, der opnåede Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group (ASAS) 20 respons i uge 14. Placebo kontrollerede effekt data blev samlet og analyseret frem til uge 24.

De vigtigste resultater for 50 mg dosis er vist i tabel 5 og beskrevet nedenfor. Generelt er der ingen klinisk relevant forskel i effektmålene mellem golimumab 50 mg og 100 mg doseringsregime til og med uge 24. I henhold til studiedesignet kan patienterne i langtidsopfølgningsperioden have skiftet mellem doserne 50 mg og 100 mg golimumab efter studielægens skøn.

Tabel 5
Nøgleresultater for effekt fra GO-RAISE

	Placebo	Golimumab 50 mg*
n ^a	78	138
Respondenter, % af patienterne		
ASAS 20		
Uge 14	22%	59%
Uge 24	23%	56%
ASAS 40		
Uge 14	15%	45%
Uge 24	15%	44%
ASAS 5/6		
Uge 14	8%	50%
Uge 24	13%	49%

* $p \leq 0,001$ for alle sammenligninger

^a n reflekterer randomiserede patienter; det reelle antal af patienter til vurdering ved hvert endepunkt kan variere med tidspunkterne

Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med golimumab, var andelen af patienter med ASAS 20- og ASAS 40-respons den samme fra uge 24 til og med uge 256.

Der blev også set statistisk signifikant respons i BASDAI 50, 70 og 90 ($p \leq 0,017$) i uge 14 og 24. Forbedringer i de vigtigste parametre for sygdomsaktivitet blev observeret ved den første evaluering (uge 4) efter golimumab-administration og ved uge 24. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med golimumab, sås samme hyppighed af forandringer i BASDAI i forhold til *baseline* fra

uge 24 til og med uge 256. Der blev observeret samstemmende effekt hos patienterne uanset brugen af DMARD (MTX, sulfasalazin og/eller hydroxychloroquin), HLA-B27 antigenstatus eller *baseline*-CRP-niveau vurderet på ASAS 20-respons ved uge 14.

Golimumab-behandling resulterede i en signifikant forbedring af fysisk funktion, vurderet ved forandringer fra *baseline* i BASFI ved uge 14 og 24. Sundhedsrelateret livskvalitet målt som den fysiske komponent af SF-36 var også signifikant forbedret ved uge 14 og 24. Blandt de patienter, der blev i studiet og fik behandling med golimumab, var forbedringen i fysisk funktion og helbredsrelateret livskvalitet den samme fra uge 24 til og med uge 256.

Non-radiografisk aksial spondylartrit

GO-AHEAD

Golimumab sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie (GO-AHEAD) hos 197 voksne patienter med svær, aktiv nr-aksial SpA (defineret som de patienter, der opfyldte ASAS-klassifikationskriterierne for aksial spondylartrit, men som ikke opfyldte de modificerede New York-kriterier for AS). De patienter, der deltog i dette studie, havde aktiv sygdom (defineret som BASDAI ≥ 4 og VAS for totale rygsmerter ≥ 4 , hver på en skala på 0-10 cm) på trods af aktuel eller tidligere NSAID-behandling og havde ikke tidligere fået behandling med biologiske lægemidler herunder anti-TNF-behandling. Patienterne blev vilkårligt randomiseret til placebo eller golimumab 50 mg givet subkutant hver 4. uge. Ved uge 16 gik patienterne ind i en åben periode, hvor alle patienter fik golimumab 50 mg subkutant hver 4. uge til og med uge 48 med vurderinger af virkning til og med uge 52 og sikkerhedsopfølgning til og med uge 60. Ca. 93% af patienterne, som fik golimumab i starten af den åbne studieforlængelse (uge 16), forblev i behandling til og med afslutningen af studiet (uge 52). Der blev udført analyser på populationerne *All Treated* (AT, N = 197) og *Objective Signs of Inflammation* (OSI, N = 158, defineret ved forhøjet CRP og/eller tegn på sakroiliit ved MRI ved *baseline*). Placebokontrollerede data vedrørende virkning blev indsamlet og analyseret til og med uge 16. Det primære endepunkt var andelen af patienter, der opnåede ASAS 20-respons ved uge 16. Nøgleresultaterne fremgår af tabel 6 og er beskrevet nedenfor.

Tabel 6
Nøgleresultater fra GO-AHEAD-studiet ved uge 16

Bedring i tegn og symptomer				
	All treated population (AT)		Objective signs of inflammation population (OSI)	
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Responders, % af patienterne				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS Partiel remission	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Hæmning af inflammation i led med sakroiliit (SI) målt ved MRI				
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg

nc	87	74	69	61
Gennemsnitlig ændring i SPARCC ^d MRI-score for led med sakroiliit	-0.9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n afspejler randomiserede og behandlede patienter

^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 afspejler antal patienter med MRI-data ved *baseline* og uge 16

^d SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*)

** p < 0,0001 for golimumab vs placebo sammenligninger

* p < 0,05 for golimumab vs placebo sammenligninger

Der blev påvist statistisk signifikant bedring i tegn og symptomer på svær, aktiv nr-aksial SpA ved uge 16 hos patienter, der var blevet behandlet med golimumab 50 mg sammenlignet med placebo (tabel 6). Der sås bedring ved første vurdering (uge 4) efter den initiale administration af golimumab. SPARCC-scoren målt ved MRI viste statistisk signifikant reduktion af inflammation i led med sakroiliit ved uge 16 hos patienter, der blev behandlet med golimumab 50 mg sammenlignet med placebo (tabel 6). Smerte vurderet ved VAS for totale rygsmerter og natlige rygsmerter og sygdomsaktivitet målt ved ASDAS-C viste også statistisk signifikant bedring fra *baseline* til uge 16 hos patienter, der blev behandlet med golimumab 50 mg sammenlignet med placebo (p < 0,0001).

Der blev påvist statistisk signifikant bedring i spinal mobilitet vurderet ved BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) og i fysisk funktion vurderet ved BASFI hos patienter, der var blevet behandlet med golimumab 50 mg sammenlignet med patienter i placebogruppen (p < 0,0001). Patienter, der var blevet behandlet med golimumab, oplevede signifikant flere forbedringer i helbredsrelateret livskvalitet, vurderet ved ASQoL, EQ-5D samt fysiske og mentale komponenter af SF-36, og oplevede signifikant flere forbedringer i ydeevne vurderet ved større forbedring i nedsat arbejdsevne totalt set og i nedsat aktivitetsniveau vurderet ved WPAI-spørgeskemaet end patienter, der fik placebo.

For alle endepunkterne beskrevet ovenfor blev der også påvist statistisk signifikante resultater i OSI-populationen ved uge 16.

I både AT- og OSI-populationen fortsatte bedringen i tegn og symptomer, spinal mobilitet, fysisk funktion, livskvalitet og produktivitet, som blev observeret ved uge 16 hos de patienter, der blev behandlet med golimumab 50 mg, hos de patienter, der stadig var i studiet ved uge 52.

GO-BACK

Virkning og sikkerhed af fortsat behandling med golimumab (fuld eller reduceret doseringshyppighed) sammenlignet med seponering af behandling blev vurderet hos voksne patienter (i alderen 18-45 år) med aktiv nr-aksial SpA, som udviste vedvarende remission i løbet af 10 måneder med månedlig behandling med ikke-blindet golimumab (GO-BACK). Egnede patienter (som opnåede klinisk respons ved måned 4 og inaktiv sygdomsstatus (ASDAS < 1,3) ved både måned 7 og 10), som indtrådte i den dobbeltblindede seponeringsfase, blev randomiseret til fortsat månedlig behandling med golimumab (fuldt behandlingsregime, N = 63), behandling hver 2. måned med golimumab (reduceret behandlingsregime, N = 63) eller månedlig behandling med placebo (seponering af behandling, N = 62) i op til ca. 12 måneder.

Det primære virkningsendepunkt var andelen af patienter uden opblussen af sygdomsaktivitet. Patienter, der oplevede en opblussen af sygdommen, dvs. fik en ASDAS indsamlet ved 2 på hinanden følgende vurderinger, som begge viste enten en absolut score på $\geq 2,1$ eller en stigning efter seponering på $\geq 1,1$ i forhold til måned 10 (afslutningen af den ikke-blindede periode), genoptog månedlig behandling med golimumab i en ikke-blindet genbehandlingsfase med henblik på at karakterisere klinisk respons.

Klinisk respons efter dobbeltblindet seponering af behandling

Blandt de 188 patienter med inaktiv sygdom, som fik mindst en dosis dobbeltblindet behandling, oplevede en signifikant ($p < 0,001$) større andel af patienterne ikke en opblussen af sygdommen, da de fortsatte behandlingen med golimumab med enten et fuldt behandlingsregime (84,1%), eller et reduceret behandlingsregime (68,3%) sammenlignet med seponering af behandling (33,9%) (tabel 7).
reduceret behandlingsregime (68,3%) sammenlignet med seponering af behandling (33,9%) (tabel 7).

Tabel 7
Analyse af andelen af patienter uden opblussen af sygdommen^a
Fuldt analysesæt (FAS)-population (periode 2 – dobbeltblindet)

Behandling	n/N	%	Difference in % vs Placebo	
			Estimat (95% CI) ^b	p-Value ^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		

Det fulde analysesæt inkluderer alle randomiserede deltagere, som opnåede inaktiv sygdom i periode 1 og fik mindst en dosis blindet studiebehandling.

^a Defineret som ASDAS ved 2 på hinanden følgende besøg, som begge viser enten en absolut score $\geq 2,1$ eller en stigning efter seponering på $\geq 1,1$ i forhold til måned 10 (besøg 23).

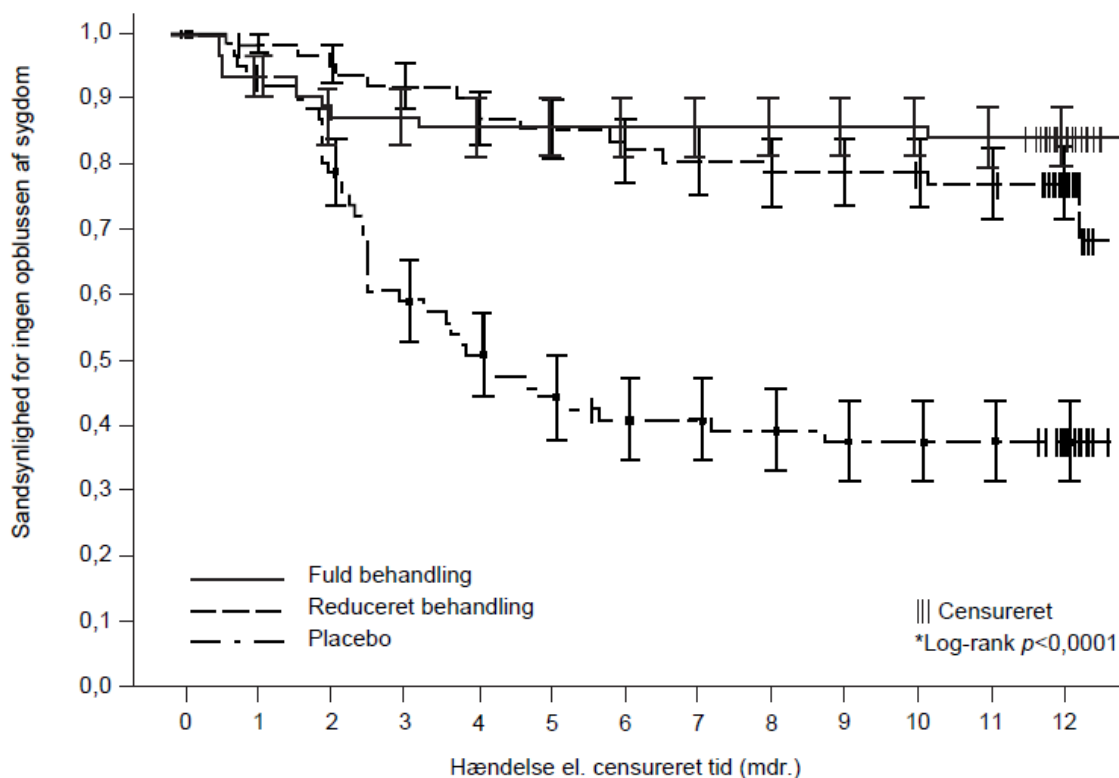
^b Type I-fejlprocent over multiple behandlingssammenligninger (GLM SC QMT *versus* placebo og GLM SC Q2MT *versus* placebo) blev kontrolleret ved hjælp af en sekventiel (*step-down*) testprocedure. Afledt på basis af den stratificerede Miettinen og Nurminen-metode med CRP-level (> 6 mg/l eller ≤ 6 mg/l) som stratificeringsfaktor.

Deltagere, som forlod periode 2 før tid og før en 'opblussen' af sygdommen vil blive medregnet som havende en 'opblussen' af sygdommen.

N = Samlet antal deltagere; n = antal deltagere uden en opblussen af sygdommen; GLM = golimumab; SC = subkutan, QMT = månedlig dosering; Q2MT = dosering hver anden måned.

Forskellen i tid-til-første opblussen af sygdommen mellem gruppen med seponering af behandling og begge behandlingsgrupper med golimumab er vist i figur 1 (log-rank $p < 0,0001$ for hver sammenligning). I placebogruppen startede opblussen af sygdommen ca. 2 måneder efter golimumab blev seponeret, hvor størstedelen af opblussen af sygdom forekom inden for 4 måneder efter seponering af behandlingen (figur 1).

Figur 1: Kaplan-Meier-analyse af tid-til-første opblussen af sygdom



Deltagere i risikogrupper

GLM QMT	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM Q2MT	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	19
PBO	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	10

*Endepunkt er ikke justeret for multiplicitet. Stratificeret ud fra CRP-niveau (> 6 mg/l eller ≤ 6 mg/l). Opblussen af sygdom blev defineret som en ASDAS ved 2 på hinanden følgende besøg, som begge viste enten en absolut score på $\geq 2,1$ eller en stigning efter seponering på $\geq 1,1$ i forhold til måned 10 (besøg 23). Deltagere uden opblussen af sygdom blev censureret på seponeringstidspunktet eller ved måned 13 i periode 2 med dobbeltblindet behandling. Starten på periode 2 repræsenterer dag 1 i Kaplan-Meier-analysen for det fulde analysesæt.

Klinisk respons på genbehandling for en opblussen af sygdommen

Klinisk respons blev defineret som en BASDAI-forbedring på ≥ 2 eller $\geq 50\%$ i forhold til gennemsnittet af de 2 på hinanden følgende BASDAI-scoringer, der tilskrives opblussen af sygdommen. Af de 53 deltagere i regimet med reduceret dosering eller regimet med seponering af behandling, der havde bekræftet opblussen af sygdommen, opnåede 51 (96,2%) et klinisk respons på golimumab inden for de første 3 måneders genbehandling, selvom færre patienter (71,7%) havde vedvarende respons i alle 3 måneder.

Colitis ulcerosa

Golimumab virkning blev vurderet i to randomiserede, dobbeltblindede, placekontrollerede kliniske studier hos voksne patienter.

Induktionsstudiet (PURSUIT-Induction) vurderede patienter med moderat til svær, aktiv colitis ulcerosa (Mayo-score 6 til 12; endoskopi-subscore ≥ 2) med utilstrækkeligt respons på eller som ikke kunne tåle konventionelle behandlinger, eller som var afhængige af kortikosteroid. I doseringsdelen af studiet blev 761 patienter randomiseret til at få enten 400 mg golimumab subkutant i uge 0 og 200 mg i uge 2 eller 200 mg golimumab subkutant i uge 0 og 100 mg i uge 2 eller placebo subkutant i uge 0 og 2. Samtidige stabile doser af orale aminosalicylater, kortikosteroider og/eller immunmodulerende lægemidler var tilladt. golimumabs virkning til og med uge 6 blev vurderet i dette studie.

Resultatet fra vedligeholdelsesstudiet (PURSUIT-Maintenance) var baseret på vurdering af 456 patienter, som opnåede klinisk respons på forudgående golimumab-induktion. Patienterne blev randomiseret til at få golimumab 50 mg, golimumab 100 mg eller placebo subkutant hver 4. uge.

Samtidige stabile doser af orale aminosalicylater og/eller immunmodulerende lægemidler var tilladt. Kortikosteroider skulle nedtrappes ved starten af vedligeholdelsesstudiet. Golimumabs virkning til og med uge 54 blev vurderet i dette studie. Patienter, som havde gennemført vedligeholdelsesstudiet til og med uge 54, fortsatte behandlingen i en studieforlængelse, hvor virkning blev vurderet til og med uge 216. Vurderingen af virkning i studieforlængelsen blev baseret på ændringer i brug af kortikosteroider, lægens globale vurdering af sygdomsaktivitet og forbedring af livskvalitet målt ved spørgeskemaet *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ).

Table 8
Key efficacy outcomes from PURSUIT - Induction and PURSUIT - Maintenance

Key efficacy outcomes from PURSUIT - Induction and PURSUIT - Maintenance			
PURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	Golimumab 200/100 mg N = 253	
Procentdel af patienter			
Patienter med klinisk respons i uge 6 ^a	30%	51%**	
Patienter med klinisk remission i uge 6 ^b	6%	18%**	
Patienter med heling af slimhinde i uge 6 ^c	29%	42%*	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo ^d N = 154	Golimumab 50 mg N = 151	Golimumab 100 mg N = 151
Procentdel af patienter			
Vedligeholdelse af respons (patienter med klinisk respons til og med uge 54) ^e	31%	47%*	50%**
Vedvarende remission (patienter med klinisk remission i både uge 30 og uge 54) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = antal patienter

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a Defineret som fald i forhold til *baseline* i Mayo-scoren med ≥ 30% og ≥ 3 point, ledsaget af et fald i rektal-blødning-subscore på ≥ 1 eller en rektal-blødning-subscore på 0 eller 1.

^b Defineret som en Mayo-score ≤ 2 point, uden individuel subscore > 1

^c Defineret som 0 eller 1 på endoskopi-subscoren i Mayo-scoren.

^d Kun golimumab-induktion.

^e Patienterne blev vurderet for UC-sygdomsaktivitet ved partiel Mayo-score hver 4. uge (manglende respons blev bekræftet ved endoskopi). Derfor var en patient, som opretholdt respons, i en tilstand af vedvarende klinisk respons ved hver evaluering til og med uge 54.

^f En patient skulle være i remission i både uge 30 og uge 54 (uden at udvise manglende respons på noget tidspunkt til og med uge 54) for at opnå varig remission.

^g Hos patienter, der vejede < 80 kg, udviste en større del af de patienter, der fik 50 mg vedligeholdelsesbehandling, vedvarende klinisk remission sammenlignet med dem, der fik placebo.

Flere golimumab -behandlede patienter udviste vedvarende heling af slimhinden (patienter med heling af slimhinde i både uge 30 og uge 54) i 50 mg-gruppen (42%, nominel p-værdi < 0,05) og i 100 mg-gruppen (42%, p < 0,005) sammenlignet med patienterne i placebogruppen (27%).

Blandt de 54% af patienterne (247/456), der fik samtidig kortikosteroid-behandling ved starten af PURSUIT-Maintenance, var den andel af patienterne, som opretholdt klinisk respons til og med uge 54, og som ikke fik samtidig kortikosteroid-behandling i uge 54, større i 50 mg-gruppen (38%, 30/78) og 100 mg-gruppen (30%, 25/82) end i placebogruppen (21%, 18/87). Den andel af patienterne, som havde seponeret kortikosteroider ved uge 54, var større i 50 mg-gruppen (41%, 32/78) og 100 mg-gruppen (33%, 27/82) end i placebogruppen (22%, 19/87). Blandt de patienter, som indtrådte i

studieforlængelsen, blev andelen af forsøgspersoner, som forblev kortikosteroidfrie, generelt opretholdt til og med uge 216.

Patienter, som ikke opnåede klinisk respons ved uge 6 i induktionsstudierne PURSUIT-Induction, fik golimumab 100 mg hver 4. uge i vedligeholdelsesstudiet PURSUIT-Maintenance. Ved uge 14 opnåede 28% af disse patienter respons defineret ud fra partiel Mayo-score (fald på ≥ 3 point sammenlignet med induktionsstart). Ved uge 54 var de observerede kliniske resultater hos disse patienter sammenlignelige med de kliniske resultater, som blev indberettet for patienterne, der opnåede klinisk respons ved uge 6.

Ved uge 6 forbedrede golimumab livskvaliteten væsentligt målt ved ændring i forhold til *baseline* ved en sygdomsspecifik metode, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ). Blandt de patienter, som fik golimumab vedligeholdelsesbehandling, blev forbedringen af livskvaliteten målt ved IBDQ opretholdt til og med uge 54.

Ca. 63% af patienterne, som fik golimumab i starten af studieforlængelsen (uge 56), forblev i behandling til og med afslutningen af studiet (sidste administration af golimumab ved uge 212).

Immunogenicitet

Antistoffer mod golimumab kan udvikles under behandling med golimumab. Dannelsen af antistoffer mod golimumab kan være forbundet med nedsat systemisk eksponering for golimumab, men der er ikke observeret nogen tydelig sammenhæng mellem antistofudvikling og effekt. Tilstedeværelsen af antistoffer mod golimumab kan øge risikoen for reaktioner på injektionsstedet (se afsnit 4.8).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemiddel indeholdende golimumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med colitis ulcerosa (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Mediantiden til at nå maksimal serumkoncentration (T_{max}) efter en enkelt subkutan administration af golimumab til raske forsøgspersoner eller patienter med RA varierede fra 2 til 6 dage. Gennemsnittet $\pm$ standardafvigelsen af den maksimale serumkoncentration (C_{max}) var $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$ efter en subkutan injektion af 50 mg golimumab til en række raske forsøgspersoner.

Efter en enkelt subkutan injektion på 100 mg var absorptionen af golimumab den samme fra overarm, abdomen og lår med en gennemsnitlig absolut biotilgængelighed på 51%. Den absolutte biotilgængelighed af en dosis på 50 mg eller 200 mg golimumab forventes at være den samme, da golimumab udviste tilnærmelsesvis dosis-proportional farmakokinetik efter subkutan administration.

Fordeling

Efter en enkelt i.v.-injektion var det gennemsnitlige fordelingsvolumen $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Elimination

Den systemiske clearance af golimumab blev estimeret til $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/dag/kg}$. Den terminale halveringstid blev estimeret til ca. 12 ± 3 dage hos raske forsøgspersoner, og samme værdier blev observeret hos patienter med RA, PsA, AS eller UC.

Efter subkutan administration af 50 mg golimumab hver 4. uge til patienter med RA, PsA eller AS, nåede serumkoncentrationen *steady-state* ved uge 12. Ved samtidig administration af MTX resulterede 50 mg golimumab subkutan hver 4. uge i en gennemsnitlig ($\pm$ standardafvigelse) *steady-state*-dalserumkoncentration på ca. $0,6 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ hos RA-patienter med aktiv RA på trods af MTX-behandling, og på ca. $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ hos patienter med aktiv PsA og ca. $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ hos patienter med AS. Den gennemsnitlige *steady-state*-dalkoncentration af golimumab i serum hos

patienter med nr-aksial SpA var den samme som den, der blev observeret hos patienter med AS efter subkutan administration af 50 mg golimumab hver 4. uge.

Patienter med RA, PsA eller AS, som ikke samtidig fik MTX, havde ca. 30% lavere *steady-state*-dalserumkoncentration af golimumab sammenlignet med dem, der fik MTX samtidigt. Hos et begrænset antal RA-patienter, som blev behandlet med subkutan golimumab i 6 måneder, reducerede samtidig brug af MTX den tilsyneladende clearance af golimumab med ca. 36%. Imidlertid viser populations-farmakokinetiske analyser, at samtidig brug af NSAID, orale kortikosteroider eller sulfasalazin ikke påvirker den tilsyneladende clearance af golimumab.

Efter induktionsdoser på 200 mg og 100 mg golimumab i henholdsvis uge 0 og 2 og vedligeholdelsesdoser på 50 mg eller 100 mg subkutant hver 4. uge derefter til patienter med UC nåede serumkoncentrationen af golimumab *steady-state* ca. 14 uger efter behandlingsstart. Behandling med 50 mg eller 100 mg golimumab subkutant hver 4. uge i vedligeholdelsesperioden medførte en gennemsnitlig *steady-state*-dalserumkoncentration på henholdsvis ca. $0,9 \pm 0,5$ µg/ml og $1,8 \pm 1,1$ µg/ml.

Hos patienter med UC, der blev behandlet med 50 mg eller 100 mg golimumab subkutant hver 4. uge, havde samtidig behandling med immunmodulerende lægemidler ingen større indvirkning på golimumabs *steady-state*-dalserumkoncentration.

Patienter, der udviklede antistoffer mod golimumab, havde generelt en lav *steady-state*-dal-serumkoncentration af golimumab (se pkt. 5.1).

Linearitet

Golimumab udviste tilnærmelsesvis dosis-proportional farmakokinetik hos patienter med RA efter en enkelt intravenøs dosis i intervallet 0,1 til 10,0 mg/kg. Efter en enkelt subkutan dosis hos raske forsøgspersoner sås også tilnærmelsesvis dosisproportional farmakokinetik i et interval på 50 mg til 400 mg.

Vægtens indvirkning på farmakokinetikken

Der var en tendens til en højere tilsyneladende clearance af golimumab ved øget vægt (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Der er ikke udført mutagenicitetsstudier, fertilitetsstudier hos dyr og langvarige karcinogenicitetsstudier med golimumab.

I et studie af fertilitet og generel reproduktiv funktion hos mus blev antallet af gravide mus reduceret ved brug af et tilsvarende antistof som selektivt hæmmede den funktionelle aktivitet af TNF α . Det er ukendt, om dette skyldes en effekt hos mus af hankøn og/eller hunkøn. I et udviklingstoksicitetsstudie i mus, hvor de fik administreret det samme antistof, og i cynomolgusaber, der fik golimumab, var der ingen indikation for modertoksicitet, embryotoksicitet eller teratogenitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

L-histidin
L-histidinhydrochlorid-monohydrat
trehalose
polysorbat 80 (E 433)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Gotenfia kan opbevares ved temperaturer på op til højst 25 °C i en enkelt periode på op til 15 dage, men den oprindelige udløbsdato, der er trykt på kartonen, må ikke overskrides. Den nye udløbsdato skal skrives på kartonen (op til 15 dage efter datoen for udtagning fra køleskab).

Når Gotenfia har været opbevaret ved stuetemperatur, må det ikke sættes tilbage på køl igen. Gotenfia skal kasseres, hvis det ikke er anvendt inden for de 15 dages opbevaring ved stuetemperatur.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Gotenfia 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 ml opløsning i en fyldt injektionssprøjte (Type 1-glas) med en fast kanyle (rustfri stål) og en kanylebeskyttelseshætte (gummi indeholdende latex). Gotenfia findes i pakker indeholdende 1 fyldt injektionssprøjte og 3 fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse <og anden håndtering>

Gotenfia leveres som en fyldt injektionssprøjte til engangsbrug. Hver pakning leveres med en brugsvejledning, der fuldt beskriver brugen af injektionssprøjten. Efter den fyldte injektionssprøjte er taget ud af køleskabet, skal den nå stuetemperatur i løbet af 30 minutter, før Gotenfia injiceres. Injektionssprøjten må ikke rystes.

Opløsningen er klar til let opaliserende, farveløs til lys gul og kan indeholde få små gennemsigtige eller hvide partikler af protein. Dette er ikke usædvanligt for opløsninger indeholdende protein. Gotenfia må ikke anvendes, hvis opløsningen er misfarvet, uklar eller indeholder synlige fremmede partikler.

En detaljeret vejledning for klargøring og administration af Gotenfia i en fyldt injektionssprøjte er inkluderet i indlægssedlen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemiddel underlagt begrænset receptpligt (se Bilag I:
Produktresumé, punkt 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG> FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Uddannelsesprogrammet består af et patientinformationskort, som patienten skal have på sig. Kortet fungerer både som en påmindelse om at registrere datoer for og resultater af specifikke test og gør det lettere for patienten at dele særlige oplysninger med de sundhedspersoner, der behandler patienten, om den igangværende behandling med lægemidlet.

Patientinformationskortet skal indeholde følgende væsentlige elementer:

- en påmindelse til patienterne om, at de skal vise patientinformationskortet til alle behandlende sundhedspersoner, herunder i nødstilfælde, og en besked til sundhedspersoner om, at patienten anvender Gotenfia.
- en meddelelse om, at produktnavn og lot-nummer skal registreres.
- mulighed for at notere type, dato og resultater af TB-screeninger.
- information om at behandling med Gotenfia kan øge risikoen for alvorlige infektioner, opportunistiske infektioner, tuberkulose, reaktivering af hepatitis B og gennembrudsinfektion efter administration af levende vacciner hos spædbørn, der i uterus er blevet eksponeret for golimumab; og information om, hvornår patienten skal søge hjælp hos en sundhedsperson.
- kontaktoplysninger på den ordinerende læge.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Gotenfia 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
golimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,5 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 50 mg golimumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmonohydrat, trehalose, polysorbat 80 (E433), vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
1 fyldt injektionssprøjte
3 fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke omrystes
Læs indlægssedlen inden brug
Til subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Beskyttelseshætten på kanylen indeholder latexgummi. Læs indlægssedlen for mere information.

8. UDLØBSDATO

EXP
EXP, hvis opbevaret ved stuetemperatur _____

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

Må ikke nedfryses

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode på op til 15 dage, men den oprindelige udløbsdato må ikke overskrides

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/0/00/000/000

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Gotenfia 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

--

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Gotenfia 50 mg injektionsvæske
golimumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

50 mg/0,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gotenfia 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
golimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 1 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 100 mg golimumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmonohydrat, trehalose, polysorbat 80 (E433), vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
1 fyldt injektionssprøjte
3 fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke omrystes
Læs indlægssedlen inden brug
Til subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Beskyttelseshætten på kanylen indeholder latexgummi. Læs indlægssedlen for mere information.

8. UDLØBSDATO

EXP
EXP, hvis opbevaret ved stuetemperatur _____

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

Må ikke nedfryses

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode på op til 15 dage, men den oprindelige udløbsdato må ikke overskrides

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/0/00/000/000

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Gotenfia 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Gotenfia 100 mg injektionsvæske
golimumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

100 mg/1 ml

6. ANDET

PATIENTKORT

Gotenfia patientkort golimumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se i indlægssedlen hvordan du indberetter bivirkninger.

Dette patientkort indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal være opmærksom på før og under behandling med Gotenfia.

Vis dette kort til enhver læge, der er involveret i din behandling.

1. Infektioner

Når du bliver behandlet med Gotenfia, kan du muligvis lettere få infektioner. Infektioner kan udvikle sig hurtigere og kan være mere alvorlige. Endvidere kan tidligere infektioner dukke op igen.

1.1 Før behandling med Gotenfia

- Fortæl det til din læge, hvis du har en infektion. Du må ikke blive behandlet med Gotenfia, hvis du har tuberkulose (TB) eller andre alvorlige infektioner.
- Du skal undersøges for TB. Det er meget vigtigt, at du fortæller din læge, hvis du nogensinde har haft tuberkulose, eller hvis du har været i tæt kontakt med en person, som har haft TB. Du skal bede din læge om at notere type og dato for din(e) seneste undersøgelse(r) for TB nedenfor:

Test _____	Test _____
Dato _____	Dato _____
Resultat _____	Resultat _____
- Fortæl det til din læge, hvis du ved eller har mistanke om, at du er bærer af hepatitis B-virus.

1.2 Under og efter behandling med Gotenfia

- Fortæl det straks til din læge, hvis du har tegn på en infektion. Tegn inkluderer feber, træthedsfølelse, (vedvarende) hoste, åndenød, eller influenzalignende symptomer, væggtab, natlig svedtendens, diarré, sår, tandproblemer eller en brændende smerte, når du lader vandet.

2. Graviditet og vaccinationer

Hvis du har fået Gotenfia, mens du var gravid, er det vigtigt, at du informerer dit barns læge om det, før dit barn bliver vaccineret. Dit barn må ikke få en ”levende vaccine”, fx BCG (bruges til at forebygge tuberkulose) inden for 6 måneder efter din sidste Gotenfia -injektion under graviditeten.

3. Datoer for behandling med Gotenfia

1. indsprøjtning: _____
Efterfølgende indsprøjtninger: _____

Det er vigtigt, at du og din læge registrerer produktnavn og Lot-nummer på dit lægemiddel.

4. Anden information

Patientens navn: _____
Lægens navn: _____
Lægens telefonnummer: _____

- Sørg for at du har en liste over alle andre lægemidler, som du anvender når du besøger en sundhedsprofessionel.
- Du skal gemme dette kort i 6 måneder efter seneste Gotenfia indsprøjtning, da bivirkninger kan optræde lang tid efter din sidste Gotenfia indsprøjtning.
- Læs indlægssedlen for Gotenfia grundigt, inden du begynder at tage lægemidlet.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Gotenfia 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte golimumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Din læge har også givet dig et patientkort, der indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal være opmærksom på før og under behandling med Gotenfia.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Gotenfia
3. Sådan skal tage Gotenfia
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Gotenfia indeholder det aktive stof golimumab.

Gotenfia tilhører en lægemiddelgruppe kaldet "TNF-blokkere", som bruges til voksne til behandling af følgende betændelsessygdomme:

- Reumatoid artrit
- Psoriasisartrit
- Aksial spondylartrit, herunder ankyloserende spondylit og non-radiografisk aksial spondylartrit
- Colitis ulcerosa

Gotenfia anvendes til behandling af polyartikulær juvenil idiopatisk artrit **hos børn** i alderen 2 år og derover.

Gotenfia virker ved at blokere virkningen af et protein, der hedder 'tumornekrosefaktor alfa' (TNF α). Dette protein er involveret i kroppens betændelsesprocesser, og blokering af proteinet kan mindske betændelsen i din krop.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit (kronisk leddegigt) er en betændelsessygdom i leddene. Hvis du har aktiv reumatoid artrit, vil du i første omgang blive behandlet med andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, vil du få Gotenfia, som du skal tage sammen med et andet lægemiddel, der hedder methotrexat, for at:

- reducere sygdomstegn og symptomer på din sygdom

- nedsætte hastigheden af beskadigelse af dine knogler og led
- forbedre din fysiske funktionsevne.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit er en betændelsessygdom i leddene, almindeligvis ledsaget af psoriasis, som er en betændelsessygdom i huden. Hvis du har aktiv psoriasisartrit, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, vil du få Gotenfia for at:

- reducere sygdomstegn og symptomer på din sygdom
- nedsætte hastigheden af beskadigelse af dine knogler og led
- forbedre din fysiske funktionsevne.

Ankyloserende spondylit og non-radiografisk aksial spondylartrit

Ankyloserende spondylit og non-radiografisk aksial spondylartrit er betændelsessygdomme i rygraden. Hvis du har ankyloserende spondylit eller non-radiografisk aksial spondylartrit, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, vil du få Gotenfia for at:

- Reducere sygdomstegn og symptomer på din sygdom.
- Forbedre din fysiske funktionsevne.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa er en betændelsessygdom i tarmen. Hvis du har colitis ulcerosa, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, kan du få Gotenfia til behandling af din sygdom.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit er en betændelsessygdom, som medfører smerter og hævelse i leddene hos børn. Hvis du har polyartikulær juvenil idiopatisk artrit, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, vil du få Gotenfia i kombination med methotrexat til behandling af sygdommen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Gotenfia

Tag IKKE Gotenfia

- hvis du er allergisk over for golimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Gotenfia (angivet i punkt 6)
- hvis du har tuberkulose (TB) eller en anden alvorlig infektion
- hvis du har hjertesvigt i moderat eller svær grad.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Gotenfia.

Infektioner

Fortæl straks din læge, hvis du har en infektion eller har symptomer på infektion under eller efter behandling med Gotenfia. Tegn på infektion inkluderer feber, hoste, åndenød, influenzalignende symptomer, diarré, sår, tandproblemer eller en brændende smerte, når du lader vandet.

- Du kan muligvis lettere få infektioner, når du er i behandling med Gotenfia.
- Disse infektioner kan udvikle sig hurtigere og være mere alvorlige end ellers. Derudover kan tidligere infektioner dukke op igen.

Tuberkulose (TB)

Fortæl det straks til din læge, hvis du får tegn på TB under eller efter behandling. Symptomer inkluderer vedvarende hoste, vægttab, træthedsfølelse, feber eller nattesved.

- Der er set tilfælde af TB hos patienter i behandling med golimumab, i sjældne tilfælde er TB også set hos patienter, som har været i behandling for TB. Lægen vil undersøge, om du har TB. Lægen vil notere disse undersøgelser på dit patientkort.

- Det er meget vigtigt, at du fortæller det til din læge, hvis du nogensinde har haft TB, eller hvis du har været i tæt kontakt med en person, som har eller har haft TB.
- Hvis din læge tror, at du har risiko for at få TB, kan du blive behandlet med lægemidler mod TB, inden du får Gotenfia.

Hepatitis B-virus (HBV)

- Inden du får Gotenfia, skal du fortælle din læge, hvis du er bærer af, eller hvis du har eller har haft HBV.
- Fortæl det til din læge, hvis du tror at du har en risiko for at få HBV.
- Lægen skal teste dig for HBV.
- Behandling med TNF-blokkere, såsom Gotenfia, kan medføre, at HBV igen bliver aktiv hos patienter, som bærer denne virus. Dette kan i nogle tilfælde være livstruende.

Invasive svampeinfektioner

Fortæl det straks til din læge, hvis du har boet eller rejst i et område, hvor infektioner forårsaget af særlige svampetyper (kaldet histoplasmosse, kokcidioidomykose eller blastomykose), som kan påvirke lungerne eller andre dele af kroppen, er almindelige. Spørg din læge, hvis du ikke ved, om disse infektioner er almindelige i det område, du har boet eller rejst i.

Kræft og lymfom

Fortæl det til din læge, før du får Gotenfia, hvis du har eller nogensinde har haft lymfom (en type blodkræft) eller enhver anden form for kræft.

- Behandling med Gotenfia eller andre TNF-blokkere kan øge din risiko for at udvikle lymfom eller anden form for kræft.
- Patienter med alvorlig reumatoid artrit og andre betændelsessygdomme, og som har haft sygdommen i lang tid, kan have en større risiko end gennemsnittet for at udvikle lymfom.
- Nogle børn og unge, som har fået TNF-blokkere, har udviklet kræft, inklusive usædvanlige typer kræft, som i visse tilfælde har været dødelige.
- I sjældne tilfælde er der set en specifik og alvorlig type lymfom kaldet hepatosplenisk T-celle-lymfom hos patienter, der tager andre TNF-blokkere. De fleste af disse patienter var unge eller yngre voksne mænd. Denne kræfttype har sædvanligvis haft dødelig udgang. Næsten alle disse patienter havde også fået lægemidler kendt som azathioprin eller 6-mercaptopurin. Fortæl det til lægen, hvis du tager azathioprin eller 6-mercaptopurin sammen med Gotenfia.
- Patienter med svær vedvarende astma, kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) eller patienter som er storrygere, kan have øget risiko for kræft ved behandling med Gotenfia. Hvis du har svær vedvarende astma, KOL eller er storryger, skal du tale med din læge om, hvorvidt TNF-blokkere er passende for dig.
- Nogle patienter, der er blevet behandlet med golimumab, har udviklet visse former for hudkræft. Hvis der opstår forandringer i hudens udseende eller svulster på huden under eller efter behandlingen, skal du fortælle det til lægen.

Hjertesvigt

Fortæl det straks til din læge, hvis du får nye eller forværrede tegn på hjertesvigt. Symptomer på hjertesvigt inkluderer åndenød eller hævede fødder.

- Hjertesvigt eller forværring af eksisterende hjertesvigt er set hos patienter i behandling med TNF-blokkere herunder golimumab. Nogle af disse patienter døde.
- Hvis du har let hjertesvigt og er i behandling med Gotenfia, skal du nøje overvåges af din læge.

Sygdom i nervesystemet

Fortæl det straks til din læge, hvis du nogensinde har haft eller udvikler symptomer på en demyeliniserende sygdom, såsom multipel sklerose. Symptomer inkluderer synsændringer, muskelsvaghed i arme eller ben eller følelsesløshed eller prikken et sted i kroppen. Lægen skal vurdere, om du skal i behandling med Gotenfia.

Operationer eller tandbehandling

- Fortæl din læge, hvis du skal have foretaget en operation eller en tandbehandling.

- Fortæl kirurgen eller tandlægen, som foretager indgrebet, at du er i behandling med Gotenfia ved at vise dem patientkortet.

Autoimmun sygdom

Fortæl det til din læge, hvis du udvikler symptomer på en sygdom kaldet lupus. Symptomer inkluderer vedvarende udslæt, feber, ledsmerter og træthed.

- I sjældne tilfælde har patienter behandlet med TNF-blokkere udviklet lupus.

Blodsygdomme

Hos nogle patienter kan kroppen ikke producere nok blodceller, som kan hjælpe med at bekæmpe infektioner eller hjælpe med at stoppe blødning. Kontakt straks din læge, hvis du udvikler feber, der ikke forsvinder, nemt får blå mærker, bløder eller ser meget bleg ud. Din læge kan beslutte at stoppe behandlingen.

Hvis du er i tvivl, om noget af ovenstående passer på dig, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet, før du tager Gotenfia.

Vaccinationer

Tal med din læge, hvis du er blevet eller planlægger at blive vaccineret.

- Du må ikke få visse (levende) vacciner, mens du er i behandling med Gotenfia.
- Visse vaccinationer kan forårsage infektioner. Hvis du var i behandling med Gotenfia, mens du var gravid, kan dit barn have en øget risiko for at få en sådan infektion i op til ca. 6 måneder efter, du fik din sidste dosis under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andet sundhedspersonale om din behandling med Gotenfia, så de kan afgøre, hvornår dit barn kan blive vaccineret.

Tal med barnets læge om vaccinationer til barnet. Hvis det er muligt, skal dit barn være ajour med alle vaccinationer, før behandling med Gotenfia.

Terapeutiske smitstoffer

Tal med din læge, hvis du for nylig har fået, eller det er planlagt, at du skal have behandling med et terapeutisk smitstof (fx instillation af BCG til behandling af cancer).

Allergiske reaktioner

Fortæl det omgående til din læge, hvis du oplever symptomer på en allergisk reaktion, efter du er startet i behandling med Gotenfia. Symptomer på en allergisk reaktion kan være hævet ansigt, læber, mund eller hals, hvilket kan gøre det svært at synke eller trække vejret, hududslæt, nældefeber, hævede hænder, fødder eller ankler.

- Nogle af disse reaktioner kan være alvorlige eller i sjældne tilfælde livstruende.
- Nogle af disse reaktioner forekom efter den første injektion af Gotenfia.

Børn

Golimumab frarådes til børn under 2 år med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit, da denne gruppe ikke er undersøgt.

Brug af andre lægemidler sammen med Gotenfia

- Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler, herunder lægemidler til behandling af reumatoid artrit, polyartikulær juvenil idiopatisk artrit, psoriasisartrit, ankyloserende spondylit, non-radiografisk aksial spondylartrit eller colitis ulcerosa.
- Du må ikke tage Gotenfia sammen med lægemidler, der indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept. Disse lægemidler anvendes til behandling af reumatoide sygdomme.
- Fortæl din læge eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, der påvirker dit immunsystem.
- Du må ikke få visse (levende) vacciner, mens du tager Gotenfia.

Hvis du er i tvivl, om noget af ovenstående passer på dig, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet, før du tager Gotenfia.

Graviditet og amning

Tal med din læge, før du tager Gotenfia, hvis:

- du er gravid eller planlægger at blive gravid, mens du er i behandling med Gotenfia. Der er begrænset information om virkningen af dette lægemiddel hos gravide. Du skal undgå at blive gravid ved at anvende sikker prævention, mens du er i behandling med Gotenfia og mindst 6 måneder efter den sidste Gotenfia -injektion. Du må kun få Gotenfia under graviditeten, hvis det er tvingende nødvendigt
- før du starter med at amme, skal det være mindst 6 måneder siden, du fik din sidste behandling med Gotenfia. Du skal stoppe med at amme, hvis du skal i behandling med Gotenfia
- du var i behandling med Gotenfia under din graviditet, da dit barn kan have en øget risiko for at få en infektion. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andet sundhedspersonale om din behandling med Gotenfia, før barnet bliver vaccineret (se punktet om vaccination for mere information).

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Golimumab påvirker i mindre grad din evne til at køre bil og betjene værktøj eller maskiner. Der kan dog opstå svimmelhed, efter du har taget Gotenfia. Hvis dette sker, må du ikke køre bil eller betjene nogen form for værktøj eller maskiner.

Gotenfia indeholder latex og polysorbat 80

Overfølsomhed over for latex

En del af den fyldte injektionssprøjte, beskyttelseshætten til kanylen, indeholder latex. Tal med din læge, inden du anvender Gotenfia, hvis du eller din hjælper/plejer er allergisk over for latex, da latex kan forårsage alvorlige allergiske reaktioner.

Gotenfia indeholder polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 0,1 mg polysorbat 80 i hver 50 mg (0,5 ml) dosis.

Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl lægen, hvis du eller dit barn har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du tage Gotenfia

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den sædvanlige dosis

Reumatoid artrit, psoriasisartrit og aksial spondylartrit, herunder ankyloserende spondylit og non-radiografisk aksial spondylartrit:

- Den anbefalede dosering er 50 mg (indholdet af 1 fyldt injektionssprøjte) en gang om måneden på den samme dato hver måned.
- Tal med din læge, før du tager den 4. dosis. Lægen vil beslutte, om du skal fortsætte behandlingen med Gotenfia.
 - Hvis du vejer mere end 100 kg, kan dosis øges til 100 mg (indholdet af 2 fyldte injektionssprøjter) en gang om måneden på den samme dato hver måned.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

- Til patienter, der vejer mindst 40 kg, er den anbefalede dosering 50 mg en gang om måneden på den samme dato hver måned.

- Tal med lægen, før du tager den 4. dosis. Lægen vil beslutte, om du skal fortsætte behandlingen med Gotenfia.

Colitis ulcerosa:

- Af nedenstående tabel fremgår det, hvordan du sædvanligvis skal anvende lægemidlet.

Behandlingsstart	En startdosis på 200 mg (indholdet af 4 fyldte injektionssprøjter) efterfulgt af 100 mg (indholdet af 2 fyldte injektionssprøjter) 2 uger senere.
Vedligeholdelsesbehandling	• Patienter, der vejer under 80 kg: 50 mg (indholdet af 1 fyldt injektionssprøjte) 4 uger efter din sidste behandling og derefter hver 4. uge. Din læge kan eventuelt beslutte at ordinere 100 mg (indholdet af 2 fyldte injektionssprøjter), afhængigt af hvor godt Gotenfia virker på dig. • Patienter, der vejer 80 kg eller derover: 100 mg (indholdet af 2 fyldte injektionssprøjter) 4 uger efter din sidste behandling og derefter hver 4. uge.

Sådan får du Gotenfia

- Gotenfia gives som indsprøjtning under huden (subkutan).
- I begyndelsen vil din læge eller sygeplejerske indsprøjte Gotenfia. Du og din læge kan dog beslutte, at du selv kan indsprøjte Gotenfia. I dette tilfælde vil du blive trænet i, hvordan Gotenfia skal indsprøjtes.

Tal med din læge, hvis du har spørgsmål angående indsprøjtningerne. Der følger en detaljeret "Brugsvejledning" med denne indlægsseddel.

Hvis du har taget for meget Gotenfia

Kontakt straks din læge eller apotekspersonalet, hvis du har taget eller fået for meget Gotenfia (enten ved at indsprøjte for meget en enkelt gang eller ved at indsprøjte for ofte). Tag altid den ydre karton og denne indlægsseddel med dig, også selvom kartonen er tom.

Hvis du har glemt at tage Gotenfia

Indsprøjt den glemte dosis, så snart du husker det, hvis du har glemt at tage Gotenfia på den planlagte dato.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvornår skal den næste dosis indsprøjtes:

- Indsprøjt den glemte dosis hurtigst muligt og fortsæt din oprindelige plan, hvis du er mindre end 2 uger forsinket.
- Indsprøjt den glemte dosis hurtigst muligt og tal med din læge eller apotekspersonalet om, hvornår du skal tage den næste dosis, hvis du er mere end 2 uger forsinket.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Hvis du holder op med at tage Gotenfia

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du overvejer at stoppe behandlingen med Gotenfia.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af dette lægemiddel.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle patienter kan få alvorlige bivirkninger, der skal behandles. Risikoen for at få visse bivirkninger er større ved en dosis på 100 mg sammenlignet med en dosis på 50 mg. Bivirkninger kan opstå i flere måneder efter sidste indsprøjtning.

Fortæl det straks til din læge, hvis du bemærker en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger med Gotenfia:

- **Allergiske reaktioner, der kan være alvorlige eller i sjældne tilfælde livstruende (sjældne).** Symptomer på en allergisk reaktion kan være hævelse af ansigt, læber, mund eller svælg, som kan forårsage besvær med at synke eller trække vejret, kløende udslæt, nældefeber, hævede hænder, fødder eller ankler. Nogle af disse reaktioner forekom efter første golimumab-dosis.
- **Alvorlige infektioner (inklusive TB, bakterieinfektioner, herunder alvorlige blodinfektioner og lungebetændelse, alvorlige svampeinfektioner og andre opportunistiske infektioner (almindelige)).** Symptomer på en infektion kan være feber, træthed, (vedvarende) hoste, åndenød, influenzalignende symptomer, vægttab, nattesved, diarré, sår, tandproblemer eller en brændende fornemmelse, når du lader vandet.
- **Tilbagevendende hepatitis B-infektion, hvis du er smittebærer af hepatitis B-virus eller tidligere har haft hepatitis B (sjælden).** Symptomerne kan være gulfarvning af hud og øjne, mørkebrun urin, smerte i højre side af maven, feber, kvalme og opkastning eller udpræget træthed.
- **Sygdom i nervesystemet såsom multipel sklerose (sjælden).** Symptomer på sygdom i nervesystemet kan omfatte synsændringer, muskelsvaghed i arme eller ben, følelsesløshed eller prikken/snurren et eller andet sted på kroppen.
- **Kræft i lymfeknuderne (lymfom) (sjælden).** Symptomer på lymfom kan være hævede lymfeknuder, vægttab eller feber.
- **Hjertesvigt (sjælden).** Symptomer på hjertesvigt kan være åndenød eller hævede fødder.
- **Tegn på sygdom i immunsystemet:**
 - **lupus (sjælden).** Symptomer kan være ledsmerter eller et udslæt på kinder eller arme, som er følsomt over for sol.
 - **sarkoidose (sjælden).** Symptomer kan være vedvarende hoste, åndenød, brystmerter, feber, hævede lymfeknuder, vægttab, hududslæt og sløret syn.
- **Hævelse af de små blodkar (vaskulitis) (sjælden).** Symptomerne kan være feber, hovedpine, vægttab, nattesved, udslæt og nerveproblemer såsom følelsesløshed og prikkende fornemmelse i huden.
- **Hudkræft (ikke almindelig).** Symptomer på hudkræft kan være ændringer i hudens udseende eller vækster på huden.
- **Blodsygdom (almindelig).** Symptomer på blodsygdom kan være vedvarende feber, blå mærker, eller at du bløder meget nemt eller ser meget bleg ud.
- **Blodkræft (leukæmi) (sjælden).** Symptomer på leukæmi kan være feber, træthed, hyppige infektioner, let ved at få blå mærker og nattesved.

Fortæl det straks til din læge, hvis du bemærker nogen af ovennævnte symptomer.

Følgende yderligere bivirkninger er observeret med golimumab:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- øvre luftvejsinfektioner (i næse, svælg og luftrør), ondt i halsen eller hæshed, løbende næse.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- unormale levertal (stigning i leverenzymen) ved blodprøver, som tages af din læge
- svimmelhed
- hovedpine
- følelsesløshed eller en prikkende fornemmelse i huden
- overfladisk svampeinfektion
- byld
- bakterielle infektioner (såsom betændelse i hudens bindevæv)
- lavt antal røde blodceller

- lavt antal hvide blodceller
- positiv blodprøve for lupus
- allergiske reaktioner
- fordøjelsesbesvær
- mavesmerter
- kvalme
- influenza
- bronkitis
- bihulebetændelse
- forkølelsessår
- højt blodtryk
- feber
- astma, åndenød, hvæsende vejrtrækning
- mave- og tarmlidelser inklusive betændelse i mavens slimhinde og tyktarmen, som kan give feber
- smerter og sår i munden
- reaktioner på indsprøjtningstedet (inklusive rødme, hårdhed, smerte, blå mærker, kløe, prikken og irritation)
- hårtab
- udslæt og hudkløe
- søvnbesvær
- depression
- svaghedsfølelse
- knoglebrud
- ubehag i brystet.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- infektion i nyrerne
- kræft, inklusive hudkræft og godartede svulster eller knuder, inklusive modermærker
- blærer på huden
- alvorlig infektion i kroppen (sepsis), i visse tilfælde inklusive lavt blodtryk (septisk shock)
- psoriasis (også på håndflader og/eller fodsåler og/eller i form af blærer på huden)
- lavt antal blodplader
- kombineret lavt antal blodplader, røde og hvide blodceller
- lidelser i skjoldbruskkirtlen
- øget blodsukker
- øget kolesterol
- balanceforstyrrelser
- synsforstyrrelser
- øjenbetændelse (konjunktivitis)
- øjenallergi
- følelse af uregelmæssig hjerterytme
- forsnævring af blodkar i hjertet
- blodpropper
- rødmen
- forstoppelse
- kronisk betændelsestilstand i lungerne
- sure opstød
- galdesten
- leverlidelser
- brystlidelser
- menstruationsforstyrrelser.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 patienter):

- knoglemarv, der ikke kan producere blodceller
- alvorligt nedsat antal hvide blodceller
- infektion i led eller omkringliggende væv
- dårlig vævsheling
- betændelse i blodkarrene i de indre organer
- leukæmi
- melanom (en type hudkræft)
- merkelcellekarcinom (en type hudkræft)
- lichenoid reaktioner (kløende, rødligt-lilla hududslæt og/eller trådlignende gråhvide linjer på slimhinderne)
- grov afskalning af huden
- immunsygdomme der kan påvirke lunger, hud og lymfekirtler (viser sig hyppigst som sarkoidose)
- smerte og misfarvning af fingre og tæer
- smagsforstyrrelser
- blærelidelser
- nyresygdom
- betændelse i blodkarrene i huden, hvilket resulterer i udslæt.

Bivirkninger med ikke kendt hyppighed (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data):

- en sjælden type blodkræft som oftest rammer unge mennesker (hepatosplenisk T-celle-lymfom)
- Kaposi sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden
- forværring af en tilstand, der hedder dermatomyositis (viser sig som muskelsvaghed ledsaget af hududslæt).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen [via det nationale rapporteringssystem anført i \[Appendiks V\]\(#\)](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C). Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Lægemidlet kan også opbevares uden for køleskabet ved temperaturer på op til højst 25 °C i en enkelt periode på op til 15 dage, men den oprindelige udløbsdato, der er trykt på pakningen, må ikke overskrides. Skriv den nye udløbsdato på pakningen med dag/måned/år (højst 15 dage efter lægemidlet er taget ud af køleskabet). Lægemidlet må ikke sættes tilbage på køl igen, hvis det har opnået stuetemperatur. Kasser lægemidlet, hvis det ikke er brugt før den nye udløbsdato eller den udløbsdato, der er trykt på pakningen, alt efter, hvilken dato der kommer først.

Tag ikke lægemidlet, hvis du kan se, at væsken ikke har en klar til lys gullig farve, eller hvis den er grumset eller indeholder fremmede partikler.

Spørg din læge eller apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Gotenfia indeholder:

- Aktivt stof: Golimumab. En 0,5 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 50 mg golimumab. Øvrige indholdsstoffer L-histidin, L-histidinhydrochlorid-monohydrat, trehalose, polysorbat 80 (E 433), vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Gotenfia leveres som injektionsvæske i en fyldt injektionssprøjte til engangsbrug. Gotenfia er tilgængelig i en pakke indeholdende 1 fyldt injektionssprøjte og en multipakning indeholdende 3 fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Injektionsvæsken er klar til let opaliserende, farveløs til lysegul. Anvend ikke Gotenfia, hvis injektionsvæsken er misfarvet, uklar, eller hvis den indeholder fremmede partikler.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Germany

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

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

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

Magyarország
STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland
Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

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 Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret måned ÅÅÅÅ.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

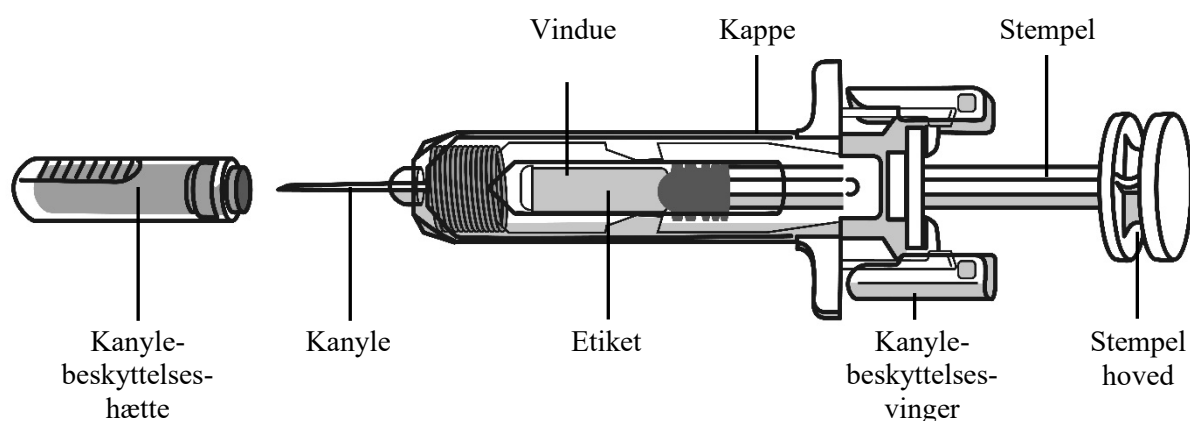
BRUGSVEJLEDNING

Hvis du ønsker selv at indsprøjte Gotenfia, skal du først oplæres af sundhedsfagligt personale i, hvordan du forbereder og giver dig selv indsprøjtningen. Kontakt din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet for at aftale en træningskonsultation, hvis du ikke er blevet oplært.

I denne brugsvejledning:

1. Forberedelse til anvendelse af den fyldte injektionssprøjte
2. Valg og forberedelse af indsprøjtningssted
3. Indsprøjtning af lægemidlet
4. Efter indsprøjtningen

Diagrammet nedenfor (se figur 1) viser, hvordan den fyldte injektionssprøjte ser ud.



Figur 1

1. Forberedelse til anvendelse af den fyldte injektionssprøjte

Hold den fyldte injektionssprøjte ved hoveddelen af den fyldte injektionssprøjte

- Hold ikke ved stempelhovedet, stempelstangen, kanylebeskyttelsesafskærmningen eller kanylebeskyttelseshætten.
- Træk på intet tidspunkt tilbage i stemplet.
- Ryst på intet tidspunkt den fyldte injektionssprøjte.
- Fjern ikke kanylebeskyttelseshætten fra den fyldte injektionssprøjte, før det er beskrevet i vejledningen.

Tjek antallet af fyldte injektionssprøjter

Tjek de fyldte injektionssprøjter for at sikre, at

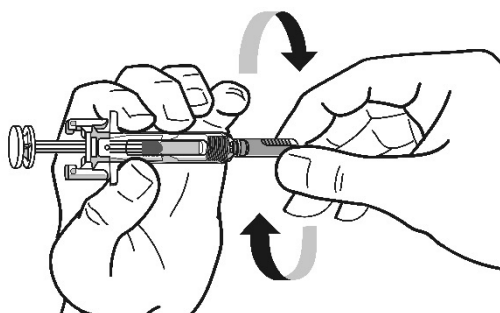
- antallet af fyldte injektionssprøjter og styrke er korrekt
 - Hvis din dosis er 50 mg, vil du få en 50 mg fyldt injektionssprøjte.
 - Hvis din dosis er 100 mg, vil du få to 50 mg fyldte injektionssprøjter, og du skal give dig selv to indsprøjtninger. Vælg to forskellige steder til disse indsprøjtninger (fx den ene indsprøjtning i højre lår og den anden indsprøjtning i venstre lår), og giv indsprøjtningerne lige efter hinanden.
 - Hvis din dosis er 200 mg, vil du få fire 50 mg fyldte injektionssprøjter, og du skal give dig selv fire indsprøjtninger. Vælg forskellige steder til disse indsprøjtninger, og giv indsprøjtningerne lige efter hinanden.

Tjek udløbsdato (se figur 2)

- Tjek udløbsdatoen, der er trykt eller skrevet på pakningen.
- Tjek udløbsdatoen (indikeret som "EXP") på etiketten ved at se igennem vinduet på kappen.

- Hvis du ikke kan se udløbsdatoen gennem vinduet, kan du holde og dreje på kappen for at få udløbsdatoen til at være i vinduet.

Anvend ikke den fyldte injektionssprøjte, hvis udløbsdatoen er passeret. Den trykte udløbsdato er den sidste dag i den nævnte måned. Kontakt din læge eller apotekspersonalet.



Figur 2

Vent 30 minutter, så den fyldte injektionssprøjte opnår stuetemperatur

- Læg den fyldte injektionssprøjte ved stuetemperatur udenfor æsken i 30 minutter, utilgængeligt for børn, for at sikre en ordentlig indsprøjtning.

Varm ikke den fyldte injektionssprøjte på andre måder (fx må den ikke varmes i en mikrobølgeovn eller i varmt vand).

Fjern ikke kanylebeskyttelseshætten, mens den får lov til at nå stuetemperatur.

Klargøring af resten af udstyret

Mens du venter, kan du klargøre resten af udstyret, som inkluderer en alkoholserviet, en vatrondel eller gaze og en kanylebeholder.

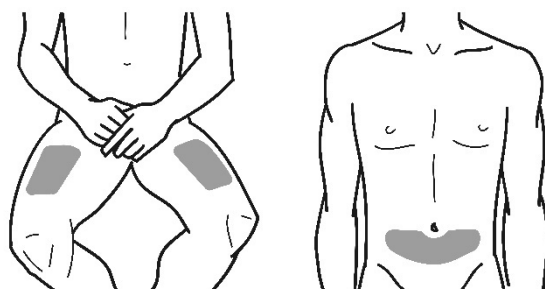
Tjek væsken i den fyldte injektionssprøjte

- Hold på kappen af den fyldte injektionssprøjte med kanylebeskyttelseshætten vendt nedad.
- Se igennem vinduet for at sikre, at væsken i den fyldte injektionssprøjte er klar til let opaliserende og farveløs til lysegul.
- Hvis du ikke kan se væsken gennem vinduet, så hold den fyldte injektionssprøjte på kappen og drej, til væsken kan ses i vinduet (se figur 2).

Brug ikke den fyldte injektionssprøjte, hvis injektionsvæsken har den forkerte farve, er uklar eller indeholder større partikler. Tal med din læge eller apotekspersonalet, hvis dette er tilfældet.

2. Valg og forberedelse af indsprøjtningssted (se figur 3)

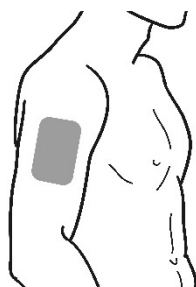
- Du kan som regel indsprøjte lægemidlet på oversiden af lårene.
- Du kan også anvende maven (abdomen) under navlen, undtagen i området ca. 5 cm lige under navlen.
- Du må ikke indsprøjte i områder, hvor huden er øm, rød, skællet, hård, eller hvor der er blå mærker, ar eller strækmærker.
- Hvis det er nødvendigt med flere indsprøjtninger til en enkelt lægemiddelindgivelse, skal indsprøjtningerne gives forskellige steder på kroppen.



Figur 3

Valg af indsprøjtningsssted for hjælpere/plejere (se figur 4)

- Hvis plejepersonale giver dig indsprøjtningen, kan det ydre område af overarmen også anvendes.
- Alle de nævnte områder kan anvendes uanset din kropstype eller størrelse.



Figur 4

Forberedelse af indsprøjtningsssted

- Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
- Tør indsprøjtningssstedet med en alkoholserviet.
- Lad huden tørre inden indsprøjtningen. Lad være med at vifte eller blæse på det rene område. Rør ikke dette område igen før indsprøjtningen gives.

3. Indsprøjtning af lægemidlet

Kanylebeskyttelseshætten må ikke fjernes, før du er klar til at indsprøjte lægemidlet. Lægemidlet skal indsprøjtes indenfor 5 minutter efter at hætten er fjernet.

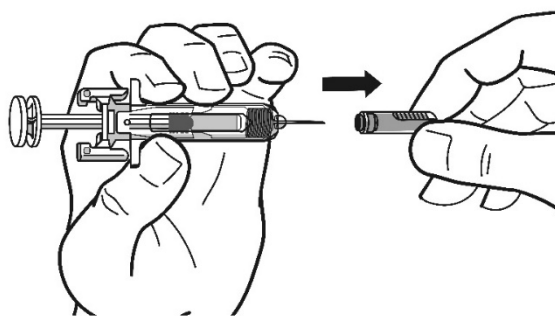
Rør ikke ved stemplet, når du fjerner kanylebeskyttelseshætten.

Fjern hætten (figur 5)

- Hold på kappen af den fyldte injektionssprøjte med den ene hånd, når du er klar til at indsprøjte.
- Hiv kanylebeskyttelseshætten lige af og smid den ud efter indsprøjtningen. Rør ikke ved stemplet, mens du gør det.
- Der kan være en luftboble i den fyldte injektionssprøjte eller en dråbe væske for enden af kanylen. Dette er normalt og ikke nødvendigt at fjerne.
- Indsprøjt straks dosen, efter du har fjernet kanylebeskyttelseshætten.

Rør ikke ved kanylen og lad den ikke røre andre overflader.

Anvend ikke den fyldte injektionssprøjte, hvis du har tabt den uden kanylebeskyttelseshætten på. Kontakt din læge eller apotekspersonalet, hvis dette sker.



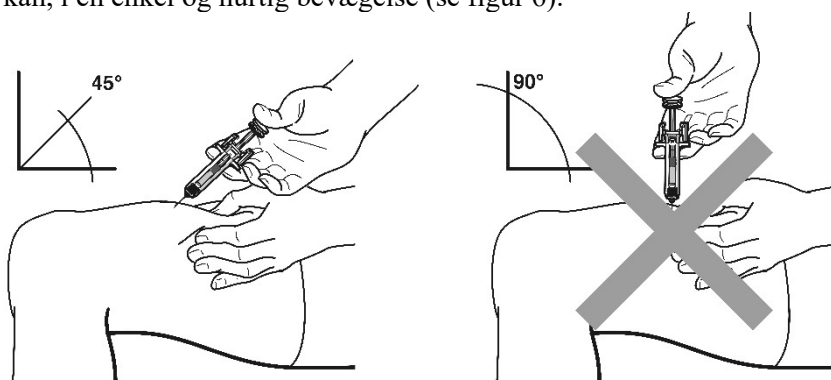
Figur 5

Placering af den fyldte injektionssprøjte til indsprøjtning

- Hold på kappen af den fyldte injektionssprøjte med den ene hånd mellem den midterste finger og pegefingern og placer tommelfingeren oven på stemplet. Brug den anden hånd til blidt at knibe fast i det område af huden, som du tidligere har rensset. Hold fast. Træk på intet tidspunkt tilbage i stemplet.

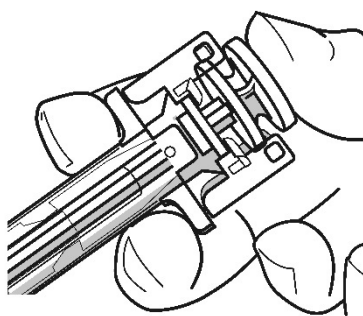
Indsprøjt lægemidlet

- Placer kanylen i en vinkel på ca. 45° i forhold til den klemte hud. Stik kanylen gennem huden så langt den kan, i en enkel og hurtig bevægelse (se figur 6).



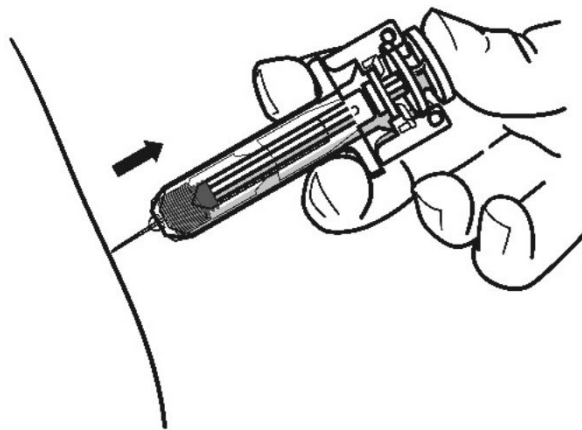
Figur 6

- Indsprøjt al lægemidlet ved at trykke på stemplet, indtil stempelhovedet er fuldstændig nede mellem kanylebeskyttelsesafskærmningen (se figur 7).



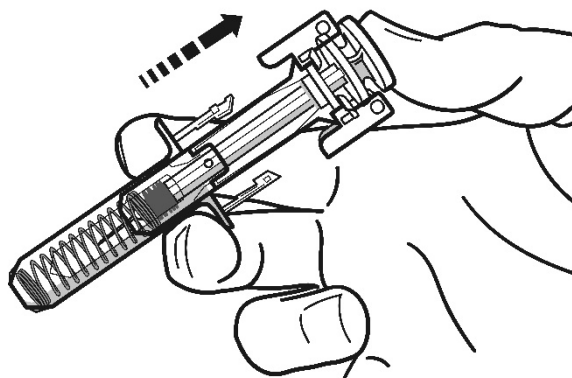
Figur 7

- Når stemplet er presset så langt ned som muligt, så fortsæt med at holde tryk på stemplet, tag kanylen ud og giv slip på huden (se figur 8).



Figur 8

- Fjern langsomt din tommelfinger fra stemplet, for at den tomme sprøjte kan få lov til at bevæge sig op, indtil hele kanylen er dækket af kappen, som vist på figur 9:



Figur 9

4. Efter indsprøjtningen

Anvend en vatrondel eller gaze

- Der kan være en smule blod eller væske ved indsprøjtningsstedet. Dette er normalt.
 - Du kan presse en vatrondel eller gaze på indsprøjtningsstedet i 10 sekunder.
 - Hvis det er nødvendigt, kan du dække indsprøjtningsstedet med et lille stykke plaster.
- Gnid ikke på huden.

Kasser injektionssprøjten (se figur 10)

- Læg straks injektionssprøjten i en kanylebeholder. Sørg for at bortskaffe beholderen som instrueret af din læge eller sygeplejerske.

Prøv ikke at genbruge kanylen.

Genbrug aldrig injektionssprøjten af hensyn til din egen sikkerhed og helbred samt af hensyn til andres menneskers sikkerhed.

Tal med din læge eller apotekspersonalet, hvis du føler eller er usikker på, om der er noget, der er gået galt med indsprøjtningen.



Figur 10

Indlægsseddel: Information til brugeren

Gotenfia 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte golimumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Din læge har også givet dig et patientkort, der indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal være opmærksom på før og under behandling med Gotenfia.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Gotenfia
3. Sådan skal tage Gotenfia
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Gotenfia indeholder det aktive stof golimumab.

Gotenfia tilhører en lægemiddelgruppe kaldet "TNF-blokkere", som bruges til voksne til behandling af følgende betændelsessygdomme:

- Reumatoid artrit
- Psoriasisartrit
- Aksial spondylartrit, herunder ankyloserende spondylit og non-radiografisk aksial spondylartrit
- Colitis ulcerosa

Gotenfia virker ved at blokere virkningen af et protein, der hedder 'tumornekrosefaktor alfa' (TNF_α). Dette protein er involveret i kroppens betændelsesprocesser, og blokering af proteinet kan mindske betændelsen i din krop.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit (kronisk leddegigt) er en betændelsessygdom i leddene. Hvis du har aktiv reumatoid artrit, vil du i første omgang blive behandlet med andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, vil du få Gotenfia, som du skal tage sammen med et andet lægemiddel, der hedder methotrexat, for at:

- reducere sygdomstegn og symptomer på din sygdom
- nedsætte hastigheden af beskadigelse af dine knogler og led
- forbedre din fysiske funktionsevne.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit er en betændelsessygdom i leddene, almindeligvis ledsaget af psoriasis, som er en betændelsessygdom i huden. Hvis du har aktiv psoriasisartrit, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, vil du få Gotenfia for at:

- reducere sygdomstegn og symptomer på din sygdom
- nedsætte hastigheden af beskadigelse af dine knogler og led
- forbedre din fysiske funktionsevne.

Ankyloserende spondylit og non-radiografisk aksial spondylartrit

Ankyloserende spondylit og non-radiografisk aksial spondylartrit er betændelsessygdomme i rygraden. Hvis du har ankyloserende spondylit eller non-radiografisk aksial spondylartrit, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, vil du få Gotenfia for at:

- Reducere sygdomstegn og symptomer på din sygdom.
- Forbedre din fysiske funktionsevne.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa er en betændelsessygdom i tarmen. Hvis du har colitis ulcerosa, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, kan du få Gotenfia til behandling af din sygdom.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Gotenfia

Tag IKKE Gotenfia

- hvis du er allergisk over for golimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Gotenfia (angivet i punkt 6)
- hvis du har tuberkulose (TB) eller en anden alvorlig infektion
- hvis du har hjertesvigt i moderat eller svær grad.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekpersonalet eller sygeplejersken, før du tager Gotenfia.

Infektioner

Fortæl straks din læge, hvis du har en infektion eller har symptomer på infektion under eller efter behandling med Gotenfia. Tegn på infektion inkluderer feber, hoste, åndenød, influenzalignende symptomer, diarré, sår, tandproblemer eller en brændende smerte, når du lader vandet.

- Du kan muligvis lettere få infektioner, når du er i behandling med Gotenfia.
- Disse infektioner kan udvikle sig hurtigere og være mere alvorlige end ellers. Derudover kan tidligere infektioner dukke op igen.

Tuberkulose (TB)

Fortæl det straks til din læge, hvis du får tegn på TB under eller efter behandling. Symptomer inkluderer vedvarende hoste, vægttab, træthedsfølelse, feber eller nattesved.

- Der er set tilfælde af TB hos patienter i behandling med golimumab, i sjældne tilfælde er TB også set hos patienter, som har været i behandling for TB. Lægen vil undersøge, om du har TB. Lægen vil notere disse undersøgelser på dit patientkort.
- Det er meget vigtigt, at du fortæller det til din læge, hvis du nogensinde har haft TB, eller hvis du har været i tæt kontakt med en person, som har eller har haft TB.
- Hvis din læge tror, at du har risiko for at få TB, kan du blive behandlet med lægemidler mod TB, inden du får Gotenfia.

Hepatitis B-virus (HBV)

- Inden du får Gotenfia, skal du fortælle din læge, hvis du er bærer af, eller hvis du har eller har haft HBV.
- Fortæl det til din læge, hvis du tror at du har en risiko for at få HBV.
- Lægen skal teste dig for HBV.

- Behandling med TNF-blokkere, såsom Gotenfia, kan medføre, at HBV igen bliver aktiv hos patienter, som bærer denne virus. Dette kan i nogle tilfælde være livstruende.

Invasive svampeinfektioner

Fortæl det straks til din læge, hvis du har boet eller rejst i et område, hvor infektioner forårsaget af særlige svampetyper (kaldet histoplasmose, kokcidioidomykose eller blastomykose), som kan påvirke lungerne eller andre dele af kroppen, er almindelige. Spørg din læge, hvis du ikke ved, om disse infektioner er almindelige i det område, du har boet eller rejst i.

Kræft og lymfom

Fortæl det til din læge, før du får Gotenfia, hvis du har eller nogensinde har haft lymfom (en type blodkræft) eller enhver anden form for kræft.

- Behandling med Gotenfia eller andre TNF-blokkere kan øge din risiko for at udvikle lymfom eller anden form for kræft.
- Patienter med alvorlig reumatoid artrit og andre betændelsessygdomme, og som har haft sygdommen i lang tid, kan have en større risiko end gennemsnittet for at udvikle lymfom.
- Nogle børn og unge, som har fået TNF-blokkere, har udviklet kræft, inklusive usædvanlige typer kræft, som i visse tilfælde har været dødelige.
- I sjældne tilfælde er der set en specifik og alvorlig type lymfom kaldet hepatosplenisk T-celle-lymfom hos patienter, der tager andre TNF-blokkere. De fleste af disse patienter var unge eller yngre voksne mænd. Denne kræfttype har sædvanligvis haft dødelig udgang. Næsten alle disse patienter havde også fået lægemidler kendt som azathioprin eller 6-mercaptopurin. Fortæl det til lægen, hvis du tager azathioprin eller 6-mercaptopurin sammen med Gotenfia.
- Patienter med svær vedvarende astma, kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) eller patienter som er storrygere, kan have øget risiko for kræft ved behandling med Gotenfia. Hvis du har svær vedvarende astma, KOL eller er storryger, skal du tale med din læge om, hvorvidt TNF-blokkere er passende for dig.
- Nogle patienter, der er blevet behandlet med golimumab, har udviklet visse former for hudkræft. Hvis der opstår forandringer i hudens udseende eller svulster på huden under eller efter behandlingen, skal du fortælle det til lægen.

Hjertesvigt

Fortæl det straks til din læge, hvis du får nye eller forværrede tegn på hjertesvigt. Symptomer på hjertesvigt inkluderer åndenød eller hævede fødder.

- Hjertesvigt eller forværring af eksisterende hjertesvigt er set hos patienter i behandling med TNF-blokkere herunder golimumab. Nogle af disse patienter døde.
- Hvis du har let hjertesvigt og er i behandling med Gotenfia, skal du nøje overvåges af din læge.

Sygdom i nervesystemet

Fortæl det straks til din læge, hvis du nogensinde har haft eller udvikler symptomer på en demyeliniserende sygdom, såsom multipel sklerose. Symptomer inkluderer synsændringer, muskelsvaghed i arme eller ben eller følelsesløshed eller prikken et sted i kroppen. Lægen skal vurdere, om du skal i behandling med Gotenfia.

Operationer eller tandbehandling

- Fortæl din læge, hvis du skal have foretaget en operation eller en tandbehandling.
- Fortæl kirurgen eller tandlægen, som foretager indgrebet, at du er i behandling med Gotenfia ved at vise dem patientkortet.

Autoimmun sygdom

Fortæl det til din læge, hvis du udvikler symptomer på en sygdom kaldet lupus. Symptomer inkluderer vedvarende udslæt, feber, ledsmerter og træthed.

- I sjældne tilfælde har patienter behandlet med TNF-blokkere udviklet lupus.

Blodsygdomme

Hos nogle patienter kan kroppen ikke producere nok blodceller, som kan hjælpe med at bekæmpe infektioner eller hjælpe med at stoppe blødning. Kontakt straks din læge, hvis du udvikler feber, der ikke forsvinder, nemt får blå mærker, bløder eller ser meget bleg ud. Din læge kan beslutte at stoppe behandlingen.

Hvis du er i tvivl, om noget af ovenstående passer på dig, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet, før du tager Gotenfia.

Vaccinationer

Tal med din læge, hvis du er blevet eller planlægger at blive vaccineret.

- Du må ikke få visse (levende) vacciner, mens du er i behandling med Gotenfia.
- Visse vaccinationer kan forårsage infektioner. Hvis du var i behandling med Gotenfia, mens du var gravid, kan dit barn have en øget risiko for at få en sådan infektion i op til ca. 6 måneder efter, du fik din sidste dosis under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andet sundhedspersonale om din behandling med Gotenfia, så de kan afgøre, hvornår dit barn kan blive vaccineret.

Terapeutiske smitstoffer

Tal med din læge, hvis du for nylig har fået, eller det er planlagt, at du skal have behandling med et terapeutisk smitstof (fx instillation af BCG til behandling af cancer).

Allergiske reaktioner

Fortæl det omgående til din læge, hvis du oplever symptomer på en allergisk reaktion, efter du er startet i behandling med Gotenfia. Symptomer på en allergisk reaktion kan være hævet ansigt, læber, mund eller hals, hvilket kan gøre det svært at synke eller trække vejret, hududslæt, nældefeber, hævede hænder, fødder eller ankler.

- Nogle af disse reaktioner kan være alvorlige eller i sjældne tilfælde livstruende.
- Nogle af disse reaktioner forekom efter den første injektion af Gotenfia.

Børn og unge

Gotenfia 100 mg frarådes til børn og unge (under 18 år).

Brug af andre lægemidler sammen med Gotenfia

- Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler, herunder lægemidler til behandling af reumatoid arthritis, psoriasisarthritis, ankyloserende spondylitis, non-radiografisk aksial spondylarthritis eller colitis ulcerosa.
- Du må ikke tage Gotenfia sammen med lægemidler, der indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept. Disse lægemidler anvendes til behandling af reumatoide sygdomme.
- Fortæl din læge eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, der påvirker dit immunsystem.
- Du må ikke få visse (levende) vacciner, mens du tager Gotenfia.

Hvis du er i tvivl, om noget af ovenstående passer på dig, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet, før du tager Gotenfia.

Graviditet og amning

Tal med din læge, før du tager Gotenfia, hvis:

- du er gravid eller planlægger at blive gravid, mens du er i behandling med Gotenfia. Der er begrænset information om virkningen af dette lægemiddel hos gravide. Du skal undgå at blive gravid ved at anvende sikker prævention, mens du er i behandling med Gotenfia og mindst 6 måneder efter den sidste Gotenfia -injektion. Du må kun få Gotenfia under graviditeten, hvis det er tvingende nødvendigt
- før du starter med at amme, skal det være mindst 6 måneder siden, du fik din sidste behandling med Gotenfia. Du skal stoppe med at amme, hvis du skal i behandling med Gotenfia

- du var i behandling med Gotenfia under din graviditet, da dit barn kan have en øget risiko for at få en infektion. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andet sundhedspersonale om din behandling med Gotenfia, før barnet bliver vaccineret (se punktet om vaccination for mere information).

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Golimumab påvirker i mindre grad din evne til at køre bil og betjene værktøj eller maskiner. Der kan dog opstå svimmelhed, efter du har taget Gotenfia. Hvis dette sker, må du ikke køre bil eller betjene nogen form for værktøj eller maskiner.

Gotenfia indeholder latex og polysorbat 80

Overfølsomhed over for latex

En del af den fyldte injektionssprøjte, beskyttelseshætten til kanylen, indeholder latex. Tal med din læge, inden du anvender Gotenfia, hvis du eller din hjælper/plejer er allergisk over for latex, da latex kan forårsage alvorlige allergiske reaktioner.

Gotenfia indeholder polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 0,2 mg polysorbat 80 i hver ml 100 mg (1 ml) dosis.

Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl lægen, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du tage Gotenfia

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den sædvanlige dosis

Reumatoid artrit, psoriasisartrit og aksial spondylartrit, herunder ankyloserende spondylit og non-radiografisk aksial spondylartrit:

- Den anbefalede dosering er 50 mg en gang om måneden på den samme dato hver måned.
- Tal med din læge, før du tager den 4. dosis. Lægen vil beslutte, om du skal fortsætte behandlingen med Gotenfia.
 - Hvis du vejer mere end 100 kg, kan dosis øges til 100 mg (indholdet af 1 fyldt injektionssprøjte) en gang om måneden på den samme dato hver måned.

Colitis ulcerosa:

- Af nedenstående tabel fremgår det, hvordan du sædvanligvis skal anvende lægemidlet.

Behandlingsstart	En startdosis på 200 mg (indholdet af 2 fyldte injektionssprøjter) efterfulgt af 100 mg (indholdet af 1 fyldt injektionssprøjte) 2 uger senere.
Vedligeholdelsesbehandling	• Patienter, der vejer under 80 kg: 50 mg (en 50 mg fyldt injektionssprøjte) 4 uger efter din sidste behandling og derefter hver 4. uge. Din læge kan eventuelt beslutte at ordinere 100 mg (indholdet af 1 fyldt injektionssprøjte), afhængigt af hvor godt Gotenfia virker på dig. • Patienter, der vejer 80 kg eller derover: 100 mg (indholdet af 1 fyldt injektionssprøjte) 4 uger efter din sidste behandling og derefter hver 4. uge.

Sådan får du Gotenfia

- Gotenfia gives som indsprøjtning under huden (subkutan).

- I begyndelsen vil din læge eller sygeplejerske indsprøjte Gotenfia. Du og din læge kan dog beslutte, at du selv kan indsprøjte Gotenfia. I dette tilfælde vil du blive trænet i, hvordan Gotenfia skal indsprøjtes.

Tal med din læge, hvis du har spørgsmål angående indsprøjtningerne. Der følger en detaljeret "Brugsvejledning" med denne indlægsseddel.

Hvis du har taget for meget Gotenfia

Kontakt straks din læge eller apotekspersonalet, hvis du har taget eller fået for meget Gotenfia (enten ved at indsprøjte for meget en enkelt gang eller ved at indsprøjte for ofte). Tag altid den ydre karton og denne indlægsseddel med dig, også selvom kartonen er tom.

Hvis du har glemt at tage Gotenfia

Indsprøjt den glemte dosis, så snart du husker det, hvis du har glemt at tage Gotenfia på den planlagte dato.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvornår skal den næste dosis indsprøjtes:

- Indsprøjt den glemte dosis hurtigst muligt og fortsæt din oprindelige plan, hvis du er mindre end 2 uger forsinket.
- Indsprøjt den glemte dosis hurtigst muligt og tal med din læge eller apotekspersonalet om, hvornår du skal tage den næste dosis, hvis du er mere end 2 uger forsinket.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Hvis du holder op med at tage Gotenfia

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du overvejer at stoppe behandlingen med Gotenfia.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af dette lægemiddel.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nogle patienter kan få alvorlige bivirkninger, der skal behandles. Risikoen for at få visse bivirkninger er større ved en dosis på 100 mg sammenlignet med en dosis på 50 mg. Bivirkninger kan opstå i flere måneder efter sidste indsprøjtning.

Fortæl det straks til din læge, hvis du bemærker en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger med Gotenfia:

- **Allergiske reaktioner, der kan være alvorlige eller i sjældne tilfælde livstruende (sjældne).** Symptomer på en allergisk reaktion kan være hævelse af ansigt, læber, mund eller svælg, som kan forårsage besvær med at synke eller trække vejret, kløende udslæt, nældefeber, hævede hænder, fødder eller ankler. Nogle af disse reaktioner forekom efter første golimumab-dosis.
- **Alvorlige infektioner (inklusive TB, bakterieinfektioner, herunder alvorlige blodinfektioner og lungebetændelse, alvorlige svampeinfektioner og andre opportunistiske infektioner (almindelige)).** Symptomer på en infektion kan være feber, træthed, (vedvarende) hoste, åndenød, influenzalignende symptomer, vægttab, nattesved, diarré, sår, tandproblemer eller en brændende fornemmelse, når du lader vandet.
- **Tilbagevendende hepatitis B-infektion, hvis du er smittebærer af hepatitis B-virus eller tidligere har haft hepatitis B (sjælden).** Symptomerne kan være gulfarvning af hud og øjne, mørkebrun urin, smerte i højre side af maven, feber, kvalme og opkastning eller udpræget træthed.

- **Sygdom i nervesystemet såsom multipel sklerose (sjælden).** Symptomer på sygdom i nervesystemet kan omfatte synsændringer, muskelsvaghed i arme eller ben, følelsesløshed eller prikken/snurren et eller andet sted på kroppen.
- **Kræft i lymfeknuderne (lymfom) (sjælden).** Symptomer på lymfom kan være hævede lymfeknuder, vægttab eller feber.
- **Hjertesvigt (sjælden).** Symptomer på hjertesvigt kan være åndenød eller hævede fødder.
- **Tegn på sygdom i immunsystemet:**
 - **lupus (sjælden).** Symptomer kan være ledsmerter eller et udslæt på kinder eller arme, som er følsomt over for sol.
 - **sarkoidose (sjælden).** Symptomer kan være vedvarende hoste, åndenød, brystmerter, feber, hævede lymfeknuder, vægttab, hududslæt og sløret syn.
- **Hævelse af de små blodkar (vaskulitis) (sjælden).** Symptomerne kan være feber, hovedpine, vægttab, nattesved, udslæt og nerveproblemer såsom følelsesløshed og prikkende fornemmelse i huden.
- **Hudkræft (ikke almindelig).** Symptomer på hudkræft kan være ændringer i hudens udseende eller vækster på huden.
- **Blodsygdom (almindelig).** Symptomer på blodsygdom kan være vedvarende feber, blå mærker, eller at du bløder meget nemt eller ser meget bleg ud.
- **Blodkræft (leukæmi) (sjælden).** Symptomer på leukæmi kan være feber, træthed, hyppige infektioner, let ved at få blå mærker og nattesved.

Fortæl det straks til din læge, hvis du bemærker nogen af ovennævnte symptomer.

Følgende yderligere bivirkninger er observeret med golimumab:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- øvre luftvejsinfektioner (i næse, svælg og luftrør), ondt i halsen eller hæshed, løbende næse.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- unormale levertal (stigning i leverenzymen) ved blodprøver, som tages af din læge
- svimmelhed
- hovedpine
- følelsesløshed eller en prikkende fornemmelse i huden
- overfladisk svampeinfektion
- byld
- bakterielle infektioner (såsom betændelse i hudens bindevæv)
- lavt antal røde blodceller
- lavt antal hvide blodceller
- positiv blodprøve for lupus
- allergiske reaktioner
- fordøjelsesbesvær
- mavesmerter
- kvalme
- influenza
- bronkitis
- bihulebetændelse
- forkølelsessår
- højt blodtryk
- feber
- astma, åndenød, hvæsende vejrtrækning
- mave- og tarmlidelser inklusive betændelse i mavens slimhinde og tyktarmen, som kan give feber
- smerter og sår i munden
- reaktioner på indsprøjtningssedet (inklusive rødme, hårdhed, smerte, blå mærker, kløe, prikken og irritation)
- hårtab

- udslæt og hudkløe
- søvnbesvær
- depression
- svaghedsfølelse
- knoglebrud
- ubehag i brystet.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- infektion i nyrerne
- kræft, inklusive hudkræft og godartede svulster eller knuder, inklusive modermærker
- blærer på huden
- alvorlig infektion i kroppen (sepsis), i visse tilfælde inklusive lavt blodtryk (septisk shock)
- psoriasis (også på håndflader og/eller fodsåler og/eller i form af blærer på huden)
- lavt antal blodplader
- kombineret lavt antal blodplader, røde og hvide blodceller
- lidelser i skjoldbruskkirtlen
- øget blodsukker
- øget kolesteroltal
- balanceforstyrrelser
- synsforstyrrelser
- øjenbetændelse (konjunktivitis)
- øjenallergi
- følelse af uregelmæssig hjerterytme
- forsnævring af blodkar i hjertet
- blodpropper
- rødmen
- forstoppelse
- kronisk betændelsestilstand i lungerne
- sure opstød
- galdesten
- leverlidelser
- brystlidelser
- menstruationsforstyrrelser.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 patienter):

- knoglemarv, der ikke kan producere blodceller
- alvorligt nedsat antal hvide blodceller
- infektion i led eller omkringliggende væv
- dårlig vævsheling
- betændelse i blodkarrene i de indre organer
- leukæmi
- melanom (en type hudkræft)
- merkelcellekarcinom (en type hudkræft)
- lichenoid reaktioner (kløende, rødt-lilla hududslæt og/eller trådlignende gråhvide linjer på slimhinderne)
- grov afskalning af huden
- immunsygdomme der kan påvirke lunger, hud og lymfekirtler (viser sig hyppigst som sarkoidose)
- smerte og misfarvning af fingre og tæer
- smagsforstyrrelser
- blærelidelser
- nyresygdom
- betændelse i blodkarrene i huden, hvilket resulterer i udslæt.

Bivirkninger med ikke kendt hyppighed (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data):

- en sjælden type blodkræft som oftest rammer unge mennesker (hepatosplenisk T-celle-lymfom)
- Kaposi sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden
- forværring af en tilstand, der hedder dermatomyositis (viser sig som muskelsvaghed ledsaget af hududslæt).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C). Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Lægemidlet kan også opbevares uden for køleskabet ved temperaturer på op til højst 25 °C i en enkelt periode på op til 15 dage, men den oprindelige udløbsdato, der er trykt på pakningen, må ikke overskrides. Skriv den nye udløbsdato på pakningen med dag/måned/år (højst 15 dage efter lægemidlet er taget ud af køleskabet). Lægemidlet må ikke sættes tilbage på køl igen, hvis det har opnået stuetemperatur. Kasser lægemidlet, hvis det ikke er brugt før den nye udløbsdato eller den udløbsdato, der er trykt på pakningen, alt efter, hvilken dato der kommer først.

Tag ikke lægemidlet, hvis du kan se, at væsken ikke har en klar til lys gullig farve, eller hvis den er grumset eller indeholder fremmede partikler.

Spørg din læge eller apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Gotenfia indeholder:

- Aktivt stof: Golimumab. En 0,5 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 50 mg golimumab. Øvrige indholdsstoffer L-histidin, L-histidinhydrochlorid-monohydrat, trehalose, polysorbat 80 (E 433), vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Gotenfia leveres som injektionsvæske i en fyldt injektionssprøjte til engangsbrug. Gotenfia er tilgængelig i en pakke indeholdende 1 fyldt injektionssprøjte og en multipakning indeholdende 3 fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Injektionsvæsken er klar til let opaliserende, farveløs til lysegul. Anvend ikke Gotenfia, hvis injektionsvæsken er misfarvet, uklar, eller hvis den indeholder fremmede partikler.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Germany

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Tel: +30 2106664667

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

España

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

Polska

STADA Pharm Sp. z o o.
Tel: +48 227377920

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

Hrvatska

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

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 52617777

Slovenija

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

Ísland

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret måned ÅÅÅÅ.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

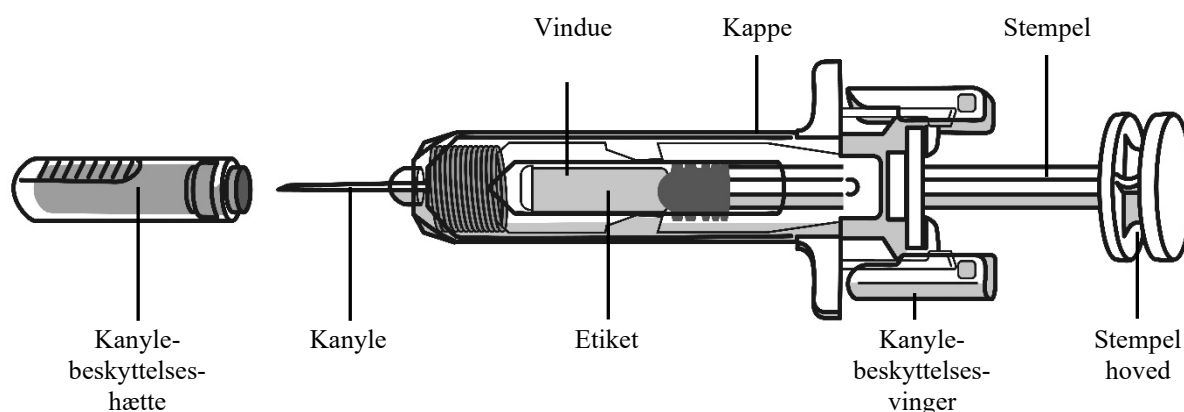
BRUGSVEJLEDNING

Hvis du ønsker selv at indsprøjte Gotenfia, skal du først oplæres af sundhedsfagligt personale i, hvordan du forbereder og giver dig selv indsprøjtningen. Kontakt din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet for at aftale en træningskonsultation, hvis du ikke er blevet oplært.

I denne brugsvejledning:

1. Forberedelse til anvendelse af den fyldte injektionssprøjte
2. Valg og forberedelse af indsprøjtningsssted
3. Indsprøjtning af lægemidlet
4. Efter indsprøjtningen

Diagrammet nedenfor (se figur 1) viser, hvordan den fyldte injektionssprøjte ser ud.



Figur 1

1. Forberedelse til anvendelse af den fyldte injektionssprøjte

Hold den fyldte injektionssprøjte ved hoveddelen af den fyldte injektionssprøjte

- Hold ikke ved stempelhovedet, stempelstangen, kanylebeskyttelsesafskærmningen eller kanylebeskyttelseshætten.
- Træk på intet tidspunkt tilbage i stemplet.
- Ryst på intet tidspunkt den fyldte injektionssprøjte.
- Fjern ikke kanylebeskyttelseshætten fra den fyldte injektionssprøjte, før det er beskrevet i vejledningen.

Tjek antallet af fyldte injektionssprøjter

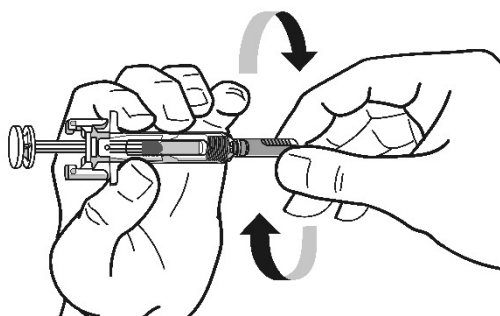
Tjek de fyldte injektionssprøjter for at sikre, at

- antallet af fyldte injektionssprøjter og styrke er korrekt
 - Hvis din dosis er 100 mg, vil du få en 100 mg fyldt injektionssprøjte.
 - Hvis din dosis er 200 mg, vil du få to 100 mg fyldte injektionssprøjter, og du skal give dig selv to indsprøjtninger. Vælg to forskellige steder til disse indsprøjtninger (fx den ene indsprøjtning i højre lår og den anden indsprøjtning i venstre lår), og giv indsprøjtningerne lige efter hinanden.

Tjek udløbsdato (se figur 2)

- Tjek udløbsdatoen, der er trykt eller skrevet på pakningen.
- Tjek udløbsdatoen (indikeret som "EXP") på etiketten ved at se igennem vinduet på kappen.
- Hvis du ikke kan se udløbsdatoen gennem vinduet, kan du holde og dreje på kappen for at få udløbsdatoen til at være i vinduet.

Anvend ikke den fyldte injektionssprøjte, hvis udløbsdatoen er passeret. Den trykte udløbsdato er den sidste dag i den nævnte måned. Kontakt din læge eller apotekspersonalet.



Figur 2

Vent 30 minutter, så den fyldte injektionssprøjte opnår stuetemperatur

- Læg den fyldte injektionssprøjte ved stuetemperatur udenfor æsken i 30 minutter, utilgængeligt for børn, for at sikre en ordentlig indsprøjtning.

Varm ikke den fyldte injektionssprøjte på andre måder (fx må den ikke varmes i en mikrobølgeovn eller i varmt vand).

Fjern ikke kanylebeskyttelseshætten, mens den får lov til at nå stuetemperatur.

Klargøring af resten af udstyret

Mens du venter kan du klargøre resten af udstyret, som inkluderer en alkoholserviet, en vatrondel eller gaze og en kanylebeholder.

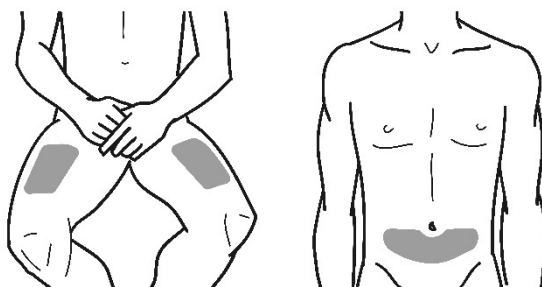
Tjek væsken i den fyldte injektionssprøjte

- Hold på kappen af den fyldte injektionssprøjte med kanylebeskyttelseshætten vendt nedad.
- Se igennem vinduet for at sikre, at væsken i den fyldte injektionssprøjte er klar til let opaliserende og farveløs til lysegul.
- Hvis du ikke kan se væsken gennem vinduet, så hold den fyldte injektionssprøjte på kappen og drej, til væsken kan ses i vinduet (se figur 2).

Brug ikke den fyldte injektionssprøjte, hvis injektionsvæsken har den forkerte farve, er uklar eller indeholder større partikler. Tal med din læge eller apotekspersonalet, hvis dette er tilfældet.

2. Valg og forberedelse af indsprøjtningsssted (se figur 3)

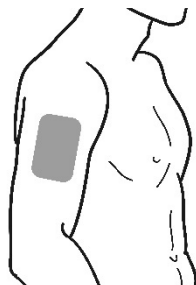
- Du kan som regel indsprøjte lægemidlet på oversiden af lårene.
- Du kan også anvende maven (abdomen) under navlen, undtagen i området ca. 5 cm lige under navlen.
- Du må ikke indsprøjte i områder, hvor huden er øm, rød, skællet, hård, eller hvor der er blå mærker, ar eller strækmærker.
- Hvis det er nødvendigt med flere indsprøjtninger til en enkelt lægemiddelindgivelse, skal indsprøjtningerne gives forskellige steder på kroppen.



Figur 3

Valg af indsprøjtningssted for hjælpere/plejere (se figur 4)

- Hvis plejepersonale giver dig indsprøjtningen, kan det ydre område af overarmen også anvendes.
- Alle de nævnte områder kan anvendes uanset din kropstype eller størrelse.



Figur 4

Forberedelse af indsprøjtningssted

- Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
- Tør indsprøjtningssstedet med en alkoholserviet.
- Lad huden tørre inden indsprøjtningen. Lad være med at vifte eller blæse på det rene område. Rør ikke dette område igen før indsprøjtningen gives.

3. Indsprøjtning af lægemidlet

Kanylebeskyttelseshætten må ikke fjernes, før du er klar til at indsprøjte lægemidlet. Lægemidlet skal indsprøjtes indenfor 5 minutter efter at hætten er fjernet.

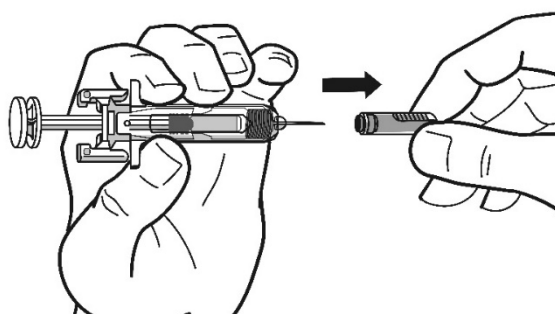
Rør ikke ved stemplet, når du fjerner kanylebeskyttelseshætten.

Fjern hætten (figur 5)

- Hold på kappen af den fyldte injektionssprøjte med den ene hånd, når du er klar til at indsprøjte.
- Hiv kanylebeskyttelseshætten lige af og smid den ud efter indsprøjtningen. Rør ikke ved stemplet, mens du gør det.
- Der kan være en luftboble i den fyldte injektionssprøjte eller en dråbe væske for enden af kanylen. Dette er normalt og ikke nødvendigt at fjerne.
- Indsprøjt straks dosen, efter du har fjernet kanylebeskyttelseshætten.

Rør ikke ved kanylen og lad den ikke røre andre overflader.

Anvend ikke den fyldte injektionssprøjte, hvis du har tabt den uden kanylebeskyttelseshætten på. Kontakt din læge eller apotekspersonalet, hvis dette sker.



Figur 5

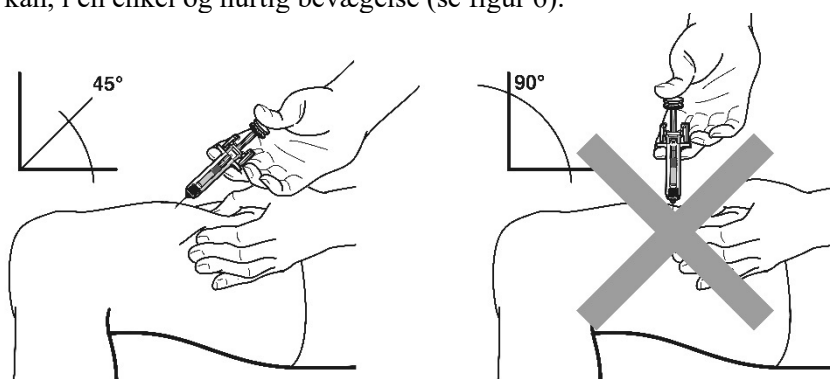
Placering af den fyldte injektionssprøjte til indsprøjtning

- Hold på kappen af den fyldte injektionssprøjte med den ene hånd mellem den midterste finger og pegefingern og placer tommelfingeren oven på stemplet. Brug den anden hånd til blidt at knibe fast i det område af huden, som du tidligere har rensset. Hold fast.

Træk på intet tidspunkt tilbage i stemplet.

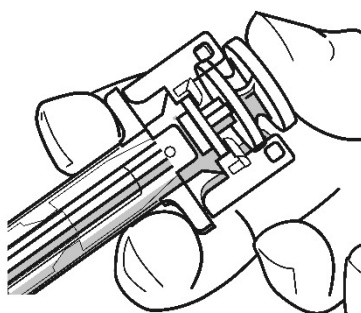
Indsprøjt lægemidlet

- Placer kanylen i en vinkel på ca. 45° i forhold til den klemte hud. Stik kanylen gennem huden så langt den kan, i en enkel og hurtig bevægelse (se figur 6).



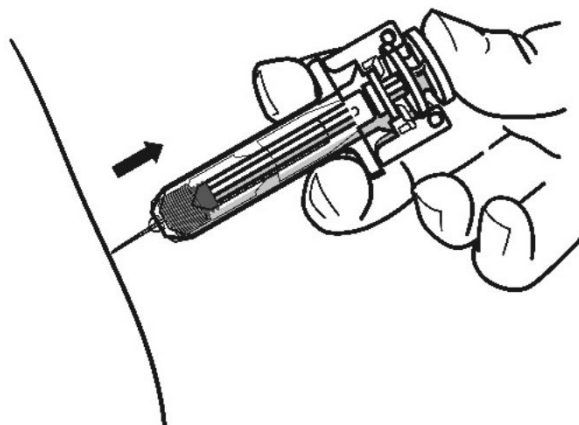
Figur 6

- Indsprøjt al lægemidlet ved at trykke på stemplet, indtil stempelhovedet er fuldstændig nede mellem kanylebeskyttelsesafskærmningen (se figur 7).



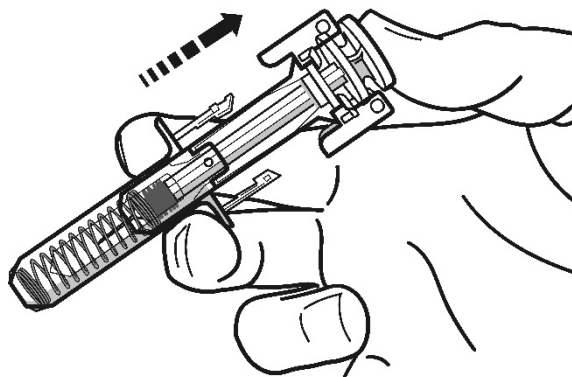
Figur 7

- Når stemplet er presset så langt ned som muligt, så fortsæt med at holde tryk på stemplet, tag kanylen ud og giv slip på huden (se figur 8).



Figur 8

- Fjern langsomt din tommelfinger fra stemplet, for at den tomme sprøjte kan få lov til at bevæge sig op, indtil hele kanylen er dækket af kappen, som vist på figur 9:



Figur 9

4. Efter indsprøjtningen

Anvend en vatrondel eller gaze

- Der kan være en smule blod eller væske ved indsprøjtningsstedet. Dette er normalt.
 - Du kan presse en vatrondel eller gaze på indsprøjtningsstedet i 10 sekunder.
 - Hvis det er nødvendigt, kan du dække indsprøjtningsstedet med et lille stykke plaster.
- Gnid ikke på huden.

Kasser injektionssprøjten (se figur 10)

- Læg straks injektionssprøjten i en kanylebeholder. Sørg for at bortskaffe beholderen som instrueret af din læge eller sygeplejerske.

Prøv ikke at genbruge kanylen.

Genbrug aldrig injektionssprøjten af hensyn til din egen sikkerhed og helbred samt af hensyn til andres menneskers sikkerhed.

Tal med din læge eller apotekspersonalet, hvis du føler eller er usikker på, om der er noget, der er gået galt med indsprøjtningen.



Figur 10