

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gotenfia 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 0,5-ml-Fertigspritze enthält 50 mg Golimumab*.

* Humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus einer Ovarialzelllinie des Chinesischen Hamsters (CHO) gewonnen wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml enthält 0,2 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze (Injektion)

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis (RA)

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

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

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

Juvenile idiopathische Arthritis

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)

Gotenfia ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kindern ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorhergehende Therapie mit MTX unzureichend angesprochen haben.

Psoriasis-Arthritis (PsA)

Gotenfia ist zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist. Golimumab verringert nachweislich die Progressionsrate der peripheren Gelenkschäden,

bestimmt anhand von Röntgenaufnahmen bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung (siehe Abschnitt 5.1), und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Axiale Spondyloarthritis

Ankylosierende Spondylitis (AS)

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

Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA)

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

Colitis ulcerosa (CU)

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist von qualifizierten Ärzten, die in der Diagnose und der Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis, der Psoriasis-Arthritis, der ankylosierenden Spondylitis, der nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis bzw. der Colitis ulcerosa erfahren sind, einzuleiten und zu überwachen. Patienten, die Gotenfia erhalten, muss die Patientenkarte ausgehändigt werden.

Dosierung

Rheumatoide Arthritis

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

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

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

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

Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg

Für alle oben genannten Indikationen ist bei Patienten mit RA, PsA, AS oder nr-axSpA und einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, eine Erhöhung der Dosis von Golimumab auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen, wobei das erhöhte Risiko für das Auftreten bestimmter schwerwiegender Nebenwirkungen unter der 100-mg-Dosis im Vergleich zur 50-mg-Dosis zu berücksichtigen ist (siehe Abschnitt 4.8). Die Fortführung der Behandlung ist bei Patienten, bei denen nach der Anwendung von 3 bis 4 zusätzlichen 100-mg-Dosen kein therapeutischer Nutzen belegt werden kann, zu überdenken.

Colitis ulcerosa

Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 80 kg

Gotenfia wird mit einer initialen Dosis von 200 mg verabreicht, gefolgt von 100 mg nach 2 Wochen. Patienten, die ausreichend angesprochen haben, sollten nach 6 Wochen 50 mg und anschließend eine Erhaltungsdosis von 50 mg alle 4 Wochen erhalten. Patienten, die unzureichend angesprochen haben,

können von einer Fortsetzung der Behandlung mit 100 mg nach 6 Wochen und einer anschließenden Erhaltungsdosis von 100 mg alle 4 Wochen profitieren (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit einem Körpergewicht von 80 kg oder mehr
Gotenfia wird mit einer initialen Dosis von 200 mg verabreicht, gefolgt von 100 mg nach 2 Wochen und einer anschließenden Erhaltungsdosis von 100 mg alle 4 Wochen (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

Ausgelassene Dosis

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

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung bei älteren Menschen ist nicht erforderlich.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Bei diesen Patientengruppen wurde Golimumab nicht untersucht. Es können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Golimumab sind bei Patienten unter 18 Jahren für andere Indikationen als pJIA nicht erwiesen.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Gotenfia 50 mg wird bei Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg einmal im Monat, und zwar jeweils am selben Tag des Monats, verabreicht.

Es gibt keine Darreichungsform von Gotenfia, die eine Dosis von 45 mg/0,45 ml für die Verabreichung an Kinder mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis mit einem Körpergewicht unter 40 kg ermöglicht. Daher ist es nicht möglich, Gotenfia an Patienten zu verabreichen, die eine Dosis von 45 mg/0,45 ml benötigen. Wenn eine Dosis von 45 mg/0,45 ml erforderlich ist, sollte stattdessen ein anderes Arzneimittel mit Golimumab verwendet werden.

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

Art der Anwendung

Gotenfia ist zur subkutanen Anwendung bestimmt. Nach einer ordnungsgemäßen Schulung in subkutaner Injektionstechnik können die Patienten die Injektion selbst durchführen, wenn der Arzt

dies für angemessen erachtet; mit ärztlicher Verlaufskontrolle, falls erforderlich. Die Patienten sind anzuweisen, die gesamte Dosis von Gotenfia gemäß der in der Packungsbeilage enthaltenen ausführlichen Anleitung zur Anwendung zu injizieren. Falls mehrere Injektionen erforderlich sind, sollten die Injektionen an verschiedenen Körperstellen vorgenommen werden.

Hinweise zur Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

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

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

Patienten, die TNF-Blocker anwenden, sind anfälliger für schwerwiegende Infektionen. Unter der Behandlung mit Golimumab wurden bakterielle Infektionen (einschließlich Sepsis und Pneumonie), mykobakterielle Infektionen (einschließlich TB), systemische Mykosen und opportunistische Infektionen, darunter auch Infektionen mit letalem Verlauf, beschrieben. In einigen Fällen traten diese schwerwiegenden Infektionen bei Patienten unter einer begleitenden immunsuppressiven Therapie auf, die zusätzlich zur Grunderkrankung das Auftreten von Infektionen begünstigen kann. Patienten, bei denen während einer Behandlung mit Golimumab eine neue Infektion auftritt, sind engmaschig zu überwachen und einer vollständigen diagnostischen Evaluierung zu unterziehen. Bei Auftreten einer neuen schwerwiegenden Infektion oder einer Sepsis ist die Anwendung von Golimumab zu unterbrechen und eine geeignete antimikrobielle oder antimykotische Therapie einzuleiten, bis die Infektion unter Kontrolle ist.

Bei Patienten, die in Gebieten gewohnt haben oder in Gebiete gereist sind, in denen systemische Mykosen, wie z. B. Histoplasmosis, Kokzidioidomykose oder Blastomykose, endemisch vorkommen, ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Behandlung mit Golimumab vor deren Einleitung sorgfältig abzuwägen. Bei entsprechend gefährdeten Patienten, die mit Golimumab behandelt werden, sollte bei Auftreten einer schwerwiegenden systemischen Erkrankung das Vorliegen einer invasiven Pilzinfektion in Betracht gezogen werden. Diagnose und Anwendung einer empirischen antimykotischen Therapie sollten bei diesen Patienten nach Möglichkeit in Abstimmung mit einem Arzt erfolgen, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit invasiven Pilzinfektionen hat.

Tuberkulose

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

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

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

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

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

Bei Patienten, die mehrere bzw. signifikante Risikofaktoren für eine Tuberkulose aufweisen und negativ auf eine latente Tuberkulose getestet wurden, ist vor Beginn der Behandlung mit Golimumab eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Erwägung zu ziehen. Bei Patienten mit einer latenten oder aktiven Tuberkulose in der Vorgeschichte, für die eine angemessene Therapie nicht bestätigt werden kann, ist ebenfalls vor der Behandlung mit Golimumab eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Erwägung zu ziehen.

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

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

Reaktivierung einer Hepatitis-B-Virus-Infektion

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

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

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

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Die mögliche Bedeutung einer Therapie mit TNF-Blockern bei der Entwicklung maligner Erkrankungen ist nicht bekannt. Basierend auf dem derzeitigen Erkenntnisstand kann ein potenzielles Risiko für die Entwicklung von Lymphomen, Leukämie oder sonstigen Malignomen bei Patienten, die mit einem TNF-Blocker behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit malignen Erkrankungen in der Anamnese sowie bei Patienten, bei denen eine maligne Erkrankung auftritt und die weiterbehandelt werden sollen, ist bei der Erwägung der Anwendung von TNF-Blockern Vorsicht geboten.

Maligne Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

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

Lymphom und Leukämie

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

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

Andere maligne Erkrankungen außer Lymphomen

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

Kolondysplasie/-karzinom

Es ist nicht bekannt, ob eine Behandlung mit Golimumab das Risiko für die Entwicklung einer Dysplasie oder eines Kolonkarzinoms beeinflusst. Alle Patienten mit Colitis ulcerosa, die ein erhöhtes Risiko für eine Dysplasie oder ein Kolonkarzinom haben (z. B. Patienten mit seit langer Zeit bestehender Colitis ulcerosa oder primär sklerosierender Cholangitis) oder die in der Vorgeschichte

eine Dysplasie oder ein Kolonkarzinom aufweisen, sollten vor der Therapie und während des Krankheitsverlaufs in regelmäßigen Intervallen auf Dysplasien untersucht werden. Diese Untersuchung sollte eine Koloskopie und Biopsien gemäß lokalen Empfehlungen einschließen. Bei Patienten mit neu diagnostizierter Dysplasie, die mit Golimumab behandelt werden, müssen Risiko und Nutzen für den einzelnen Patienten sorgfältig überprüft und ein Therapieabbruch in Erwägung gezogen werden.

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

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

Hautkrebs

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

Dekompensierte Herzinsuffizienz

Fälle von exazerbierender und neu auftretender dekompensierter Herzinsuffizienz sind unter der Anwendung von TNF-Blockern, einschließlich Golimumab, beschrieben worden, in einigen Fällen mit letalem Verlauf. In einer klinischen Studie zu einem anderen TNF-Blocker wurden Exazerbationen der dekompensierten Herzinsuffizienz und eine erhöhte Letalität infolge einer dekompensierten Herzinsuffizienz beschrieben. Bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz wurde Golimumab nicht untersucht. Bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I/II) ist Golimumab mit Vorsicht anzuwenden. Die Patienten sind engmaschig zu überwachen. Bei Patienten, die neue Symptome einer Herzinsuffizienz entwickeln oder deren Symptome sich verschlechtern, muss Golimumab abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Neurologische Ereignisse

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

Chirurgischer Eingriff

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

Immunsuppression

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

Autoimmunprozesse

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

Hämatologische Reaktionen

Es wurden Fälle von Panzytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose, aplastischer Anämie und Thrombozytopenie bei Patienten unter Behandlung mit TNF-Blockern, einschließlich Golimumab, berichtet. Allen Patienten muss geraten werden, sich sofort in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf Blutkrankheiten (z. B. anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe) hindeuten. Ein Abbruch der Therapie mit Golimumab sollte bei Patienten mit bestätigten erheblichen hämatologischen Auffälligkeiten erfolgen.

Gleichzeitige Gabe von TNF-Antagonisten und Anakinra

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

Gleichzeitige Gabe von TNF-Antagonisten und Abatacept

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

Gleichzeitige Anwendung mit anderen biologischen Arzneimitteln

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

Wechsel zwischen biologischen DMARDs

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

Impfungen/Infektiöse therapeutische Agenzien

Patienten, die mit Golimumab behandelt werden, dürfen gleichzeitig Impfungen erhalten. Ausgenommen sind Lebendimpfstoffe (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6). Es liegen begrenzte Daten zum Ansprechen auf Impfungen mit Lebendimpfstoffen oder zur Sekundärübertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe bei unter Anti-TNF-Behandlung stehenden Patienten vor. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen könnte zu klinischen Infektionen, einschließlich disseminierten Infektionen, führen.

Andere Anwendungen von infektiösen therapeutischen Agenzien wie attenuierten (abgeschwächten) Bakterien (z. B. Blaseninstillation mit BCG zur Krebsbehandlung) könnten zu klinischen Infektionen,

einschließlich disseminierten Infektionen, führen. Es wird empfohlen, infektiöse therapeutische Agenzien nicht gleichzeitig mit Golimumab zu verabreichen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Latexempfindlichkeit

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen (≥ 65 Jahre)

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

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Impfungen

Es wird empfohlen, bei Kindern und Jugendlichen, vor Therapiebeginn mit Golimumab, nach Möglichkeit alle Impfungen gemäß den aktuellen Impfeempfehlungen aufzufrischen bzw. durchzuführen (siehe *Impfungen/Infektiöse therapeutische Agenzien* weiter oben).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 0,1 mg Polysorbat 80 pro Fertigspritze, entsprechend 0,2 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Mögliche Anwendungsfehler

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Gleichzeitige Gabe mit anderen biologischen Arzneimitteln

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

Lebendimpfstoffe/Infektiöse therapeutische Agenzien

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

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

Methotrexat

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

Es gibt eine moderate Anzahl (etwa 400) prospektiv erfasster, Golimumab-exponierter Schwangerschaften, die mit einer Lebendgeburt mit bekanntem Ausgang endeten, einschließlich 220 Schwangerschaften, die im ersten Trimester exponiert waren. In einer populationsbasierten Studie in Nordeuropa, die 131 Schwangerschaften (und 134 Säuglinge) umfasste, traten 6/134 (4,5 %) Ereignisse schwerwiegender kongenitaler Anomalien nach Exposition *in utero* gegenüber Golimumab auf, verglichen mit 599/10.823 (5,5 %) Ereignissen unter nicht-biologischer systemischer Therapie, gegenüber 4,6 % in der Gesamtbevölkerung der Studie. Die Confounder-bereinigten Odds Ratios betrugen OR 0,79 (95 %-KI: 0,35-1,81) für den Vergleich von Golimumab zur nicht-biologischen systemischen Therapie bzw. OR 0,95 (95 %-KI: 0,42-2,16) für den Vergleich von Golimumab mit der Gesamtbevölkerung.

Aufgrund der TNF-Hemmung könnte durch die Anwendung von Golimumab während der Schwangerschaft die normale Immunantwort des Neugeborenen beeinflusst werden. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, die Geburt oder die postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Die verfügbare klinische Erfahrung ist begrenzt. Golimumab sollte in der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Golimumab ist plazentagängig. Nach der Behandlung mit einem TNF-blockierenden monoklonalen Antikörper während der Schwangerschaft wurde der Antikörper noch bis zu 6 Monate im Serum der Säuglinge nachgewiesen, die von den behandelten Frauen geboren wurden. Somit könnten diese Säuglinge ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Eine Verabreichung von Lebendimpfstoffen an Säuglinge, die *in utero* Golimumab ausgesetzt waren, ist für 6 Monate nach der letzten während der Schwangerschaft erfolgten Golimumab-Injektion nicht zu empfehlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Golimumab in die Muttermilch übergeht oder nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird. Es wurde gezeigt, dass Golimumab bei Affen in die Muttermilch übergeht, und da Humanimmunglobuline in die Muttermilch ausgeschieden werden, dürfen Frauen während und mindestens 6 Monate nach der Behandlung mit Golimumab nicht stillen.

Fertilität

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

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

Golimumab hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Verabreichung von Gotenfia kann jedoch Schwindelgefühl auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Übersicht über die Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien und im Rahmen der weltweiten Anwendung von Golimumab nach der Marktzulassung beobachteten NW sind in Tabelle 1 aufgelistet. Innerhalb der genannten Systemorganklassen sind die NW nach der Häufigkeit gemäß folgender Festlegung aufgeführt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); Sehr selten ($< 1/10\,000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1
Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig:	Infektion der oberen Atemwege (Nasopharyngitis, Pharyngitis, Laryngitis und Rhinitis).
	Häufig:	Bakterielle Infektionen (z. B. Entzündung des Unterhautgewebes), Infektion der unteren Atemwege (z. B. Pneumonie), virale Infektionen (z. B. Grippe und Herpes), Bronchitis, Sinusitis, oberflächliche Pilzinfektionen, Abszess.
	Gelegentlich:	Sepsis einschließlich septischer Schock, Pyelonephritis.
	Selten:	Tuberkulose, opportunistische Infektionen (z. B. invasive Pilzinfektionen [Histoplasmose, Kokzidioidomykose, Pneumozystose], bakterielle, atypische mykobakterielle Infektion und Protozoeninfektion), Hepatitis-B-Reaktivierung, bakterielle Arthritis, infektiöse Bursitis.
Gutartige, bösartige und nicht	Gelegentlich:	Neubildungen (z. B. Hautkrebs, Plattenepithelkarzinom und melanozytisches Muttermal).

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Selten:	Lymphom, Leukämie, Melanom, Merkelzell-Karzinom.
	Nicht bekannt:	Hepatosplenaes T-Zell-Lymphom*, Kaposi-Sarkom.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig:	Leukopenie (einschließlich Neutropenie), Anämie.
	Gelegentlich:	Thrombozytopenie, Panzytopenie.
	Selten:	Aplastische Anämie, Agranulozytose.
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig:	Allergische Reaktionen (Bronchospasmus, Überempfindlichkeit, Urtikaria), Auto-Antikörper-Positiv.
	Selten:	Schwerwiegende systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktische Reaktion), Vaskulitis (systemisch), Sarkoidose.
Endokrine Erkrankungen	Gelegentlich:	Schilddrüsenerkrankungen (z. B. Hypothyreose, Hyperthyreose und Kropf).
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich:	Blutglukose erhöht, Lipide erhöht.
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig:	Depression, Schlaflosigkeit.
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig:	Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien.
	Gelegentlich:	Gleichgewichtsstörung.
	Selten:	Demyelinisierende Erkrankungen (zentral und peripher), Geschmacksstörung.
Augenerkrankungen	Gelegentlich:	Sehstörungen (z. B. verzerrtes Sehen und verminderte Sehschärfe), Konjunktivitis, allergische Reaktion am Auge (z. B. Juckreiz und Reizung).
Herzerkrankungen	Gelegentlich:	Arrhythmie, ischaemische Koronararterienerkrankungen.
	Selten:	Dekompensierte Herzinsuffizienz (Neuaufreten oder Verschlechterung).
Gefäßerkrankungen	Häufig:	Hypertonie.
	Gelegentlich:	Thrombose (z. B. tiefe Venen- und arterielle Thrombose), Erröten.
	Selten:	Raynaud-Syndrom.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig:	Asthma und damit verbundene Symptome (z. B. Giemen und bronchiale Hyperaktivität).
	Gelegentlich:	Interstitielle Lungenerkrankung.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig:	Dyspepsie, gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Übelkeit, entzündliche Magen- und Darmerkrankungen (z. B. Gastritis und Kolitis), Stomatitis.

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
	Gelegentlich:	Obstipation, gastroösophageale Refluxerkrankung.
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig:	Erhöhte Alanin-Aminotransferase(ALT/GPT)-Werte, erhöhte Aspartat-Aminotransferase(AST/GOT)-Werte.
	Gelegentlich:	Cholelithiasis, Lebererkrankungen.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig:	Juckreiz, Hautausschlag, Alopezie, Dermatitis.
	Gelegentlich:	Bullöse Hautreaktionen, Psoriasis (Neuaufreten oder Verschlechterung einer bereits bestehenden Psoriasis, palmar/plantar und pustulöse Form), Urtikaria.
	Selten:	Lichenoide Reaktionen, Hautablösung, Vaskulitis (kutan).
	Nicht bekannt:	Verschlechterung von Symptomen der Dermatomyositis.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Selten:	Lupus-ähnliches Syndrom.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten:	Harnblasenerkrankungen, Nierenerkrankungen.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich:	Brusterkrankungen, Menstruationsstörungen.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig:	Fieber, Asthenie, Reaktion an der Injektionsstelle (z. B. Erythem, Urtikaria, Induration, Schmerz, Bluterguss, Juckreiz, Reizung und Parästhesie), Beschwerden im Brustbereich.
	Selten:	Verzögerte Wundheilung.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig:	Knochenbrüche.

* Beobachtet bei anderen TNF-Blockern.

Im folgenden Abschnitt wird die mediane Nachbeobachtungsdauer (ca. 4 Jahre) im Allgemeinen für alle Anwendungen von Golimumab dargestellt. Sofern die Anwendung von Golimumab dosisabhängig beschrieben wird, variiert die mediane Nachbeobachtungsdauer (ca. 2 Jahre für die 50-mg-Dosierung, ca. 3 Jahre für die 100-mg-Dosierung.), da die Patienten zwischen den Dosen wechseln konnten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

Die am häufigsten beschriebene Nebenwirkung im kontrollierten Abschnitt der Pivotalstudien war eine Infektion der oberen Atemwege. Diese trat bei 12,6 % der mit Golimumab behandelten Patienten auf (Inzidenz pro 100 Patientenjahre: 60,8; 95 %-KI: 55,0-67,1) im Vergleich zu 11,0 % der Patienten

in den Kontrollgruppen (Inzidenz pro 100 Patientenjahre: 54,5; 95 %-KI: 46,1-64,0). In den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Studien mit einer medianen Nachbeobachtung von ca. 4 Jahren betrug die Inzidenz an Infektionen der oberen Atemwege pro 100 Patientenjahre bei den mit Golimumab behandelten Patienten 34,9 Ereignisse; 95 %-KI: 33,8-36,0.

Im kontrollierten Abschnitt der Pivotalstudien wurden bei 23,0 % der mit Golimumab behandelten Patienten (Inzidenz pro 100 Patientenjahre: 132,0; 95 %-KI: 123,3-141,1) im Vergleich zu 20,2 % der Patienten in den Kontrollgruppen (Inzidenz pro 100 Patientenjahre: 122,3; 95 %-KI: 109,5-136,2) Infektionen beobachtet. In den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Studien mit einer medianen Nachbeobachtung von ca. 4 Jahren betrug die Inzidenz an Infektionen pro 100 Patientenjahre bei den mit Golimumab behandelten Patienten 81,1 Ereignisse; 95 %-KI: 79,5-82,8.

Im kontrollierten Abschnitt der Studien zur RA, PsA, AS und nr-axSpA wurden bei 1,2 % der mit Golimumab behandelten Patienten und bei 1,2 % der Patienten in den Kontrollgruppen schwerwiegende Infektionen beobachtet. Die Inzidenz an schwerwiegenden Infektionen pro 100 Patientenbeobachtungsjahre betrug in den kontrollierten Abschnitten der Studien zu RA, PsA, AS und nr-axSpA 7,3; 95 %-KI: 4,6-11,1 bei der Behandlungsgruppe unter Golimumab 100 mg, 2,9; 95 %-KI: 1,2-6,0 bei der Behandlungsgruppe unter Golimumab 50 mg und 3,6; 95 %-KI: 1,5-7,0 bei der Placebogruppe. Im kontrollierten Abschnitt der Studien zur Induktionsbehandlung bei CU mit Golimumab wurden bei 0,8 % der mit Golimumab behandelten Patienten im Vergleich zu 1,5 % der Patienten in den Kontrollgruppen schwerwiegende Infektionen beobachtet. Zu den unter Golimumab beobachteten schwerwiegenden Infektionen zählten: Tuberkulose, bakterielle Infektionen einschließlich Sepsis und Pneumonie, invasive Pilzinfektionen und andere opportunistische Infektionen. Einige dieser Infektionen verliefen tödlich. In den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien mit einer medianen Nachbeobachtung von bis zu 3 Jahren wurde bei Patienten, die Golimumab 100 mg erhielten, eine höhere Inzidenz an schwerwiegenden Infektionen, einschließlich opportunistischen Infektionen und TB, beschrieben als bei Patienten, die Golimumab 50 mg erhielten. Die Inzidenz aller schwerwiegenden Infektionen pro 100 Patientenjahre betrug 4,1; 95 %-KI: 3,6-4,5 bei den Patienten, die Golimumab 100 mg erhielten, und 2,5; 95 %-KI: 2,0-3,1 bei den Patienten, die Golimumab 50 mg erhielten.

Maligne Erkrankungen

Lymphom

In den Pivotalstudien war die Inzidenz an Lymphomen bei den mit Golimumab behandelten Patienten höher als in der Allgemeinbevölkerung erwartet. In den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten dieser Studien mit einer medianen Nachbeobachtung von bis zu 3 Jahren wurde bei Patienten, die Golimumab 100 mg erhielten, eine höhere Lymphom-Inzidenz beschrieben als bei Patienten, die Golimumab 50 mg erhielten. Lymphome wurden bei 11 Patienten (1 in den Behandlungsgruppen mit Golimumab 50 mg und 10 in den Behandlungsgruppen mit Golimumab 100 mg) diagnostiziert. Die Inzidenz (95 %-KI) pro 100 Patientenbeobachtungsjahre betrug für Golimumab 50 mg 0,03 (0,00–0,15), für Golimumab 100 mg 0,13 (0,06–0,24) Ereignisse und für Placebo 0,00 (0,00–0,57). Der Großteil der Lymphome trat in der Studie GO-AFTER auf, für die Patienten mit vorheriger Exposition zu TNF-Blockern, mit längerer Dauer der Erkrankung und mit stärker therapierefraktärer Erkrankung rekrutiert wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere maligne Erkrankungen außer Lymphomen

In den kontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien sowie bis zum Ablauf einer ca. 4-jährigen Beobachtung entsprach die Inzidenz an anderen malignen Erkrankungen als Lymphomen (mit Ausnahme der Inzidenz an nicht melanomatösem Hautkrebs) unter Golimumab der Inzidenz in den Kontrollgruppen. Bis zum Ablauf einer ca. 4-jährigen Nachbeobachtung war die Inzidenz an anderen malignen Erkrankungen als Lymphomen (mit Ausnahme der Inzidenz an nicht melanomatösem Hautkrebs) vergleichbar mit derjenigen der Gesamtbevölkerung.

Bei 5 mit Placebo, 10 mit Golimumab 50 mg und 31 mit Golimumab 100 mg behandelten Patienten wurde in den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien mit einer medianen Nachbeobachtung von bis zu 3 Jahren ein nicht melanomatöser Hautkrebs diagnostiziert. Die Inzidenz

(95 %-KI) pro 100 Patientenbeobachtungsjahre betrug für Golimumab (kombiniert) 0,36 (0,26-0,49) und für Placebo 0,87 (0,28-2,04).

Maligne Erkrankungen, bei denen es sich nicht um ein Melanom, einen nicht melanomatösen Hautkrebs oder ein Lymphom handelte, wurden in den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien mit einer medianen Nachbeobachtung von bis zu 3 Jahren bei 5 mit Placebo, 21 mit Golimumab 50 mg und 34 mit Golimumab 100 mg behandelten Patienten diagnostiziert. Die Inzidenz (95 %-KI) pro 100 Patientenbeobachtungsjahre betrug für Golimumab (kombiniert) 0,48 (0,36-0,62) und für Placebo 0,87 (0,28-2,04) (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien zur Anwendung bei Asthma bronchiale beschriebene Fälle

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

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

Neurologische Ereignisse

In den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von bis zu 3 Jahren wurde eine höhere Inzidenz an Demyelinisierung bei Patienten beobachtet, die 100 mg Golimumab erhielten, als bei Patienten, die 50 mg Golimumab erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Erhöhte Leberwerte

Im kontrollierten Abschnitt der Pivotalstudien zur RA und PsA kam es bei einem ähnlichen Anteil der Patienten in der Golimumab- wie in der Kontrollgruppe (22,1 bis 27,4 % der Patienten) zu einem leichten Anstieg der ALT (> 1 x und < 3 x obere Normgrenze [ONG]); in den Studien zur AS und nr-axSpA war der Anteil der Patienten, bei denen ein leichter Anstieg der ALT auftrat, bei den mit Golimumab behandelten Patienten (26,9 %) höher als bei den Patienten in den Kontrollgruppen (10,6 %). In den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien zur RA bzw. PsA mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von ca. 5 Jahren war die Inzidenz an leichten ALT-Erhöhungen bei den mit Golimumab behandelten Patienten ähnlich wie bei den Patienten in den Kontrollgruppen. Im kontrollierten Abschnitt der Pivotalstudien zur Induktionsbehandlung bei CU mit Golimumab kam es bei einem vergleichbaren Anteil der Patienten in der Golimumab- wie in der Kontrollgruppe (8,0 % bzw. 6,9 %) zu einem leichten Anstieg der ALT (> 1 x und < 3 x ONG). In den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien zur CU mit einer medianen Nachbeobachtung von ca. 2 Jahren betrug der Anteil der Patienten mit leichten ALT-Erhöhungen 24,7 % bei den Patienten, die Golimumab während der Erhaltungsphase der CU-Studie erhielten.

Im kontrollierten Abschnitt der Pivotalstudien zur RA und AS kam es gelegentlich zu einer Erhöhung der ALT auf ≥ 5 x ONG, und zwar bei einem größeren Anteil der mit Golimumab behandelten Patienten (0,4 bis 0,9 %) als der Patienten in den Kontrollgruppen (0,0 %). Eine solche Tendenz wurde in der PsA-Patientengruppe nicht beobachtet. In den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien zur RA, PsA und AS mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 5 Jahren war die Inzidenz an ALT-Erhöhungen ≥ 5 x ONG bei den mit Golimumab behandelten Patienten ähnlich

wie bei den Patienten in den Kontrollgruppen. Im Allgemeinen waren diese Erhöhungen nicht von Symptomen begleitet und die Veränderungen bildeten sich sowohl unter Fortführung der Therapie als auch nach dem Absetzen von Golimumab oder einer Modifikation der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel teilweise oder vollständig zurück. Es wurden keine Fälle in den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der nr-axSpA-Studie (bis zu 1 Jahr) berichtet. In den kontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien zur Induktionsbehandlung bei CU mit Golimumab trat ein Anstieg der ALT $\geq 5 \times$ ONG bei einem ähnlichen Anteil der Patienten unter Golimumab wie bei den mit Placebo behandelten Patienten (0,3 % bzw. 1,0 %) auf. In den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien zur CU mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von ca. 2 Jahren betrug der Anteil der Patienten mit ALT-Erhöhungen $\geq 5 \times$ ONG 0,8 % bei Patienten unter Golimumab während der Erhaltungsphase der CU-Studie.

Im Rahmen der Pivotalstudien zur Anwendung bei RA, PsA, AS und nr-axSpA trat bei einem mit Golimumab behandelten Patienten einer RA-Studie, der eine vorbestehende Leberfunktionsstörung aufwies und als konfundierend eingestufte Arzneimittel erhielt, eine nicht-infektiöse letal verlaufende Hepatitis mit Ikterus auf. Die Funktion von Golimumab als beteiligter oder verschlimmernder Faktor kann nicht ausgeschlossen werden.

Reaktionen an der Injektionsstelle

In den kontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien traten bei 5,4 % der mit Golimumab behandelten Patienten, verglichen mit 2,0 % der Patienten in den Kontrollgruppen, Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Die Anwesenheit von Antikörpern gegen Golimumab kann das Risiko für Reaktionen an der Injektionsstelle erhöhen. Die Reaktionen an der Injektionsstelle waren in den meisten Fällen leicht- bis mäßiggradig ausgeprägt, die häufigste Form war ein Erythem an der Injektionsstelle. Reaktionen an der Injektionsstelle erforderten im Allgemeinen keine Absetzung des Arzneimittels.

In kontrollierten Phase-IIb- und/oder Phase-III-Studien zur Anwendung bei RA, PsA, AS, nr-axSpA, schwerem persistierendem Asthma bronchiale und Phase-II/III-Studien zur CU traten bei den mit Golimumab behandelten Patienten keine anaphylaktischen Reaktionen auf.

Autoimmunantikörper

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

Kinder und Jugendliche

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Die Sicherheit von Golimumab wurde in einer Phase-III-Studie mit 173 Patienten mit pJIA im Alter von 2 bis 17 Jahren untersucht. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug etwa zwei Jahre. In dieser Studie waren Art und Häufigkeit der berichteten unerwünschten Ereignisse allgemein denen ähnlich, die in RA-Studien mit Erwachsenen beobachtet wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Gotenfia ist ein biologisch/biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

Klinische Wirksamkeit

Rheumatoide Arthritis

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

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

In der Studie GO-AFTER wurden 445 Patienten eingeschlossen, die bereits mit einem oder mehreren der TNF-Blocker Adalimumab, Etanercept oder Infliximab vorbehandelt waren. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten Placebo, Golimumab 50 mg oder Golimumab 100 mg. Die Fortsetzung einer begleitenden DMARD-Therapie mit MTX, Sulfasalazin (SSZ) und/oder Hydroxychloroquin

(HCQ) während der Studie war zulässig. Als Gründe für das Absetzen vorangegangener Therapien mit TNF-Blockern wurden genannt: mangelnde Wirksamkeit (58 %), Unverträglichkeit (13 %) und/oder Gründe, die sich nicht auf die Sicherheit oder die Wirksamkeit bezogen (29 %; zumeist finanzielle Gründe).

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

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

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

Symptomatik

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

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

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

Tabelle 2
Wichtigste Ergebnisse zur Wirksamkeit aus den kontrollierten Abschnitten der Studien
GO-FORWARD, GO-AFTER und GO-BEFORE

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

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

* $p \leq 0,001$

n.z.: Nicht zutreffend

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

In den Studien GO-FORWARD und GO-AFTER wurde in Woche 14 und in Woche 24 ein klinisch aussagefähiges und statistisch signifikantes Ansprechen gemäß der *Disease Activity Scale* (DAS)28 zu jedem vorgegebenen Zeitpunkt beobachtet ($p \leq 0,001$). Bei Patienten, die in dem Golimumab Behandlungsregime blieben, in das sie zu Studienbeginn randomisiert wurden, hielt das DAS28-Ansprechen bis Woche 104 an. Bei den Patienten, die in der Studie blieben und mit Golimumab behandelt wurden, war das DAS28-Ansprechen von Woche 104 bis Woche 256 vergleichbar.

In der Studie GO-BEFORE wurde das relevante klinische Ansprechen bestimmt, welches definiert war als die Aufrechterhaltung eines ACR70-Ansprechens über einen zusammenhängenden Zeitraum

von 6 Monaten. In Woche 52 erreichten 15 % der Patienten der Behandlungsgruppe unter Golimumab 50 mg plus MTX ein relevantes klinisches Ansprechen im Vergleich zu 7 % der Patienten der Behandlungsgruppe unter Placebo plus MTX ($p = 0,018$). Von 159 Patienten, die bei der Randomisierung der Behandlung mit Golimumab 50 mg plus MTX zugewiesen worden waren, befanden sich in Woche 104 noch 96 Patienten unter dieser Behandlung. Von diesen Patienten zeigten 85 ein ACR20-, 66 ein ACR50- und 53 ein ACR70-Ansprechen in Woche 104. Bei den Patienten, die in der Studie blieben und Golimumab erhielten, wurden von Woche 104 bis Woche 256 ähnliche ACR 20/50/70-Ansprechraten beobachtet.

Radiologisches Ansprechen

In der Studie GO-BEFORE wurde der Grad der strukturellen Schädigung anhand der Veränderung des vdH-S-Scores gegenüber seinem Ausgangswert bestimmt; beim vdH-S-Score handelt es sich um einen zusammengesetzten Score der strukturellen Schädigung, bei dem das Ausmaß und die Zahl der Gelenkerosionen sowie der Grad der Gelenkspaltverengung an Händen/Handgelenken und Füßen radiologisch bestimmt werden. Die wichtigsten Ergebnisse zur 50-mg-Dosis Golimumab in Woche 52 sind in Tabelle 3 dargestellt.

Die Zahl der Patienten ohne Auftreten neuer Erosionen bzw. mit einer Veränderung des vdH-S-Gesamtscores von ≤ 0 gegenüber dem Ausgangswert war in der Behandlungsgruppe unter Golimumab signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p = 0,003$). Die in Woche 52 beschriebenen radiologischen Befunde wurden bis Woche 104 aufrechterhalten. Bei den Patienten, die in der Studie blieben und mit Golimumab behandelt wurden, waren die radiologischen Befunde von Woche 104 bis Woche 256 vergleichbar.

Tabelle 3
Mittlere radiologische Veränderungen (Standardabweichung) des vdH-S-Gesamtscores in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert im Gesamtkollektiv der Studie GO-BEFORE

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

^a Die Zahl n gibt die Zahl der randomisierten Patienten wieder.

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Körperliche Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die körperliche Funktionsfähigkeit und die Behinderung wurden in den Studien GO-FORWARD und GO-AFTER anhand des Behinderungsindex des HAQ-DI als separater Endpunkt bestimmt. In diesen Studien zeigte sich beim HAQ-DI in Woche 24 unter Golimumab eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert, verglichen mit der Kontrollgruppe. Bei Patienten, die in dem Golimumab Behandlungsregime blieben, in das sie zu Studienbeginn randomisiert wurden, hielt die Verbesserung des HAQ-DI bis Woche 104 an. Bei den Patienten, die in der Studie blieben und Golimumab erhielten, war die Verbesserung des HAQ-DI von Woche 104 bis Woche 256 vergleichbar.

In der Studie GO-FORWARD wurde in Woche 24 bei den mit Golimumab behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität gemäß dem Score für die körperliche Komponente des SF-36 aufgezeigt. Bei Patienten, die in dem Golimumab Behandlungsregime blieben, in das sie zu Studienbeginn randomisiert wurden, hielt die Verbesserung der körperlichen Komponente im SF-36 bis Woche 104 an. Bei den Patienten, die in der Studie blieben und Golimumab erhielten, war die Verbesserung der körperlichen Komponente im SF-36 von Woche 104 bis Woche 256 ähnlich. In den Studien GO-FORWARD und GO-AFTER wurde eine statistisch signifikante Verbesserung beim Parameter Erschöpfung beobachtet. Der Parameter Erschöpfung wurde bestimmt anhand der Fatigue-Skala des Fragebogensystems *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (FACIT-F).

Psoriasis-Arthritis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Golimumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (GO-REVEAL) bei 405 erwachsenen Patienten untersucht, bei denen trotz der Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) oder mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) eine aktive PsA (≥ 3 geschwollene und ≥ 3 druckschmerzhafte Gelenke) vorlag. Bei den Patienten in dieser Studie bestand seit mindestens 6 Monaten eine diagnostizierte PsA, und die Patienten wiesen eine zumindest leichtgradige psoriatische Erkrankung auf. Es wurden Patienten mit allen Subtypen der Psoriasis-Arthritis rekrutiert, einschließlich Patienten mit polyartikulärer Arthritis ohne Rheumaknoten (43 %), Patienten mit asymmetrischer peripherer Arthritis (30 %), Patienten mit Befall der distalen Interphalangealgelenke (DIP) (15 %), Patienten mit Spondylitis und peripherer Arthritis (11 %) sowie Patienten mit Arthritis mutilans (1 %). Eine vorangegangene Therapie mit einem TNF-Blocker war nicht zulässig. Golimumab oder Placebo wurde in Abständen von 4 Wochen subkutan verabreicht. Die Patienten wurden randomisiert der Anwendung von Placebo, Golimumab 50 mg oder Golimumab 100 mg zugewiesen. Patienten, die Placebo erhielten, wurden nach Woche 24 auf Golimumab 50 mg umgestellt. In Woche 52 traten die Patienten in eine offene Langzeiterweiterung ein. Bei ca. 48 % der Patienten wurde die Anwendung von Methotrexat in gleichbleibender Dosierung (≤ 25 mg/Woche) beibehalten. Die ko-primären Endpunkte waren der prozentuale Anteil der Patienten, die in Woche 14 ein ACR20-Ansprechen erzielten und die Veränderung des für PsA modifizierten vdH-S-Gesamtscores in Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert.

Im Allgemeinen wurden zwischen den Dosierungsregimen mit Golimumab 50 mg und Golimumab 100 mg bis Woche 104 keine klinisch relevanten Unterschiede im Hinblick auf die Wirksamkeitsparameter beobachtet. Laut Studiendesign konnten die Patienten nach Ermessen des Prüfarztes zwischen den Dosierungen von 50 mg und 100 mg Golimumab wechseln.

Symptomatik

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

Tabelle 4
Wichtigste Ergebnisse zur Wirksamkeit in der Studie GO-REVEAL

	Placebo	Golimumab 50 mg*
n ^a	113	146
Prozentualer Anteil der Responder unter den Patienten		
ACR20		
Woche 14	9 %	51 %
Woche 24	12 %	52 %
ACR50		
Woche 14	2 %	30 %
Woche 24	4 %	32 %
ACR70		
Woche 14	1 %	12 %
Woche 24	1 %	19 %

PASI^b75^c		
Woche 14	3 %	40 %
Woche 24	1 %	56 %

* $p < 0,05$ für alle Vergleiche.

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

^b *Psoriasis Area and Severity Index*

^c Auf der Grundlage einer Untergruppe von Patienten mit einer Beteiligung von ≥ 3 % der Körperoberfläche bei Studienbeginn: 79 Patienten (69,9 %) in der Placebogruppe und 109 (74,3 %) in der Gruppe mit Golimumab 50 mg.

Ein Ansprechen wurde bei der ersten Beurteilung (Woche 4) nach der ersten Applikation von Golimumab beobachtet. Bei den Patienten mit den PsA-Subtypen „polyartikuläre Arthritis ohne Rheumaknoten“ und „asymmetrische periphere Arthritis“ war das in Woche 14 beobachtete ACR20-Ansprechen ähnlich. Die Zahl der Patienten mit anderen PsA-Subtypen war zu gering, um eine aussagekräftige Beurteilung zu erlauben. Das in den Golimumab Behandlungsgruppen beobachtete Ansprechen war bei den Patienten mit MTX-Begleitmedikation und den Patienten ohne MTX-Begleitmedikation ähnlich. Von 146 Patienten, die zu Golimumab 50 mg randomisiert wurden, waren in Woche 104 noch 70 Patienten unter dieser Behandlung. Von diesen 70 Patienten wiesen 64, 46 bzw. 31 Patienten ein ACR 20/50/70-Ansprechen auf. Bei den Patienten, die in der Studie blieben und Golimumab erhielten, wurden von Woche 104 bis Woche 256 ähnliche ACR 20/50/70-Ansprechraten beobachtet.

In den Wochen 14 und 24 wurde außerdem ein statistisch signifikantes DAS28-Ansprechen beobachtet ($p < 0,05$).

In Woche 24 wurden bei den mit Golimumab behandelten Patienten Verbesserungen bei den Parametern der für die Psoriasis-Arthritis charakteristischen peripheren Aktivität (z. B. Zahl geschwollener Gelenke, Zahl schmerzender/druckschmerzhafter Gelenke, Daktylitis und Enthesitis) festgestellt. Die Behandlung mit Golimumab führte zu einer signifikanten Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit gemäß HAQ-DI sowie zu einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß den Summenscores für die körperliche und psychische Komponente des SF-36. Bei Patienten, die bei dem Golimumab Behandlungsregime blieben, in das sie zu Studienbeginn randomisiert wurden, hielten das DAS28- und HAQ-DI-Ansprechen bis Woche 104 an. Bei den Patienten, die in der Studie blieben und mit Golimumab behandelt wurden, waren das DAS28- und HAQ-DI-Ansprechen von Woche 104 bis Woche 256 vergleichbar.

Radiologisches Ansprechen

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

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

Axiale Spondyloarthritis

Ankylosierende Spondylitis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Golimumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (GO-RAISE) bei 356 erwachsenen Patienten untersucht, die eine aktive ankylosierende Spondylitis (definiert als *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity*

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

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

Tabelle 5
Wichtigste Ergebnisse zur Wirksamkeit in der Studie GO-RAISE

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

* $p \leq 0,001$ für alle Vergleiche

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

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

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

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

GO-AHEAD

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Golimumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (GO-AHEAD) bei 197 erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver nr-axSpA (definiert als solche Patienten, die die ASAS-Klassifikationskriterien einer axialen Spondyloarthritis, nicht jedoch die modifizierten New-York-Kriterien für ankylosierende Spondylitis [AS] erfüllten) untersucht. Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, wiesen trotz bestehender oder vorangegangener Therapie mit NSARs eine aktive Erkrankung auf (definiert als BASDAI-Score ≥ 4 und als Wert ≥ 4 auf der visuellen Analogskala [VAS] von 0 bis 10 cm für den Gesamt-Rückenschmerz) und waren nicht mit Biologika, einschließlich TNF-Blockern, vorbehandelt. Die Patienten wurden randomisiert der Anwendung von Placebo oder Golimumab 50 mg, in Abständen von 4 Wochen subkutan verabreicht, zugewiesen. In Woche 16 wurden die Patienten in eine unverblindete Studienphase aufgenommen, in der alle Patienten bis Woche 48 Golimumab 50 mg erhielten, das alle vier Wochen subkutan verabreicht wurde. Bewertungen der Wirksamkeit wurden bis Woche 52 und Nachbeobachtungen bezüglich Sicherheit bis Woche 60 durchgeführt. Etwa 93 % der Patienten, die zu Beginn der unverblindeten Studienverlängerung (Woche 16) Golimumab erhielten, wurden bis zum Ende der Studie weiterbehandelt (Woche 52). Ausgewertet wurde sowohl die *All Treated-* (AT, N = 197) als auch die *Objective Signs of Inflammation*-Patientengruppe (OSI, N = 158, definiert durch erhöhtes CRP und/oder mittels MRT nachgewiesenen Anzeichen einer Sakroiliitis zu Studienbeginn). Bis Woche 16 wurden placebokontrollierte Daten zur Wirksamkeit erhoben und analysiert. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einem ASAS 20-Ansprechen in Woche 16. Die wichtigsten Ergebnisse sind in Tabelle 6 aufgeführt und unten beschrieben.

Tabelle 6
Wichtigste Ergebnisse zur Wirksamkeit in der Studie GO-AHEAD in Woche 16

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

^a n gibt die Zahl der randomisierten und behandelten Patienten wieder

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

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

^d SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

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

* p < 0,05 für Golimumab vs. Placebo

Statistisch signifikante Verbesserungen der Anzeichen und Symptome der schweren aktiven nr-axSpA wurden bei den mit Golimumab 50 mg behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo in Woche 16

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

Bei den mit Golimumab 50 mg behandelten Patienten zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Wirbelsäulenmobilität bewertet anhand BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) und der körperlichen Funktionsfähigkeit beurteilt mittels BASFI verglichen zu den Patienten unter Placebo ($p < 0,0001$). Bei den Patienten, die Golimumab erhielten, kam es, im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten, signifikant häufiger zu Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bewertet mittels ASQoL, EQ-5D und der Scores für die körperliche und mentale Komponente des SF-36 sowie signifikant häufiger zu Verbesserungen der Leistungsfähigkeit, beurteilt anhand der stärkeren Reduktion von Arbeitsunfähigkeit und Aktivitätsbeeinträchtigung, ermittelt anhand des WPAI-Fragebogens.

Für alle oben beschriebenen Endpunkte wurden auch in der OSI-Patientengruppe statistisch signifikante Ergebnisse in Woche 16 gezeigt.

Sowohl in der AT- als auch in der OSI-Patientengruppe hielt die Besserung der Anzeichen und Symptome, der Wirbelsäulenmobilität, der körperlichen Funktionsfähigkeit, der Lebensqualität und der Produktivität, die in Woche 16 bei Patienten unter Behandlung mit Golimumab 50 mg beobachtet wurden, bei den Patienten an, die bis Woche 52 in der Studie blieben.

GO-BACK

Die Wirksamkeit und Sicherheit einer fortgesetzten Golimumab-Behandlung (bei voller oder reduzierter Dosierungshäufigkeit) im Vergleich zu einem Absetzen der Behandlung wurde bei erwachsenen Patienten (im Alter von 18-45 Jahren) mit aktiver nr-axSpA untersucht, die über einen Zeitraum von 10 Monaten monatlich unverblindet Golimumab erhielten und eine anhaltende Remission zeigten (GO-BACK). Geeignete Patienten (die bis Monat 4 ein klinisches Ansprechen und sowohl in Monat 7 als auch in Monat 10 einen inaktiven Krankheitsstatus ($ASDAS < 1,3$) erreichten) wurden in die doppelblinde Absetzphase aufgenommen und zu einer Fortsetzung der monatlichen Behandlung mit Golimumab (vollständiges Behandlungsregime, $N = 63$), einer zweimonatlichen Golimumab Behandlung (reduziertes Behandlungsregime, $N = 63$) oder einer monatlichen Placebo-Behandlung (Absetzen der Behandlung, $N = 62$) für bis zu ca. 12 Monaten randomisiert.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub. Patienten, bei denen ein Schub auftrat, d. h. bei denen bei zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen ein ASDAS-Score erhoben wurde, der entweder einen absoluten Score von $\geq 2,1$ oder einen Anstieg nach dem Absetzen von $\geq 1,1$ im Vergleich zu Monat 10 (Ende der unverblindeten Studienphase) zeigte, erhielten erneut monatlich Golimumab in einer unverblindeten Nachbehandlungsphase, um das klinische Ansprechen zu untersuchen.

Klinisches Ansprechen nach Absetzen der doppelblinden Behandlung

Unter den 188 Patienten mit inaktiver Erkrankung, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Behandlung erhielten, trat bei einem signifikant ($p < 0,001$) größeren Anteil der Patienten kein Krankheitsschub auf, wenn die Behandlung mit Golimumab entweder mit dem vollständigen (84,1 %) oder dem reduzierten Behandlungsregime (68,3 %) fortgesetzt wurde, im Vergleich zum Absetzen der Behandlung (33,9 %).

Tabelle 7
Analyse des Anteils der Studienteilnehmer ohne Krankheitsschub^a
Vollständiges Analysenset der Population (Studienphase 2 - Doppelblind)

Behandlung	n/N	%	Unterschied in % vs. Placebo	
			Schätzung (95 % KI) ^b	p-Wert ^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		

Das vollständige Analysenset umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer, deren Erkrankung in Phase 1 inaktiv war und die mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation erhalten haben.

^a Definiert als ASDAS-Score an zwei aufeinanderfolgenden Besuchsterminen mit jeweils entweder einem absoluten Score von $\geq 2,1$ oder einem Anstieg nach Absetzen der Behandlung von $\geq 1,1$ im Vergleich zu Monat 10 (Besuchstermin 23).

^b Rate für Fehler 1. Art bei den Vergleichen mehrerer Behandlungen (GLM SC QMT vs. Placebo und GLM SC Q2MT vs. Placebo) wurde mithilfe eines sequentiellen (Step-down) Testverfahrens kontrolliert. Abgeleitet auf Grundlage der stratifizieren Methode von Miettinen und Nurminen mit CRP-Spiegel (> 6 mg/l oder ≤ 6 mg/l) als Stratifizierungsfaktor.

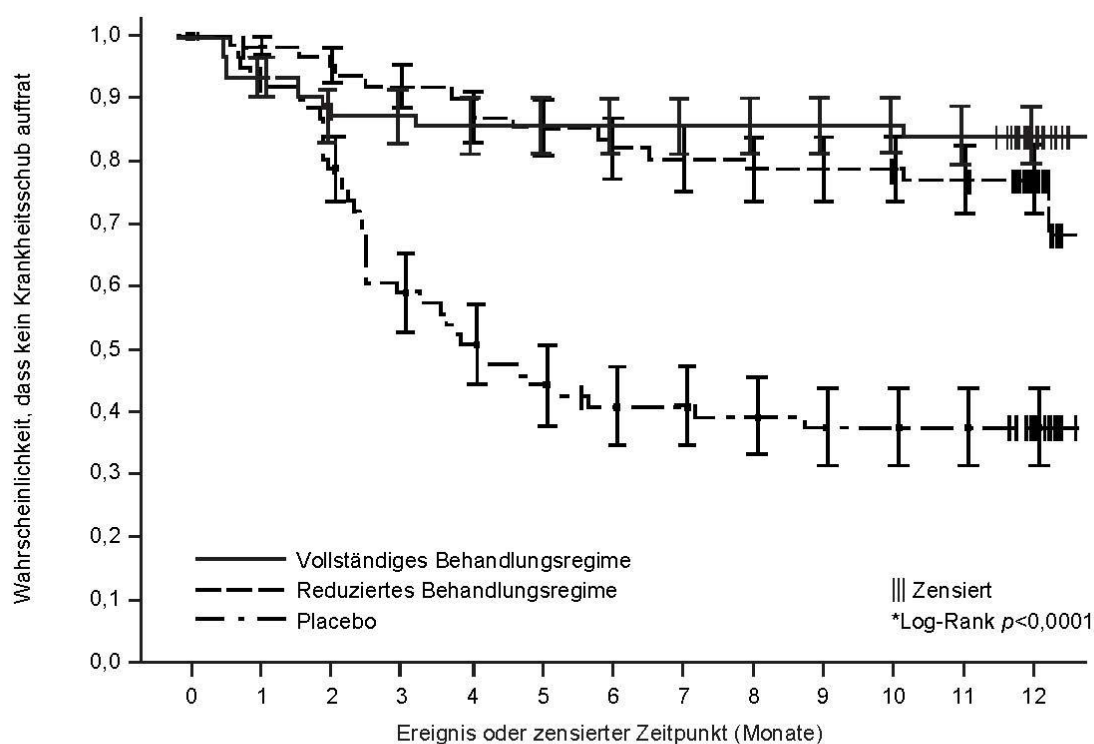
Studienteilnehmer, die Phase 2 vorzeitig und vor einem „Schub“ abgebrochen haben, werden als „Schub“ gezählt.

N = Gesamtzahl der Studienteilnehmer; n = Anzahl der Studienteilnehmer ohne Schub; GLM = Golimumab;

SC = subkutan; QMT = monatliche Dosierung; Q2MT = zweimonatliche Dosierung.

Der Unterschied in der Zeit bis zum ersten Schub zwischen der Gruppe, die die Behandlung abgesetzt hat und den beiden jeweiligen Behandlungsgruppen mit Golimumab ist in Abbildung 1 dargestellt (Log-Rank $p < 0,0001$ je Vergleich). In der Placebogruppe begannen die Krankheitsschübe etwa 2 Monate nach Absetzen von Golimumab, wobei die Mehrzahl der Schübe innerhalb von 4 Monaten nach Absetzen der Behandlung auftrat (Abbildung 1).

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Krankheitsschub



Anzahl Risikopatienten

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
Placebo	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	10

*Endpunkt nicht für Multiplizität adjustiert. Stratifiziert nach CRP-Spiegel (> 6 mg/l oder ≤ 6 mg/l): Ein Schub wurde definiert als ASDAS-Score an zwei aufeinanderfolgenden Besuchsterminen, mit jeweils entweder einem absoluten Score von $\geq 2,1$ oder einem Anstieg von $\geq 1,1$ nach Absetzen der Behandlung im Vergleich zu Monat 10 (Besuchstermin 23). Studienteilnehmer, bei denen kein Schub auftrat, wurden in Phase 2 der doppelblinden Behandlung entweder zum Zeitpunkt des Absetzens oder in Monat 13 zensiert. Der Beginn der Phase 2 entspricht Tag 1 der Kaplan-Meier-Kurve für das vollständige Analysenset.

Klinisches Ansprechen auf eine erneute Behandlung nach einem Krankheitsschub

Klinisches Ansprechen wurde definiert als eine BASDAI-Verbesserung von ≥ 2 oder ≥ 50 % im Vergleich zum Mittelwert der zwei aufeinanderfolgenden BASDAI-Scores, die den Krankheitsschub definierten. Von den 53 Studienteilnehmern mit reduziertem Dosierungsregime oder Absetzen der Behandlung, die einen bestätigten Krankheitsschub hatten, erreichten 51 Studienteilnehmer (96,2 %) innerhalb der ersten 3 Monate der erneuten Behandlung ein klinisches Ansprechen auf Golimumab, wenngleich weniger Patienten (71,7 %) es für die gesamten 3 Monate aufrechterhalten konnten.

Colitis ulcerosa

Die Wirksamkeit von Golimumab wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien bei erwachsenen Patienten untersucht.

In der Induktionstherapiestudie (PURSUIT-Induction) wurden Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (Mayo-Score von 6 bis 12; Endoskopie-Subscore ≥ 2) untersucht, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen bzw. diese nicht vertragen hatten oder Kortikosteroid-abhängig waren. In der Studienphase zur Dosisbestätigung wurden 761 Patienten randomisiert und erhielten entweder 400 mg Golimumab s.c. in Woche 0 und 200 mg in Woche 2, 200 mg Golimumab s.c. in Woche 0 und 100 mg in Woche 2 oder Placebo s.c. in den Wochen 0 und 2. Begleitend waren stabile Dosen oraler Aminosalizylate, Kortikosteroide und/oder Immunmodulatoren erlaubt. Die Wirksamkeit von Golimumab wurde in dieser Studie bis einschließlich Woche 6 untersucht.

Die Ergebnisse der Erhaltungstherapiestudie (PURSUIT-Maintenance) basierten auf der Auswertung von 456 Patienten, die zuvor ein klinisches Ansprechen auf die Induktionsbehandlung mit Golimumab erzielt hatten. Die Patienten erhielten randomisiert Golimumab 50 mg, Golimumab 100 mg oder Placebo subkutan alle 4 Wochen. Stabile Dosen oraler Aminosalicylate und/oder Immunmodulatoren waren begleitend erlaubt. Kortikosteroide mussten zu Beginn der Erhaltungstherapiestudie ausgeschlichen werden. Die Wirksamkeit von Golimumab wurde in dieser Studie bis einschließlich Woche 54 untersucht. Patienten, die die Erhaltungstherapiestudie in Woche 54 abgeschlossen hatten, setzten die Behandlung in einer Studienverlängerung fort, bei der die Wirksamkeit bis Woche 216 untersucht wurde. Die Bewertung der Wirksamkeit in der Studienverlängerung basierte auf Veränderungen des Kortikosteroidgebrauchs, der globalen Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PGA, *Physician's Global Assessment*) und der Verbesserung der Lebensqualität gemessen anhand des IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*).

Tabelle 8
Die wichtigsten Ergebnisse der Studien PURSUIT-Induction und PURSUIT-Maintenance bezüglich Wirksamkeit

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

N = Anzahl der Patienten

** $p \leq 0,001$

* $p \leq 0,01$

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

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

^c definiert als Mayo-Endoskopie-Subscore von 0 oder 1

^d nur Golimumab Induktion

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

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

^g Bei Patienten mit einem Gewicht von weniger als 80 kg zeigte ein größerer Anteil der Patienten, die eine Erhaltungstherapie mit 50 mg erhalten hatten, eine anhaltende klinische Remission verglichen mit den Patienten, die Placebo erhalten hatten.

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

Unter den 54 % der Patienten (247/456), die zu Beginn des PURSUIT-Maintenance-Studienprogramms zusätzlich Kortikosteroide erhalten hatten, war der Anteil der Patienten mit anhaltendem klinischen Ansprechen bis einschließlich Woche 54 und ohne begleitende Anwendung von Kortikosteroiden in Woche 54 in der 50-mg-Gruppe (38 %, 30/78) und 100-mg-Gruppe (30 %, 25/82) höher als in der Placebo-Gruppe (21 %, 18/87). In der 50-mg-Gruppe (41 %, 32/78) und 100-mg-Gruppe (33 %, 27/82) war der Anteil der Patienten, die Kortikosteroide in Woche 54 vollständig absetzten, im Vergleich zur Placebo-Gruppe (22 %, 19/87) höher. Unter den Patienten, die in die Studienverlängerung aufgenommen wurden, blieb der Anteil der Patienten, die ohne Kortikosteroid-Behandlung auskamen, im Allgemeinen bis Woche 216 unverändert.

Patienten ohne klinisches Ansprechen in Woche 6 des PURSUIT-Studienprogramms zur Induktionstherapie wurden in der PURSUIT-Maintenance-Studie mit Golimumab 100 mg alle 4 Wochen behandelt. In Woche 14 erzielten 28 % dieser Patienten ein Ansprechen, definiert anhand eines partiellen Mayo-Scores (gesenkt um ≥ 3 Punkte verglichen mit dem Induktionsbeginn). In Woche 54 waren die klinischen Ergebnisse dieser Patienten vergleichbar mit den klinischen Ergebnissen der Patienten mit einem klinischen Ansprechen in Woche 6.

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

Etwa 63 % der Patienten, die Golimumab zu Beginn der Studienverlängerung erhielten (Woche 56), wurden bis zum Ende der Studie weiterbehandelt (letzte Golimumab-Anwendung in Woche 212).

Immunogenität

Während der Behandlung mit Golimumab können sich Antikörper gegen Golimumab entwickeln. Die Bildung von Anti-Golimumab-Antikörpern kann mit einer verminderten systemischen Exposition gegenüber Golimumab einhergehen, jedoch wurde kein offensichtlicher Zusammenhang zwischen der Antikörperbildung und der Wirksamkeit beobachtet. Das Vorhandensein von Antikörpern gegen Golimumab kann das Risiko von Reaktionen an der Injektionsstelle erhöhen (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Golimumab wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Absetz-Studie (GO-KIDS) bei 173 Kindern (im Alter von 2 bis 17 Jahren) mit aktiver pJIA und mindestens 5 Gelenken mit aktiver Arthritis und unzureichendem Ansprechen auf MTX untersucht. Kinder mit polyartikulär verlaufender JIA (Rheumafaktor-positive oder -negative Polyarthritis, ausgedehnte Oligoarthritis, juvenile Psoriasis-Arthritis oder systemische JIA ohne aktuelle systemische Symptome) wurden in die Studie eingeschlossen. Zu Studienbeginn lag die mediane Anzahl der Gelenke mit aktiver Arthritis bei 12 und der mediane CRP-Wert betrug 0,17 mg/dl.

Teil 1 der Studie umfasste eine 16-wöchige unverblindeten Studienphase, in der die 173 eingeschlossenen Kinder alle 4 Wochen 30 mg/m² (maximal 50 mg) Golimumab subkutan und MTX erhielten. Die 154 Kinder, die ein pädiatrisches ACR30-Ansprechen in Woche 16 zeigten, wurden in Teil 2 der Studie, die randomisierte Absetzphase, aufgenommen und erhielten alle 4 Wochen 30 mg/m² (maximal 50 mg) Golimumab plus MTX oder Placebo plus MTX. Nach Wiederaufflammen der Erkrankung erhielten die Kinder 30 mg/m² (maximal 50 mg) Golimumab plus MTX. In Woche 48 traten die Kinder in eine Langzeit-Studienverlängerung ein.

Bereits in Woche 4 zeigten Kinder in dieser Studie ein pädiatrisches ACR-Ansprechen von 30, 50, 70 bzw. 90.

In Woche 16 zeigten 87 % der Kinder ein pädiatrisches ACR30-Ansprechen, und 79 %, 66 % bzw. 36 % der Kinder ein pädiatrisches ACR50-, 70- bzw. 90-Ansprechen. In Woche 16 war die Erkrankung bei 34 % der Kinder inaktiv, was durch Vorliegen sämtlicher folgender Merkmale definiert war: keine Gelenke mit aktiver Arthritis; kein Fieber, kein Hautausschlag, keine Serositis, keine Splenomegalie, keine Hepatomegalie oder keine generalisierte Lymphadenopathie bedingt durch JIA; keine aktive Uveitis; normale Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) (< 20 mm/Stunde) und normaler CRP-Wert ($< 1,0$ mg/dl); globale Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (≤ 5 mm auf der VAS); Dauer der Morgensteifigkeit < 15 Minuten.

In Woche 16 zeigten alle pädiatrischen ACR-Kriterien eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9
Verbesserung der pädiatrischen ACR-Kriterien in Woche 16^a im Vergleich zum Ausgangswert

	Mittlere prozentuale Verbesserung
	Golimumab 30 mg/m ² n ^b = 173
Globale Beurteilung der Krankheit durch den Arzt (VAS ^c 0-10 cm)	88 %
Globale Beurteilung des allgemeinen Wohlbefindens durch die Studienteilnehmer/Eltern (VAS 0-10 cm)	67 %
Anzahl der Gelenke mit aktiver Arthritis	92 %
Anzahl der Gelenke mit eingeschränktem Bewegungsgrad	80 %
Körperliche Funktionsfähigkeit laut CHAQ ^d	50 %
BSG (mm/h) ^e	33 %

^a Baseline (Studienbeginn) = Woche 0

^b "n": Anzahl der eingeschlossenen Patienten

^c VAS: visuelle Analogskala

^d CHAQ: Fragebogen *Child Health Assessment Questionnaire*

^e BSG (mm/h): Blutsenkungsgeschwindigkeit (Millimeter pro Stunde)

Der primäre Endpunkt, der Anteil an Kindern, die in Woche 16 ein pädiatrisches ACR30-Ansprechen zeigten und keinen Krankheitsschub zwischen Woche 16 und Woche 48 hatten, wurde nicht erreicht. Bei der Mehrzahl der Kinder kam es zwischen Woche 16 und Woche 48 zu keinem Schub (59 % in der Golimumab plus MTX-Gruppe bzw. 53 % in der Placebo plus MTX-Gruppe; $p = 0,41$).

Eine präspezifizierte Subgruppen-Analyse des primären Endpunktes hinsichtlich CRP zu Studienbeginn (≥ 1 mg/dl versus < 1 mg/dl) zeigte für die Patienten mit $\text{CRP} \geq 1$ mg/dl zu Studienbeginn in der mit Placebo plus MTX behandelten Gruppe höhere Schubraten verglichen mit der Gruppe, die mit Golimumab plus MTX behandelt wurde (87 % versus 40 % $p = 0,0068$).

In Woche 48 zeigten 53 % der Kinder in der Golimumab plus MTX-Gruppe bzw. 55 % der Kinder in der Placebo plus MTX-Gruppe ein pädiatrisches ACR30-Ansprechen. Bei 40 % der Kinder, die Golimumab plus MTX erhielten und 28 % der Kinder unter Therapie mit Placebo plus MTX war die Erkrankung inaktiv.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

Verteilung

Nach intravenöser Applikation einer Einzeldosis betrug das mittlere Verteilungsvolumen $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Elimination

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

Nach subkutanen Applikationen von 50 mg Golimumab bei Patienten mit RA, PsA oder AS in Abständen von 4 Wochen erreichte die Serumkonzentration in Woche 12 ein Fließgleichgewicht. Bei begleitender Anwendung von MTX führte die Therapie mit Golimumab 50 mg s. c. alle 4 Wochen zu einem mittleren Serum-Talspiegel im Fließgleichgewicht ($\pm$ Standardabweichung) von ca. $0,6 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ bei RA-Patienten mit aktiver RA trotz MTX-Therapie bzw. von ca. $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ bei Patienten mit aktiver PsA bzw. von ca. $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ bei Patienten mit AS. Die mittleren Golimumab-Serum-Talspiegel im Fließgleichgewicht bei Patienten mit nr-axSpA waren vergleichbar mit denjenigen, die bei Patienten mit AS nach subkutaner Applikation von 50 mg Golimumab alle 4 Wochen beobachtet wurden.

Bei Patienten mit RA, PsA oder AS, die keine Begleitmedikation mit MTX erhielten, waren die Talspiegel von Golimumab im Fließgleichgewicht um ca. 30 % niedriger als bei Patienten, die Golimumab plus MTX erhielten. Bei einer begrenzten Anzahl von Patienten mit RA, die mit subkutanem Golimumab über einen Zeitraum von 6 Monaten behandelt wurden, verringerte die begleitende Anwendung von MTX die apparente Clearance von Golimumab um ca. 36 %. Die Analyse der Populationspharmakokinetik ergab jedoch keine Hinweise auf eine Beeinflussung der apparenten Clearance von Golimumab durch die begleitende Anwendung von NSAR, oralen Kortikosteroiden oder Sulfasalazin.

Nach Induktionsdosen von 200 mg und 100 mg Golimumab in Woche 0 bzw. 2 und anschließenden Erhaltungsdosen von 50 mg oder 100 mg Golimumab s.c. in Abständen von 4 Wochen bei Patienten mit CU erreichten die Serumkonzentrationen von Golimumab etwa 14 Wochen nach Beginn der Therapie ein Fließgleichgewicht (Steady State). Die Therapie mit 50 mg oder 100 mg Golimumab s.c. alle 4 Wochen während der Erhaltungsphase führte zu einem mittleren Serum-Talspiegel im Fließgleichgewicht von etwa $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ bzw. $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$.

Bei Patienten mit CU unter 50 mg oder 100 mg Golimumab s.c. alle 4 Wochen zeigte die gleichzeitige Anwendung von Immunmodulatoren keine wesentliche Auswirkung auf die Serum-Talspiegel von Golimumab im Fließgleichgewicht.

Patienten, die Antikörper gegen Golimumab bildeten, wiesen im Allgemeinen niedrige Serum-Talspiegel von Golimumab im Fließgleichgewicht auf (siehe Abschnitt 5.1).

Linearität

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

Auswirkungen des Körpergewichts auf die Pharmakokinetik

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

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Golimumab wurde an 173 Kindern mit pJIA im Alter von 2 bis 17 Jahren untersucht. In der pJIA-Studie wiesen die Kinder, die Golimumab 30 mg/m² (maximal 50 mg) subkutan alle 4 Wochen erhielten, mittlere Golimumab-Serum-Talspiegel im Fließgleichgewicht auf, die über verschiedene Altersgruppen hinweg ähnlich waren und ebenfalls ähnlich oder leicht höher waren im Vergleich mit den entsprechenden Werten bei erwachsenen RA-Patienten, die jede 4. Woche Golimumab 50 mg erhielten.

Populationspharmakokinetische/-pharmakodynamische Modellierung und Simulation bei Kindern mit pJIA haben den Zusammenhang zwischen Golimumab-Serumkonzentrationen und klinischer Wirksamkeit bestätigt und zeigen, dass eine Dosierung von Golimumab 50 mg alle 4 Wochen bei Kindern mit pJIA und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, ähnliche Expositionen erzielt wie die, die sich bei Erwachsenen als wirksam erwiesen haben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es wurden keine Studien zur Mutagenität oder zur Fruchtbarkeit bei Tieren und keine Langzeitstudien zum kanzerogenen Potenzial von Golimumab durchgeführt.

In einer Studie zur Fertilität und zur allgemeinen reproduktiven Funktion bei Mäusen war die Zahl trächtiger Mäuse nach der Anwendung eines analogen Antikörpers, der die funktionelle Aktivität von murinem TNF-alpha selektiv hemmt, reduziert. Es ist nicht geklärt, ob dieses Ergebnis auf eine Wirkung des analogen Antikörpers auf männliche und/oder auf weibliche Tiere zurückzuführen ist. Eine Studie zur Entwicklungstoxizität, die bei Mäusen nach der Anwendung desselben analogen Antikörpers sowie bei Javaneraffen nach der Anwendung von Golimumab durchgeführt wurde, lieferte keinen Hinweis auf eine maternale Toxizität, eine Embryotoxizität oder eine Teratogenität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Trehalose
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Gotenfia kann einmalig für einen Zeitraum von bis zu 15 Tagen bei Temperaturen bis maximal 25 °C gelagert werden, jedoch nicht über das auf dem Umkarton aufgedruckte, ursprüngliche Verfalldatum hinaus. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden (bis zu 15 Tage ab dem Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank).

Sobald Gotenfia bei Raumtemperatur gelagert wurde, sollte es nicht erneut gekühlt gelagert werden. Gotenfia muss entsorgt werden, wenn es nicht innerhalb der 15-tägigen Lagerung bei Raumtemperatur verwendet wird.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Gotenfia 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,5 ml Lösung in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einer fest fixierten Nadel (Edelstahl rostfrei) und einer Nadelkappe (latexhaltiger Kautschuk). Gotenfia ist erhältlich in Packungen mit 1 Fertigspritze und 3 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Gotenfia wird in einer Fertigspritze für den Einmalgebrauch geliefert. Jeder Packung liegt eine Anleitung zur Verabreichung bei, die den Gebrauch der Spritze ausführlich beschreibt. Nach der Entnahme der Fertigspritze aus dem Kühlschrank muss 30 Minuten gewartet werden, damit die Fertigspritze Raumtemperatur erreichen kann. Erst dann kann Gotenfia injiziert werden. Die Spritze darf nicht geschüttelt werden.

Die Lösung ist klar bis leicht opalisierend und farblos bis hellgelb. Gotenfia darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung Verfärbungen, Eintrübungen oder sichtbare Fremdpartikel enthält.

Eine ausführliche Anleitung zur Vorbereitung und zur Verabreichung von Gotenfia in einer Fertigspritze enthält die Packungsbeilage.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/2009/001 [1 Fertigspritze]
EU/1/25/2009/002 [3 Fertigspritzen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gotenfia 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

* Humaner monoklonaler IgG1 κ -Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus einer Ovarialzelllinie des Chinesischen Hamsters (CHO) gewonnen wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml enthält 0,2 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze (Injektion)

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis (RA)

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

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

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

Für Informationen zur Indikation polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis lesen Sie bitte die Fachinformation zu Gotenfia 50 mg.

Psoriasis-Arthritis (PsA)

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

Axiale Spondyloarthritis

Ankylosierende Spondylitis (AS)

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

Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA)

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

Colitis ulcerosa (CU)

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Rheumatoide Arthritis

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

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

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

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

Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg

Für alle oben genannten Indikationen ist bei Patienten mit RA, PsA, AS oder nr-axSpA und einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, eine Erhöhung der Dosis von Golimumab auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen, wobei das erhöhte Risiko für das Auftreten bestimmter schwerwiegender Nebenwirkungen unter der 100-mg-Dosis im Vergleich zur 50-mg-Dosis zu berücksichtigen ist (siehe Abschnitt 4.8). Die Fortführung der Behandlung ist bei Patienten, bei denen nach der Anwendung von 3 bis 4 zusätzlichen 100-mg-Dosen kein therapeutischer Nutzen belegt werden kann, zu überdenken.

Colitis ulcerosa

Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 80 kg

Gotenfia wird mit einer initialen Dosis von 200 mg verabreicht, gefolgt von 100 mg nach 2 Wochen. Patienten, die ausreichend angesprochen haben, sollten nach 6 Wochen 50 mg und anschließend eine Erhaltungsdosis von 50 mg alle 4 Wochen erhalten. Patienten, die unzureichend angesprochen haben, können von einer Fortsetzung der Behandlung mit 100 mg nach 6 Wochen und einer anschließenden Erhaltungsdosis von 100 mg alle 4 Wochen profitieren (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit einem Körpergewicht von 80 kg oder mehr
Gotenfia wird mit einer initialen Dosis von 200 mg verabreicht, gefolgt von 100 mg nach 2 Wochen und einer anschließenden Erhaltungsdosis von 100 mg alle 4 Wochen (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

Ausgelassene Dosis

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

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung bei älteren Menschen ist nicht erforderlich.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Bei diesen Patientengruppen wurde Golimumab nicht untersucht. Es können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Golimumab 100 mg wird bei Kindern unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Art der Anwendung

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

Hinweise zur Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

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

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

Patienten, die TNF-Blocker anwenden, sind anfälliger für schwerwiegende Infektionen. Unter der Behandlung mit Golimumab wurden bakterielle Infektionen (einschließlich Sepsis und Pneumonie), mykobakterielle Infektionen (einschließlich TB), systemische Mykosen und opportunistische Infektionen, darunter auch Infektionen mit letalem Verlauf, beschrieben. In einigen Fällen traten diese schwerwiegenden Infektionen bei Patienten unter einer begleitenden immunsuppressiven Therapie auf, die zusätzlich zur Grunderkrankung das Auftreten von Infektionen begünstigen kann. Patienten, bei denen während einer Behandlung mit Golimumab eine neue Infektion auftritt, sind engmaschig zu überwachen und einer vollständigen diagnostischen Evaluierung zu unterziehen. Bei Auftreten einer neuen schwerwiegenden Infektion oder einer Sepsis ist die Anwendung von Golimumab zu unterbrechen und eine geeignete antimikrobielle oder antimykotische Therapie einzuleiten, bis die Infektion unter Kontrolle ist.

Bei Patienten, die in Gebieten gewohnt haben oder in Gebiete gereist sind, in denen systemische Mykosen, wie z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose, endemisch vorkommen, ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Behandlung mit Golimumab vor deren Einleitung sorgfältig abzuwägen. Bei entsprechend gefährdeten Patienten, die mit Golimumab behandelt werden, sollte bei Auftreten einer schwerwiegenden systemischen Erkrankung das Vorliegen einer invasiven Pilzinfektion in Betracht gezogen werden. Diagnose und Anwendung einer empirischen antimykotischen Therapie sollten bei diesen Patienten nach Möglichkeit in Abstimmung mit einem Arzt erfolgen, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit invasiven Pilzinfektionen hat.

Tuberkulose

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

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

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

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

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

Bei Patienten, die mehrere bzw. signifikante Risikofaktoren für eine Tuberkulose aufweisen und negativ auf eine latente Tuberkulose getestet wurden, ist vor Beginn der Behandlung mit Golimumab eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Erwägung zu ziehen. Bei Patienten mit einer latenten oder aktiven Tuberkulose in der Vorgeschichte, für die eine angemessene Therapie nicht bestätigt werden kann, ist ebenfalls vor der Behandlung mit Golimumab eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Erwägung zu ziehen.

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

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

Reaktivierung einer Hepatitis-B-Virus-Infektion

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

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

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

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Die mögliche Bedeutung einer Therapie mit TNF-Blockern bei der Entwicklung maligner Erkrankungen ist nicht bekannt. Basierend auf dem derzeitigen Erkenntnisstand kann ein potenzielles Risiko für die Entwicklung von Lymphomen, Leukämie oder sonstigen Malignomen bei Patienten, die mit einem TNF-Blocker behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit malignen Erkrankungen in der Anamnese sowie bei Patienten, bei denen eine maligne Erkrankung auftritt und die weiterbehandelt werden sollen, ist bei der Erwägung der Anwendung von TNF-Blockern Vorsicht geboten.

Maligne Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

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

Lymphom und Leukämie

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

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

Andere maligne Erkrankungen außer Lymphomen

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

Kolondysplasie/-karzinom

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

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

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

Anwendung eines jeglichen TNF-Blockers bei Patienten mit COPD sowie bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für maligne Erkrankungen infolge starken Rauchens Vorsicht geboten.

Hautkrebs

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

Dekompensierte Herzinsuffizienz

Fälle von exazerbierender und neu auftretender dekompensierter Herzinsuffizienz sind unter der Anwendung von TNF-Blockern, einschließlich Golimumab, beschrieben worden, in einigen Fällen mit letalem Verlauf. In einer klinischen Studie zu einem anderen TNF-Blocker wurden Exazerbationen der dekompensierten Herzinsuffizienz und eine erhöhte Letalität infolge einer dekompensierten Herzinsuffizienz beschrieben. Bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz wurde Golimumab nicht untersucht. Bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I/II) ist Golimumab mit Vorsicht anzuwenden. Die Patienten sind engmaschig zu überwachen. Bei Patienten, die neue Symptome einer Herzinsuffizienz entwickeln oder deren Symptome sich verschlechtern, muss Golimumab abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Neurologische Ereignisse

Die Anwendung von TNF-Blockern, einschließlich Golimumab, wurde mit Fällen einer Erstmanifestation oder einer Exazerbation der klinischen Symptome und/oder dem radiologischen Nachweis einer demyelinisierenden Erkrankung des Zentralnervensystems, einschließlich Multipler Sklerose sowie peripherer demyelinisierender Erkrankungen, in Zusammenhang gebracht. Bei Patienten mit einer vorbestehenden oder vor Kurzem neu aufgetretenen demyelinisierenden Erkrankung ist vor der Einleitung der Therapie mit Golimumab das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung mit einem TNF-Blocker sorgfältig abzuwägen.

Das Absetzen von Golimumab ist zu erwägen, falls sich eine dieser Erkrankungen entwickelt (siehe Abschnitt 4.8).

Chirurgischer Eingriff

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

Immunsuppression

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

Autoimmunprozesse

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

Hämatologische Reaktionen

Es wurden Fälle von Panzytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose, aplastischer Anämie und Thrombozytopenie bei Patienten unter Behandlung mit TNF-Blockern, einschließlich Golimumab, berichtet. Allen Patienten muss geraten werden, sich sofort in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf Blutkrankheiten (z. B. anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe) hindeuten. Ein Abbruch der Therapie mit Golimumab sollte bei Patienten mit bestätigten erheblichen hämatologischen Auffälligkeiten erfolgen.

Gleichzeitige Gabe von TNF-Antagonisten und Anakinra

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

Gleichzeitige Gabe von TNF-Antagonisten und Abatacept

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

Gleichzeitige Anwendung mit anderen biologischen Arzneimitteln

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

Wechsel zwischen biologischen DMARDs

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

Impfungen/Infektiöse therapeutische Agenzien

Patienten, die mit Golimumab behandelt werden, dürfen gleichzeitig Impfungen erhalten. Ausgenommen sind Lebendimpfstoffe (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6). Es liegen begrenzte Daten zum Ansprechen auf Impfungen mit Lebendimpfstoffen oder zur Sekundärübertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe bei unter Anti-TNF-Behandlung stehenden Patienten vor. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen könnte zu klinischen Infektionen, einschließlich disseminierten Infektionen, führen.

Andere Anwendungen von infektiösen therapeutischen Agenzien wie attenuierten (abgeschwächten) Bakterien (z. B. Blaseninstillation mit BCG zur Krebsbehandlung) könnten zu klinischen Infektionen, einschließlich disseminierten Infektionen, führen. Es wird empfohlen, infektiöse therapeutische Agenzien nicht gleichzeitig mit Golimumab zu verabreichen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Latexempfindlichkeit

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen (≥ 65 Jahre)

In den Phase-III-Studien zur RA, PsA, AS und CU ergaben sich unter der Behandlung von Golimumab insgesamt keine Unterschiede im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse (UEs), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwerwiegende Infektionen bei Patienten mit

einem Lebensalter ab 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten. Jedoch ist bei der Behandlung älterer Menschen Vorsicht und besondere Aufmerksamkeit in Bezug auf das Auftreten von Infektionen geboten. In die Studie zur Anwendung bei nr-axSpA waren keine Patienten im Alter von 45 Jahren und älter eingeschlossen.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung

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

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 0,2 mg Polysorbat 80 pro Fertigspritze, entsprechend 0,2 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Mögliche Anwendungsfehler

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Gleichzeitige Gabe mit anderen biologischen Arzneimitteln

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

Lebendimpfstoffe/Infektiöse therapeutische Agenzien

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

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

Methotrexat

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

Es gibt eine moderate Anzahl (etwa 400) prospektiv erfasster, Golimumab-exponierter Schwangerschaften, die mit einer Lebendgeburt mit bekanntem Ausgang endeten, einschließlich 220 Schwangerschaften, die im ersten Trimester exponiert waren. In einer populationsbasierten Studie in Nordeuropa, die 131 Schwangerschaften (und 134 Säuglinge) umfasste, traten 6/134 (4,5 %) Ereignisse schwerwiegender kongenitaler Anomalien nach Exposition *in utero* gegenüber Golimumab auf, verglichen mit 599/10.823 (5,5 %) Ereignissen unter nicht-biologischer systemischer Therapie, gegenüber 4,6 % in der Gesamtbevölkerung der Studie. Die Confounder-bereinigten Odds Ratios betrugen OR 0,79 (95 %-KI: 0,35-1,81) für den Vergleich von Golimumab zur nicht-biologischen

systemischen Therapie bzw. OR 0,95 (95 %-KI: 0,42-2,16) für den Vergleich von Golimumab mit der Gesamtbevölkerung.

Aufgrund der TNF-Hemmung könnte durch die Anwendung von Golimumab während der Schwangerschaft die normale Immunantwort des Neugeborenen beeinflusst werden. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, die Geburt oder die postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Die verfügbare klinische Erfahrung ist begrenzt. Golimumab sollte in der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Golimumab ist plazentagängig. Nach der Behandlung mit einem TNF-blockierenden monoklonalen Antikörper während der Schwangerschaft wurde der Antikörper noch bis zu 6 Monate im Serum der Säuglinge nachgewiesen, die von den behandelten Frauen geboren wurden. Somit könnten diese Säuglinge ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Eine Verabreichung von Lebendimpfstoffen an Säuglinge, die *in utero* Golimumab ausgesetzt waren, ist für 6 Monate nach der letzten während der Schwangerschaft erfolgten Golimumab-Injektion nicht zu empfehlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Golimumab in die Muttermilch übergeht oder nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird. Es wurde gezeigt, dass Golimumab bei Affen in die Muttermilch übergeht, und da Humanimmunglobuline in die Muttermilch ausgeschieden werden, dürfen Frauen während und mindestens 6 Monate nach der Behandlung mit Golimumab nicht stillen.

Fertilität

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

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

Golimumab hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Verabreichung von Gotenfia kann jedoch Schwindelgefühl auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Übersicht über die Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien und im Rahmen der weltweiten Anwendung von Golimumab nach der Marktzulassung beobachteten NW sind in Tabelle 1 aufgelistet. Innerhalb der genannten Systemorganklassen sind die NW nach der Häufigkeit gemäß folgender Festlegung aufgeführt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); Sehr selten ($< 1/10\,000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1
Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

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

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig:	Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien.
	Gelegentlich:	Gleichgewichtsstörung.
	Selten:	Demyelinisierende Erkrankungen (zentral und peripher), Geschmacksstörung.
Augenerkrankungen	Gelegentlich:	Sehstörungen (z. B. verzerrtes Sehen und verminderte Sehschärfe), Konjunktivitis, allergische Reaktion am Auge (z. B. Juckreiz und Reizung).
Herzerkrankungen	Gelegentlich:	Arrhythmie, ischaemische Koronararterienerkrankungen.
	Selten:	Dekompensierte Herzinsuffizienz (Neuaufreten oder Verschlechterung).
Gefäßerkrankungen	Häufig:	Hypertonie.
	Gelegentlich:	Thrombose (z. B. tiefe Venen- und arterielle Thrombose), Erröten.
	Selten:	Raynaud-Syndrom.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig:	Asthma und damit verbundene Symptome (z. B. Giemen und bronchiale Hyperaktivität).
	Gelegentlich:	Interstitielle Lungenerkrankung.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig:	Dyspepsie, gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Übelkeit, entzündliche Magen- und Darmerkrankungen (z. B. Gastritis und Kolitis), Stomatitis.
	Gelegentlich:	Obstipation, gastroösophageale Refluxerkrankung.
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig:	Erhöhte Alanin-Aminotransferase(ALT/GPT)-Werte, erhöhte Aspartat-Aminotransferase(AST/GOT)-Werte.
	Gelegentlich:	Cholelithiasis, Lebererkrankungen.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig:	Juckreiz, Hautausschlag, Alopezie, Dermatitis.
	Gelegentlich:	Bullöse Hautreaktionen, Psoriasis (Neuaufreten oder Verschlechterung einer bereits bestehenden Psoriasis, palmar/plantar und pustulöse Form), Urtikaria.
	Selten:	Lichenoide Reaktionen, Hautablösung, Vaskulitis (kutan).
	Nicht bekannt:	Verschlechterung von Symptomen der Dermatomyositis.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Selten:	Lupus-ähnliches Syndrom.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten:	Harnblasenerkrankungen, Nierenerkrankungen.

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich:	Brusterkrankungen, Menstruationsstörungen.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig:	Fieber, Asthenie, Reaktion an der Injektionsstelle (z. B. Erythem, Urtikaria, Induration, Schmerz, Bluterguss, Juckreiz, Reizung und Parästhesie), Beschwerden im Brustbereich.
	Selten:	Verzögerte Wundheilung.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig:	Knochenbrüche.

* Beobachtet bei anderen TNF-Blockern.

Im folgenden Abschnitt wird die mediane Nachbeobachtungsdauer (ca. 4 Jahre) im Allgemeinen für alle Anwendungen von Golimumab dargestellt. Sofern die Anwendung von Golimumab dosisabhängig beschrieben wird, variiert die mediane Nachbeobachtungsdauer (ca. 2 Jahre für die 50-mg-Dosierung, ca. 3 Jahre für die 100-mg-Dosierung), da die Patienten zwischen den Dosen wechseln konnten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

Die am häufigsten beschriebene Nebenwirkung im kontrollierten Abschnitt der Pivotalstudien war eine Infektion der oberen Atemwege. Diese trat bei 12,6 % der mit Golimumab behandelten Patienten auf (Inzidenz pro 100 Patientenjahre: 60,8; 95 %-KI: 55,0-67,1) im Vergleich zu 11,0 % der Patienten in den Kontrollgruppen (Inzidenz pro 100 Patientenjahre: 54,5; 95 %-KI: 46,1-64,0). In den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Studien mit einer medianen Nachbeobachtung von ca. 4 Jahren betrug die Inzidenz an Infektionen der oberen Atemwege pro 100 Patientenjahre bei den mit Golimumab behandelten Patienten 34,9 Ereignisse; 95 %-KI: 33,8-36,0.

Im kontrollierten Abschnitt der Pivotalstudien wurden bei 23,0 % der mit Golimumab behandelten Patienten (Inzidenz pro 100 Patientenjahre: 132,0; 95 %-KI: 123,3-141,1) im Vergleich zu 20,2 % der Patienten in den Kontrollgruppen (Inzidenz pro 100 Patientenjahre: 122,3; 95 %-KI: 109,5-136,2) Infektionen beobachtet. In den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Studien mit einer medianen Nachbeobachtung von ca. 4 Jahren betrug die Inzidenz an Infektionen pro 100 Patientenjahre bei den mit Golimumab behandelten Patienten 81,1 Ereignisse; 95 %-KI: 79,5-82,8.

Im kontrollierten Abschnitt der Studien zur RA, PsA, AS und nr-axSpA wurden bei 1,2 % der mit Golimumab behandelten Patienten und bei 1,2 % der Patienten in den Kontrollgruppen schwerwiegende Infektionen beobachtet. Die Inzidenz an schwerwiegenden Infektionen pro 100 Patientenbeobachtungsjahre betrug in den kontrollierten Abschnitten der Studien zu RA, PsA, AS und nr-axSpA 7,3; 95 %-KI: 4,6-11,1 bei der Behandlungsgruppe unter Golimumab 100 mg, 2,9; 95 %-KI: 1,2-6,0 bei der Behandlungsgruppe unter Golimumab 50 mg und 3,6; 95 %-KI: 1,5-7,0 bei der Placebogruppe. Im kontrollierten Abschnitt der Studien zur Induktionsbehandlung bei CU mit Golimumab wurden bei 0,8 % der mit Golimumab behandelten Patienten im Vergleich zu 1,5 % der Patienten in den Kontrollgruppen schwerwiegende Infektionen beobachtet. Zu den unter Golimumab beobachteten schwerwiegenden Infektionen zählten: Tuberkulose, bakterielle Infektionen einschließlich Sepsis und Pneumonie, invasive Pilzinfektionen und andere opportunistische Infektionen. Einige dieser Infektionen verliefen tödlich. In den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien mit einer medianen Nachbeobachtung von bis zu 3 Jahren wurde bei

Patienten, die Golimumab 100 mg erhielten, eine höhere Inzidenz an schwerwiegenden Infektionen, einschließlich opportunistischen Infektionen und TB, beschrieben als bei Patienten, die Golimumab 50 mg erhielten. Die Inzidenz aller schwerwiegenden Infektionen pro 100 Patientenjahre betrug 4,1; 95 %-KI: 3,6-4,5 bei den Patienten, die Golimumab 100 mg erhielten, und 2,5; 95 %-KI: 2,0-3,1 bei den Patienten, die Golimumab 50 mg erhielten.

Maligne Erkrankungen

Lymphom

In den Pivotalstudien war die Inzidenz an Lymphomen bei den mit Golimumab behandelten Patienten höher als in der Allgemeinbevölkerung erwartet. In den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten dieser Studien mit einer medianen Nachbeobachtung von bis zu 3 Jahren wurde bei Patienten, die Golimumab 100 mg erhielten, eine höhere Lymphom-Inzidenz beschrieben als bei Patienten, die Golimumab 50 mg erhielten. Lymphome wurden bei 11 Patienten (1 in den Behandlungsgruppen mit Golimumab 50 mg und 10 in den Behandlungsgruppen mit Golimumab 100 mg) diagnostiziert. Die Inzidenz (95 %-KI) pro 100 Patientenbeobachtungsjahre betrug für Golimumab 50 mg 0,03 (0,00–0,15), für Golimumab 100 mg 0,13 (0,06–0,24) Ereignisse und für Placebo 0,00 (0,00–0,57). Der Großteil der Lymphome trat in der Studie GO-AFTER auf, für die Patienten mit vorheriger Exposition zu TNF-Blockern, mit längerer Dauer der Erkrankung und mit stärker therapierefraktärer Erkrankung rekrutiert wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere maligne Erkrankungen außer Lymphomen

In den kontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien sowie bis zum Ablauf einer ca. 4-jährigen Beobachtung entsprach die Inzidenz an anderen malignen Erkrankungen als Lymphomen (mit Ausnahme der Inzidenz an nicht melanomatösem Hautkrebs) unter Golimumab der Inzidenz in den Kontrollgruppen. Bis zum Ablauf einer ca. 4-jährigen Nachbeobachtung war die Inzidenz an anderen malignen Erkrankungen als Lymphomen (mit Ausnahme der Inzidenz an nicht melanomatösem Hautkrebs) vergleichbar mit derjenigen der Gesamtbevölkerung.

Bei 5 mit Placebo, 10 mit Golimumab 50 mg und 31 mit Golimumab 100 mg behandelten Patienten wurde in den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien mit einer medianen Nachbeobachtung von bis zu 3 Jahren ein nicht melanomatöser Hautkrebs diagnostiziert. Die Inzidenz (95 %-KI) pro 100 Patientenbeobachtungsjahre betrug für Golimumab (kombiniert) 0,36 (0,26-0,49) und für Placebo 0,87 (0,28-2,04).

Maligne Erkrankungen, bei denen es sich nicht um ein Melanom, einen nicht melanomatösen Hautkrebs oder ein Lymphom handelte, wurden in den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien mit einer medianen Nachbeobachtung von bis zu 3 Jahren bei 5 mit Placebo, 21 mit Golimumab 50 mg und 34 mit Golimumab 100 mg behandelten Patienten diagnostiziert. Die Inzidenz (95 %-KI) pro 100 Patientenbeobachtungsjahre betrug für Golimumab (kombiniert) 0,48 (0,36-0,62) und für Placebo 0,87 (0,28-2,04) (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien zur Anwendung bei Asthma bronchiale beschriebene Fälle

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

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

diesen Erkrankungen 0,00 (95 %-KI: 0,00–2,94) pro 100 Patientenbeobachtungsjahre. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Neurologische Ereignisse

In den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von bis zu 3 Jahren wurde eine höhere Inzidenz an Demyelinisierung bei Patienten beobachtet, die 100 mg Golimumab erhielten, als bei Patienten, die 50 mg Golimumab erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Erhöhte Leberwerte

Im kontrollierten Abschnitt der Pivotalstudien zur RA und PsA kam es bei einem ähnlichen Anteil der Patienten in der Golimumab- wie in der Kontrollgruppe (22,1 bis 27,4 % der Patienten) zu einem leichten Anstieg der ALT ($> 1 \times$ und $< 3 \times$ obere Normgrenze [ONG]); in den Studien zur AS und nr-axSpA war der Anteil der Patienten, bei denen ein leichter Anstieg der ALT auftrat, bei den mit Golimumab behandelten Patienten (26,9 %) höher als bei den Patienten in den Kontrollgruppen (10,6 %). In den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien zur RA bzw. PsA mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von ca. 5 Jahren war die Inzidenz an leichten ALT-Erhöhungen bei den mit Golimumab behandelten Patienten ähnlich wie bei den Patienten in den Kontrollgruppen. Im kontrollierten Abschnitt der Pivotalstudien zur Induktionsbehandlung bei CU mit Golimumab kam es bei einem vergleichbaren Anteil der Patienten in der Golimumab- wie in der Kontrollgruppe (8,0 % bzw. 6,9 %) zu einem leichten Anstieg der ALT ($> 1 \times$ und $< 3 \times$ ONG). In den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien zur CU mit einer medianen Nachbeobachtung von ca. 2 Jahren betrug der Anteil der Patienten mit leichten ALT-Erhöhungen 24,7 % bei den Patienten, die Golimumab während der Erhaltungsphase der CU-Studie erhielten.

Im kontrollierten Abschnitt der Pivotalstudien zur RA und AS kam es gelegentlich zu einer Erhöhung der ALT auf $\geq 5 \times$ ONG, und zwar bei einem größeren Anteil der mit Golimumab behandelten Patienten (0,4 bis 0,9 %) als der Patienten in den Kontrollgruppen (0,0 %). Eine solche Tendenz wurde in der PsA-Patientengruppe nicht beobachtet. In den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien zur RA, PsA und AS mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 5 Jahren war die Inzidenz an ALT-Erhöhungen $\geq 5 \times$ ONG bei den mit Golimumab behandelten Patienten ähnlich wie bei den Patienten in den Kontrollgruppen. Im Allgemeinen waren diese Erhöhungen nicht von Symptomen begleitet und die Veränderungen bildeten sich sowohl unter Fortführung der Therapie als auch nach dem Absetzen von Golimumab oder einer Modifikation der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel teilweise oder vollständig zurück. Es wurden keine Fälle in den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der nr-axSpA-Studie (bis zu 1 Jahr) berichtet. In den kontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien zur Induktionsbehandlung bei CU mit Golimumab trat ein Anstieg der ALT $\geq 5 \times$ ONG bei einem ähnlichen Anteil der Patienten unter Golimumab wie bei den mit Placebo behandelten Patienten (0,3 % bzw. 1,0 %) auf. In den kontrollierten und unkontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien zur CU mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von ca. 2 Jahren betrug der Anteil der Patienten mit ALT-Erhöhungen $\geq 5 \times$ ONG 0,8 % bei Patienten unter Golimumab während der Erhaltungsphase der CU-Studie.

Im Rahmen der Pivotalstudien zur Anwendung bei RA, PsA, AS und nr-axSpA trat bei einem mit Golimumab behandelten Patienten einer RA-Studie, der eine vorbestehende Leberfunktionsstörung aufwies und als konfundierend eingestufte Arzneimittel erhielt, eine nicht-infektiöse letal verlaufende Hepatitis mit Ikterus auf. Die Funktion von Golimumab als beteiligter oder verschlimmernder Faktor kann nicht ausgeschlossen werden.

Reaktionen an der Injektionsstelle

In den kontrollierten Abschnitten der Pivotalstudien traten bei 5,4 % der mit Golimumab behandelten Patienten, verglichen mit 2,0 % der Patienten in den Kontrollgruppen, Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Die Anwesenheit von Antikörpern gegen Golimumab kann das Risiko für Reaktionen an der Injektionsstelle erhöhen. Die Reaktionen an der Injektionsstelle waren in den meisten Fällen leicht- bis mäßiggradig ausgeprägt, die häufigste Form war ein Erythem an der Injektionsstelle. Reaktionen an der Injektionsstelle erforderten im Allgemeinen keine Absetzung des Arzneimittels.

In kontrollierten Phase-IIb- und/oder Phase-III-Studien zur Anwendung bei RA, PsA, AS, nr-axSpA, schwerem persistierendem Asthma bronchiale und Phase-II/III-Studien zur CU traten bei den mit Golimumab behandelten Patienten keine anaphylaktischen Reaktionen auf.

Autoimmunantikörper

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Gotenfia ist ein biologisch/biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

(Woche 4) nach der ersten Applikation von Golimumab beobachtet und im Allgemeinen bis Woche 24 aufrechterhalten.

Klinische Wirksamkeit

Rheumatoide Arthritis

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

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

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

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

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

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

Symptomatik

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

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

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

Tabelle 2
Wichtigste Ergebnisse zur Wirksamkeit aus den kontrollierten Abschnitten der Studien GO-FORWARD, GO-AFTER und GO-BEFORE

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

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

* $p \leq 0,001$

n.z.: Nicht zutreffend

In der Studie GO-BEFORE erbrachte die Primäranalyse der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis (Vergleich der kombinierten Behandlungsgruppen unter Golimumab 50 und 100 mg plus MTX mit der alleinigen Anwendung von MTX hinsichtlich des ACR50-Ansprechens) in Woche 24 kein statistisch signifikantes Ergebnis ($p = 0,053$). In Woche 52 war im Gesamtkollektiv

der prozentuale Anteil der Patienten, die ein ACR-Ansprechen erreichten, in der Behandlungsgruppe unter Golimumab 50 mg plus MTX zwar im Allgemeinen, jedoch nicht statistisch signifikant höher als unter der alleinigen Anwendung von MTX (siehe Tabelle 2). Zusätzliche Auswertungen wurden bei Untergruppen durchgeführt, die die indizierte Patientenpopulation mit schwerer, aktiver und progredienter RA widerspiegeln. Der Vergleich von Golimumab 50 mg plus MTX mit der alleinigen Anwendung von MTX erbrachte für die indizierte Population einen allgemein stärkeren Effekt als für das Gesamtkollektiv.

In den Studien GO-FORWARD und GO-AFTER wurde in Woche 14 und in Woche 24 ein klinisch aussagefähiges und statistisch signifikantes Ansprechen gemäß der *Disease Activity Scale* (DAS)28 zu jedem vorgegebenen Zeitpunkt beobachtet ($p \leq 0,001$). Bei Patienten, die in dem Golimumab Behandlungsregime blieben, in das sie zu Studienbeginn randomisiert wurden, hielt das DAS28-Ansprechen bis Woche 104 an. Bei den Patienten, die in der Studie blieben und mit Golimumab behandelt wurden, war das DAS28-Ansprechen von Woche 104 bis Woche 256 vergleichbar.

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

Radiologisches Ansprechen

In der Studie GO-BEFORE wurde der Grad der strukturellen Schädigung anhand der Veränderung des vdH-S-Scores gegenüber seinem Ausgangswert bestimmt; beim vdH-S-Score handelt es sich um einen zusammengesetzten Score der strukturellen Schädigung, bei dem das Ausmaß und die Zahl der Gelenkerosionen sowie der Grad der Gelenkspaltverengung an Händen/Handgelenken und Füßen radiologisch bestimmt werden. Die wichtigsten Ergebnisse zur 50-mg-Dosis Golimumab in Woche 52 sind in Tabelle 3 dargestellt.

Die Zahl der Patienten ohne Auftreten neuer Erosionen bzw. mit einer Veränderung des vdH-S-Gesamtscores von ≤ 0 gegenüber dem Ausgangswert war in der Behandlungsgruppe unter Golimumab signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p = 0,003$). Die in Woche 52 beschriebenen radiologischen Befunde wurden bis Woche 104 aufrechterhalten. Bei den Patienten, die in der Studie blieben und mit Golimumab behandelt wurden, waren die radiologischen Befunde von Woche 104 bis Woche 256 vergleichbar.

Tabelle 3
Mittlere radiologische Veränderungen (Standardabweichung) des vdH-S-Gesamtscores in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert im Gesamtkollektiv der Studie GO-BEFORE

	Placebo plus MTX	Golimumab 50 mg plus MTX
n ^a	160	159
Gesamtscore		
Ausgangswert	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erosionsscore		
Ausgangswert	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)

Score für die Gelenkspaltverengung		
Ausgangswert	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a Die Zahl n gibt die Zahl der randomisierten Patienten wieder.

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Körperliche Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die körperliche Funktionsfähigkeit und die Behinderung wurden in den Studien GO-FORWARD und GO-AFTER anhand des Behinderungsindex des HAQ-DI als separater Endpunkt bestimmt. In diesen Studien zeigte sich beim HAQ-DI in Woche 24 unter Golimumab eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert, verglichen mit der Kontrollgruppe. Bei Patienten, die in dem Golimumab Behandlungsregime blieben, in das sie zu Studienbeginn randomisiert wurden, hielt die Verbesserung des HAQ-DI bis Woche 104 an. Bei den Patienten, die in der Studie blieben und Golimumab erhielten, war die Verbesserung des HAQ-DI von Woche 104 bis Woche 256 vergleichbar.

In der Studie GO-FORWARD wurde in Woche 24 bei den mit Golimumab behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität gemäß dem Score für die körperliche Komponente des SF-36 aufgezeigt. Bei Patienten, die in dem Golimumab Behandlungsregime blieben, in das sie zu Studienbeginn randomisiert wurden, hielt die Verbesserung der körperlichen Komponente im SF-36 bis Woche 104 an. Bei den Patienten, die in der Studie blieben und Golimumab erhielten, war die Verbesserung der körperlichen Komponente im SF-36 von Woche 104 bis Woche 256 ähnlich. In den Studien GO-FORWARD und GO-AFTER wurde eine statistisch signifikante Verbesserung beim Parameter Erschöpfung beobachtet. Der Parameter Erschöpfung wurde bestimmt anhand der Fatigue-Skala des Fragebogensystems *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (FACIT-F).

Psoriasis-Arthritis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Golimumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (GO-REVEAL) bei 405 erwachsenen Patienten untersucht, bei denen trotz der Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) oder mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) eine aktive PsA (≥ 3 geschwollene und ≥ 3 druckschmerzhaft Gelenke) vorlag. Bei den Patienten in dieser Studie bestand seit mindestens 6 Monaten eine diagnostizierte PsA, und die Patienten wiesen eine zumindest leichtgradige psoriatische Erkrankung auf. Es wurden Patienten mit allen Subtypen der Psoriasis-Arthritis rekrutiert, einschließlich Patienten mit polyartikulärer Arthritis ohne Rheumaknoten (43 %), Patienten mit asymmetrischer peripherer Arthritis (30 %), Patienten mit Befall der distalen Interphalangealgelenke (DIP) (15 %), Patienten mit Spondylitis und peripherer Arthritis (11 %) sowie Patienten mit Arthritis mutilans (1 %). Eine vorangegangene Therapie mit einem TNF-Blocker war nicht zulässig. Golimumab oder Placebo wurde in Abständen von 4 Wochen subkutan verabreicht. Die Patienten wurden randomisiert der Anwendung von Placebo, Golimumab 50 mg oder Golimumab 100 mg zugewiesen. Patienten, die Placebo erhielten, wurden nach Woche 24 auf Golimumab 50 mg umgestellt. In Woche 52 traten die Patienten in eine offene Langzeiterweiterung ein. Bei ca. 48 % der Patienten wurde die Anwendung von Methotrexat in gleichbleibender Dosierung (≤ 25 mg/Woche) beibehalten. Die ko-primären Endpunkte waren der prozentuale Anteil der Patienten, die in Woche 14 ein ACR20-Ansprechen erzielten und die Veränderung des für PsA modifizierten vdH-S-Gesamtscores in Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert.

Im Allgemeinen wurden zwischen den Dosierungsregimen mit Golimumab 50 mg und Golimumab 100 mg bis Woche 104 keine klinisch relevanten Unterschiede im Hinblick auf die Wirksamkeitsparameter beobachtet. Laut Studiendesign konnten die Patienten nach Ermessen des Prüfarztes zwischen den Dosierungen von 50 mg und 100 mg Golimumab wechseln.

Symptomatik

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

Tabelle 4
Wichtigste Ergebnisse zur Wirksamkeit in der Studie GO-REVEAL

	Placebo	Golimumab 50 mg*
n ^a	113	146
Prozentualer Anteil der Responder unter den Patienten		
ACR20		
Woche 14	9 %	51 %
Woche 24	12 %	52 %
ACR50		
Woche 14	2 %	30 %
Woche 24	4 %	32 %
ACR70		
Woche 14	1 %	12 %
Woche 24	1 %	19 %
PASI^b75^c		
Woche 14	3 %	40 %
Woche 24	1 %	56 %

* $p < 0,05$ für alle Vergleiche.

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

^b *Psoriasis Area and Severity Index*

^c Auf der Grundlage einer Untergruppe von Patienten mit einer Beteiligung von ≥ 3 % der Körperoberfläche bei Studienbeginn: 79 Patienten (69,9 %) in der Placebogruppe und 109 (74,3 %) in der Gruppe mit Golimumab 50 mg.

Ein Ansprechen wurde bei der ersten Beurteilung (Woche 4) nach der ersten Applikation von Golimumab beobachtet. Bei den Patienten mit den PsA-Subtypen „polyartikuläre Arthritis ohne Rheumaknoten“ und „asymmetrische periphere Arthritis“ war das in Woche 14 beobachtete ACR20-Ansprechen ähnlich. Die Zahl der Patienten mit anderen PsA-Subtypen war zu gering, um eine aussagekräftige Beurteilung zu erlauben. Das in den Golimumab Behandlungsgruppen beobachtete Ansprechen war bei den Patienten mit MTX-Begleitmedikation und den Patienten ohne MTX-Begleitmedikation ähnlich. Von 146 Patienten, die zu Golimumab 50 mg randomisiert wurden, waren in Woche 104 noch 70 Patienten unter dieser Behandlung. Von diesen 70 Patienten wiesen 64, 46 bzw. 31 Patienten ein ACR 20/50/70-Ansprechen auf. Bei den Patienten, die in der Studie blieben und Golimumab erhielten, wurden von Woche 104 bis Woche 256 ähnliche ACR 20/50/70-Ansprechraten beobachtet.

In den Wochen 14 und 24 wurde außerdem ein statistisch signifikantes DAS28-Ansprechen beobachtet ($p < 0,05$).

In Woche 24 wurden bei den mit Golimumab behandelten Patienten Verbesserungen bei den Parametern der für die Psoriasis-Arthritis charakteristischen peripheren Aktivität (z. B. Zahl geschwollener Gelenke, Zahl schmerzender/druckschmerzhafter Gelenke, Daktylitis und Enthesitis) festgestellt. Die Behandlung mit Golimumab führte zu einer signifikanten Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit gemäß HAQ-DI sowie zu einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß den Summenscores für die körperliche und psychische Komponente des SF-36. Bei Patienten, die bei dem Golimumab Behandlungsregime blieben, in das sie zu Studienbeginn randomisiert wurden, hielten das DAS28- und HAQ-DI-Ansprechen bis Woche 104 an. Bei den Patienten, die in der Studie blieben und mit Golimumab behandelt wurden, waren das DAS28- und HAQ-DI-Ansprechen von Woche 104 bis Woche 256 vergleichbar.

Radiologisches Ansprechen

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

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

Axiale Spondyloarthritis

Ankylosierende Spondylitis

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

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

Tabelle 5
Wichtigste Ergebnisse zur Wirksamkeit in der Studie GO-RAISE

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

* $p \leq 0,001$ für alle Vergleiche

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

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

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

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

Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis

GO-AHEAD

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Golimumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (GO-AHEAD) bei 197 erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver nr-axSpA (definiert als solche Patienten, die die ASAS-Klassifikationskriterien einer axialen Spondyloarthritis, nicht jedoch die modifizierten New-York-Kriterien für ankylosierende Spondylitis [AS] erfüllten) untersucht. Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, wiesen trotz bestehender oder vorangegangener Therapie mit NSARs eine aktive Erkrankung auf (definiert als BASDAI-Score ≥ 4 und als Wert ≥ 4 auf der visuellen Analogskala [VAS] von 0 bis 10 cm für den Gesamt-Rückenschmerz) und waren nicht mit Biologika, einschließlich TNF-Blockern, vorbehandelt. Die Patienten wurden randomisiert der Anwendung von Placebo oder Golimumab 50 mg, in Abständen von 4 Wochen subkutan verabreicht, zugewiesen. In Woche 16 wurden die Patienten in eine unverblindete Studienphase aufgenommen, in der alle Patienten bis Woche 48 Golimumab 50 mg erhielten, das alle vier Wochen subkutan verabreicht wurde. Bewertungen der Wirksamkeit wurden bis Woche 52 und Nachbeobachtungen bezüglich Sicherheit bis Woche 60 durchgeführt. Etwa 93 % der Patienten, die zu Beginn der unverblindeten Studienverlängerung (Woche 16) Golimumab erhielten, wurden bis zum Ende der Studie weiterbehandelt (Woche 52). Ausgewertet wurde sowohl die *All Treated*- (AT, N = 197) als auch die *Objective Signs of Inflammation*-Patientengruppe (OSI, N = 158, definiert durch erhöhtes CRP und/oder mittels MRT nachgewiesenen Anzeichen einer Sakroiliitis zu Studienbeginn). Bis Woche 16 wurden placebokontrollierte Daten zur Wirksamkeit erhoben und analysiert. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einem ASAS 20-Ansprechen in Woche 16. Die wichtigsten Ergebnisse sind in Tabelle 6 aufgeführt und unten beschrieben.

Tabelle 6
Wichtigste Ergebnisse zur Wirksamkeit in der Studie GO-AHEAD in Woche 16

Besserung der Krankheitszeichen und Symptome				
	<i>All treated</i> -Patientengruppe (AT)		<i>Objective signs of inflammation</i> -Patientengruppe (OSI)	
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Prozentualer Anteil der Responder unter den Patienten				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**

ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
ASAS partielle Remission	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C ^b < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
Entzündungshemmung in den sakroiliakalen (SI) Gelenken gemessen mittels MRT				
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Mittlere Veränderung des SPARCC ^d MRT Scores für das Sakroiliakalgelenk	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n gibt die Zahl der randomisierten und behandelten Patienten wieder

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

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

^d SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

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

* p < 0,05 für Golimumab vs. Placebo

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

Bei den mit Golimumab 50 mg behandelten Patienten zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Wirbelsäulenmobilität bewertet anhand BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) und der körperlichen Funktionsfähigkeit beurteilt mittels BASFI verglichen zu den Patienten unter Placebo (p < 0,0001). Bei den Patienten, die Golimumab erhielten, kam es, im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten, signifikant häufiger zu Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bewertet mittels ASQoL, EQ-5D und der Scores für die körperliche und mentale Komponente des SF-36 sowie signifikant häufiger zu Verbesserungen der Leistungsfähigkeit, beurteilt anhand der stärkeren Reduktion von Arbeitsunfähigkeit und Aktivitätsbeeinträchtigung, ermittelt anhand des WPAI-Fragebogens.

Für alle oben beschriebenen Endpunkte wurden auch in der OSI-Patientengruppe statistisch signifikante Ergebnisse in Woche 16 gezeigt.

Sowohl in der AT- als auch in der OSI-Patientengruppe hielt die Besserung der Anzeichen und Symptome, der Wirbelsäulenmobilität, der körperlichen Funktionsfähigkeit, der Lebensqualität und der Produktivität, die in Woche 16 bei Patienten unter Behandlung mit Golimumab 50 mg beobachtet wurden, bei den Patienten an, die bis Woche 52 in der Studie blieben.

GO-BACK

Die Wirksamkeit und Sicherheit einer fortgesetzten Golimumab-Behandlung (bei voller oder reduzierter Dosierungshäufigkeit) im Vergleich zu einem Absetzen der Behandlung wurde bei erwachsenen Patienten (im Alter von 18-45 Jahren) mit aktiver nr-axSpA untersucht, die über einen Zeitraum von 10 Monaten monatlich unverblindet Golimumab erhielten und eine anhaltende Remission zeigten (GO-BACK). Geeignete Patienten (die bis Monat 4 ein klinisches Ansprechen und sowohl in Monat 7 als auch in Monat 10 einen inaktiven Krankheitsstatus (ASDAS <1,3) erreichten) wurden in die doppelblinde Absetzphase aufgenommen und zu einer Fortsetzung der monatlichen

Behandlung mit Golimumab (vollständiges Behandlungsregime, N = 63), einer zweimonatlichen Golimumab Behandlung (reduziertes Behandlungsregime, N = 63) oder einer monatlichen Placebo-Behandlung (Absetzen der Behandlung, N = 62) für bis zu ca. 12 Monaten randomisiert.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Patienten ohne Krankheitsschub. Patienten, bei denen ein Schub auftrat, d. h. bei denen bei zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen ein ASDAS-Score erhoben wurde, der entweder einen absoluten Score von $\geq 2,1$ oder einen Anstieg nach dem Absetzen von $\geq 1,1$ im Vergleich zu Monat 10 (Ende der unverblindeten Studienphase) zeigte, erhielten erneut monatlich Golimumab in einer unverblindeten Nachbehandlungsphase, um das klinische Ansprechen zu untersuchen.

Klinisches Ansprechen nach Absetzen der doppelblinden Behandlung

Unter den 188 Patienten mit inaktiver Erkrankung, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Behandlung erhielten, trat bei einem signifikant ($p < 0,001$) größeren Anteil der Patienten kein Krankheitsschub auf, wenn die Behandlung mit Golimumab entweder mit dem vollständigen (84,1 %) oder dem reduzierten Behandlungsregime (68,3 %) fortgesetzt wurde, im Vergleich zum Absetzen der Behandlung (33,9 %).

Tabelle 7
Analyse des Anteils der Studienteilnehmer ohne Krankheitsschub^a
Vollständiges Analysenset der Population (Studienphase 2 - Doppelblind)

Behandlung	n/N	%	Unterschied in % vs. Placebo	
			Schätzung (95 % KI) ^b	p-Wert ^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		

Das vollständige Analysenset umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer, deren Erkrankung in Phase 1 inaktiv war und die mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation erhalten haben.

^a Definiert als ASDAS-Score an zwei aufeinanderfolgenden Besuchsterminen mit jeweils entweder einem absoluten Score von $\geq 2,1$ oder einem Anstieg nach Absetzen der Behandlung von $\geq 1,1$ im Vergleich zu Monat 10 (Besuchstermin 23).

^b Rate für Fehler 1. Art bei den Vergleichen mehrerer Behandlungen (GLM SC QMT vs. Placebo und GLM SC Q2MT vs. Placebo) wurde mithilfe eines sequentiellen (Step-down) Testverfahrens kontrolliert. Abgeleitet auf Grundlage der stratifizierten Methode von Miettinen und Nurminen mit CRP-Spiegel (> 6 mg/l oder ≤ 6 mg/l) als Stratifizierungsfaktor.

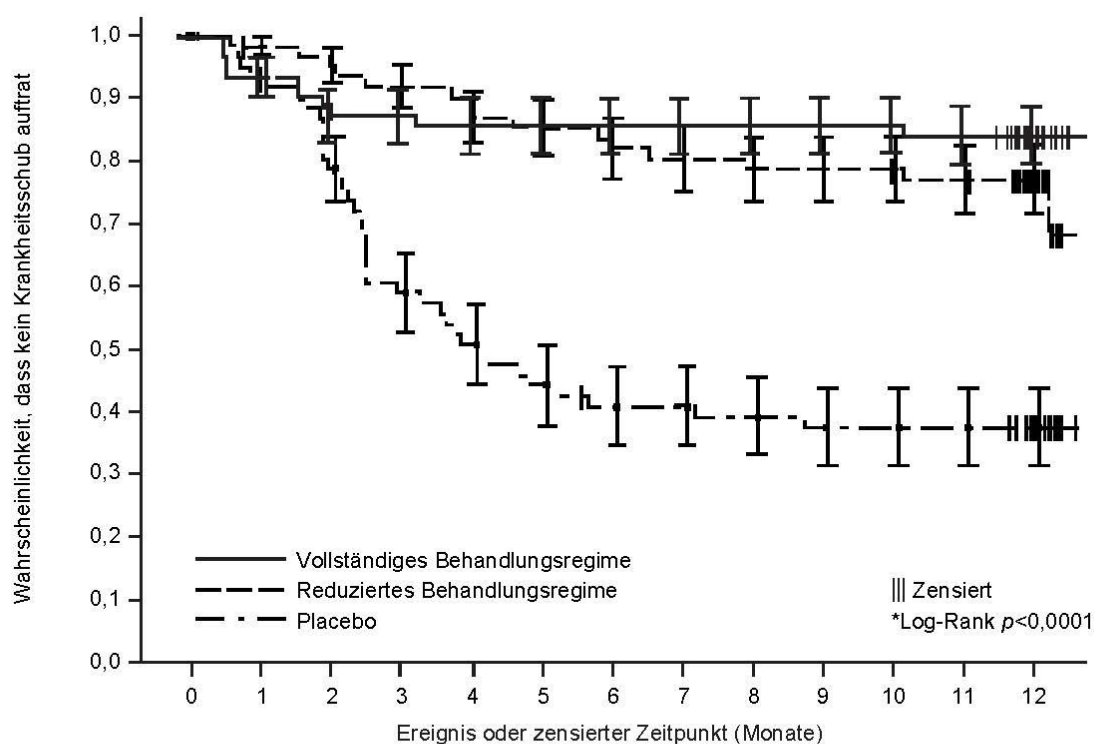
Studienteilnehmer, die Phase 2 vorzeitig und vor einem „Schub“ abgebrochen haben, werden als „Schub“ gezählt.

N = Gesamtzahl der Studienteilnehmer; n = Anzahl der Studienteilnehmer ohne Schub; GLM = Golimumab;

SC = subkutan; QMT = monatliche Dosierung; Q2MT = zweimonatliche Dosierung.

Der Unterschied in der Zeit bis zum ersten Schub zwischen der Gruppe, die die Behandlung abgesetzt hat und den beiden jeweiligen Behandlungsgruppen mit Golimumab ist in Abbildung 1 dargestellt (Log-Rank $p < 0,0001$ je Vergleich). In der Placebogruppe begannen die Krankheitsschübe etwa 2 Monate nach Absetzen von Golimumab, wobei die Mehrzahl der Schübe innerhalb von 4 Monaten nach Absetzen der Behandlung auftrat (Abbildung 1).

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Krankheitsschub



Anzahl Risikopatienten

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
Placebo	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	10

*Endpunkt nicht für Multiplizität adjustiert. Stratifiziert nach CRP-Spiegel (> 6 mg/l oder ≤ 6 mg/l): Ein Schub wurde definiert als ASDAS-Score an zwei aufeinanderfolgenden Besuchsterminen, mit jeweils entweder einem absoluten Score von $\geq 2,1$ oder einem Anstieg von $\geq 1,1$ nach Absetzen der Behandlung im Vergleich zu Monat 10 (Besuchstermin 23). Studienteilnehmer, bei denen kein Schub auftrat, wurden in Phase 2 der doppelblinden Behandlung entweder zum Zeitpunkt des Absetzens oder in Monat 13 zensiert. Der Beginn der Phase 2 entspricht Tag 1 der Kaplan-Meier-Kurve für das vollständige Analysenset.

Klinisches Ansprechen auf eine erneute Behandlung nach einem Krankheitsschub

Klinisches Ansprechen wurde definiert als eine BASDAI-Verbesserung von ≥ 2 oder ≥ 50 % im Vergleich zum Mittelwert der zwei aufeinanderfolgenden BASDAI-Scores, die den Krankheitsschub definierten. Von den 53 Studienteilnehmern mit reduziertem Dosierungsregime oder Absetzen der Behandlung, die einen bestätigten Krankheitsschub hatten, erreichten 51 Studienteilnehmer (96,2 %) innerhalb der ersten 3 Monate der erneuten Behandlung ein klinisches Ansprechen auf Golimumab, wenngleich weniger Patienten (71,7 %) es für die gesamten 3 Monate aufrechterhalten konnten.

Colitis ulcerosa

Die Wirksamkeit von Golimumab wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien bei erwachsenen Patienten untersucht.

In der Induktionstherapiestudie (PURSUIT-Induction) wurden Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (Mayo-Score von 6 bis 12; Endoskopie-Subscore ≥ 2) untersucht, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen bzw. diese nicht vertragen hatten oder Kortikosteroid-abhängig waren. In der Studienphase zur Dosisbestätigung wurden 761 Patienten randomisiert und erhielten entweder 400 mg Golimumab s.c. in Woche 0 und 200 mg in Woche 2, 200 mg Golimumab s.c. in Woche 0 und 100 mg in Woche 2 oder Placebo s.c. in den Wochen 0 und 2. Begleitend waren stabile Dosen oraler Aminosalizylate, Kortikosteroide und/oder Immunmodulatoren erlaubt. Die Wirksamkeit von Golimumab wurde in dieser Studie bis einschließlich Woche 6 untersucht.

Die Ergebnisse der Erhaltungstherapiestudie (PURSUIT-Maintenance) basierten auf der Auswertung von 456 Patienten, die zuvor ein klinisches Ansprechen auf die Induktionsbehandlung mit Golimumab erzielt hatten. Die Patienten erhielten randomisiert Golimumab 50 mg, Golimumab 100 mg oder Placebo subkutan alle 4 Wochen. Stabile Dosen oraler Aminosalicylate und/oder Immunmodulatoren waren begleitend erlaubt. Kortikosteroide mussten zu Beginn der Erhaltungstherapiestudie ausgeschlichen werden. Die Wirksamkeit von Golimumab wurde in dieser Studie bis einschließlich Woche 54 untersucht. Patienten, die die Erhaltungstherapiestudie in Woche 54 abgeschlossen hatten, setzten die Behandlung in einer Studienverlängerung fort, bei der die Wirksamkeit bis Woche 216 untersucht wurde. Die Bewertung der Wirksamkeit in der Studienverlängerung basierte auf Veränderungen des Kortikosteroidgebrauchs, der globalen Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PGA, *Physician's Global Assessment*) und der Verbesserung der Lebensqualität gemessen anhand des IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*).

Tabelle 8
Die wichtigsten Ergebnisse der Studien PURSUIT-Induction und PURSUIT-Maintenance bezüglich Wirksamkeit

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

N = Anzahl der Patienten

** $p \leq 0,001$

* $p \leq 0,01$

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

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

^c definiert als Mayo-Endoskopie-Subscore von 0 oder 1

^d nur Golimumab Induktion

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

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

^g Bei Patienten mit einem Gewicht von weniger als 80 kg zeigte ein größerer Anteil der Patienten, die eine Erhaltungstherapie mit 50 mg erhalten hatten, eine anhaltende klinische Remission verglichen mit den Patienten, die Placebo erhalten hatten.

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

Unter den 54 % der Patienten (247/456), die zu Beginn des PURSUIT-Maintenance-Studienprogramms zusätzlich Kortikosteroide erhalten hatten, war der Anteil der Patienten mit anhaltendem klinischen Ansprechen bis einschließlich Woche 54 und ohne begleitende Anwendung von Kortikosteroiden in Woche 54 in der 50-mg-Gruppe (38 %, 30/78) und 100-mg-Gruppe (30 %, 25/82) höher als in der Placebo-Gruppe (21 %, 18/87). In der 50-mg-Gruppe (41 %, 32/78) und 100-mg-Gruppe (33 %, 27/82) war der Anteil der Patienten, die Kortikosteroide in Woche 54 vollständig absetzten, im Vergleich zur Placebo-Gruppe (22 %, 19/87) höher. Unter den Patienten, die in die Studienverlängerung aufgenommen wurden, blieb der Anteil der Patienten, die ohne Kortikosteroid-Behandlung auskamen, im Allgemeinen bis Woche 216 unverändert.

Patienten ohne klinisches Ansprechen in Woche 6 des PURSUIT-Studienprogramms zur Induktionstherapie wurden in der PURSUIT-Maintenance-Studie mit Golimumab 100 mg alle 4 Wochen behandelt. In Woche 14 erzielten 28 % dieser Patienten ein Ansprechen, definiert anhand eines partiellen Mayo-Scores (gesenkt um ≥ 3 Punkte verglichen mit dem Induktionsbeginn). In Woche 54 waren die klinischen Ergebnisse dieser Patienten vergleichbar mit den klinischen Ergebnissen der Patienten mit einem klinischen Ansprechen in Woche 6.

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

Etwa 63 % der Patienten, die Golimumab zu Beginn der Studienverlängerung erhielten (Woche 56), wurden bis zum Ende der Studie weiterbehandelt (letzte Golimumab-Anwendung in Woche 212).

Immunogenität

Während der Behandlung mit Golimumab können sich Antikörper gegen Golimumab entwickeln. Die Bildung von Anti-Golimumab-Antikörpern kann mit einer verminderten systemischen Exposition gegenüber Golimumab einhergehen, jedoch wurde kein offensichtlicher Zusammenhang zwischen der Antikörperbildung und der Wirksamkeit beobachtet. Das Vorhandensein von Antikörpern gegen Golimumab kann das Risiko von Reaktionen an der Injektionsstelle erhöhen (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

Verteilung

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

Elimination

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

Nach subkutanen Applikationen von 50 mg Golimumab bei Patienten mit RA, PsA oder AS in Abständen von 4 Wochen erreichte die Serumkonzentration in Woche 12 ein Fließgleichgewicht. Bei begleitender Anwendung von MTX führte die Therapie mit Golimumab 50 mg s. c. alle 4 Wochen zu einem mittleren Serum-Talspiegel im Fließgleichgewicht ($\pm$ Standardabweichung) von ca. $0,6 \pm 0,4$ µg/ml bei RA-Patienten mit aktiver RA trotz MTX-Therapie bzw. von ca. $0,5 \pm 0,4$ µg/ml bei Patienten mit aktiver PsA bzw. von ca. $0,8 \pm 0,4$ µg/ml bei Patienten mit AS. Die mittleren Golimumab-Serum-Talspiegel im Fließgleichgewicht bei Patienten mit nr-axSpA waren vergleichbar mit denjenigen, die bei Patienten mit AS nach subkutaner Applikation von 50 mg Golimumab alle 4 Wochen beobachtet wurden.

Bei Patienten mit RA, PsA oder AS, die keine Begleitmedikation mit MTX erhielten, waren die Talspiegel von Golimumab im Fließgleichgewicht um ca. 30 % niedriger als bei Patienten, die Golimumab plus MTX erhielten. Bei einer begrenzten Anzahl von Patienten mit RA, die mit subkutanem Golimumab über einen Zeitraum von 6 Monaten behandelt wurden, verringerte die begleitende Anwendung von MTX die apparente Clearance von Golimumab um ca. 36 %. Die Analyse der Populationspharmakokinetik ergab jedoch keine Hinweise auf eine Beeinflussung der apparenten Clearance von Golimumab durch die begleitende Anwendung von NSAR, oralen Kortikosteroiden oder Sulfasalazin.

Nach Induktionsdosen von 200 mg und 100 mg Golimumab in Woche 0 bzw. 2 und anschließenden Erhaltungsdosen von 50 mg oder 100 mg Golimumab s.c. in Abständen von 4 Wochen bei Patienten mit CU erreichten die Serumkonzentrationen von Golimumab etwa 14 Wochen nach Beginn der Therapie ein Fließgleichgewicht (Steady State). Die Therapie mit 50 mg oder 100 mg Golimumab s.c. alle 4 Wochen während der Erhaltungsphase führte zu einem mittleren Serum-Talspiegel im Fließgleichgewicht von etwa $0,9 \pm 0,5$ µg/ml bzw. $1,8 \pm 1,1$ µg/ml.

Bei Patienten mit CU unter 50 mg oder 100 mg Golimumab s.c. alle 4 Wochen zeigte die gleichzeitige Anwendung von Immunmodulatoren keine wesentliche Auswirkung auf die Serum-Talspiegel von Golimumab im Fließgleichgewicht.

Patienten, die Antikörper gegen Golimumab bildeten, wiesen im Allgemeinen niedrige Serum-Talspiegel von Golimumab im Fließgleichgewicht auf (siehe Abschnitt 5.1).

Linearität

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

Auswirkungen des Körpergewichts auf die Pharmakokinetik

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es wurden keine Studien zur Mutagenität oder zur Fruchtbarkeit bei Tieren und keine Langzeitstudien zum kanzerogenen Potenzial von Golimumab durchgeführt.

In einer Studie zur Fertilität und zur allgemeinen reproduktiven Funktion bei Mäusen war die Zahl trächtiger Mäuse nach der Anwendung eines analogen Antikörpers, der die funktionelle Aktivität von murinem TNF-alpha selektiv hemmt, reduziert. Es ist nicht geklärt, ob dieses Ergebnis auf eine Wirkung des analogen Antikörpers auf männliche und/oder auf weibliche Tiere zurückzuführen ist. Eine Studie zur Entwicklungstoxizität, die bei Mäusen nach der Anwendung desselben analogen Antikörpers sowie bei Javaneraffen nach der Anwendung von Golimumab durchgeführt wurde, lieferte keinen Hinweis auf eine maternale Toxizität, eine Embryotoxizität oder eine Teratogenität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Trehalose
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Gotenfia kann einmalig für einen Zeitraum von bis zu 15 Tagen bei Temperaturen bis maximal 25 °C gelagert werden, jedoch nicht über das auf dem Umkarton aufgedruckte, ursprüngliche Verfalldatum hinaus. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden (bis zu 15 Tage ab dem Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank).

Sobald Gotenfia bei Raumtemperatur gelagert wurde, sollte es nicht erneut gekühlt gelagert werden. Gotenfia muss entsorgt werden, wenn es nicht innerhalb der 15-tägigen Lagerung bei Raumtemperatur verwendet wird.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Gotenfia 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 ml Lösung in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einer fest fixierten Nadel (Edelstahl rostfrei) und einer Nadelkappe (latexhaltiger Kautschuk). Gotenfia ist erhältlich in Packungen mit 1 Fertigspritze und mit 3 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Gotenfia wird in einer Fertigspritze für den Einmalgebrauch geliefert. Jeder Packung liegt eine Anleitung zur Verabreichung bei, die den Gebrauch der Spritze ausführlich beschreibt. Nach der

Entnahme der Fertigspritze aus dem Kühlschrank muss 30 Minuten gewartet werden, damit der vorgefüllte Injektor bzw. die Fertigspritze Raumtemperatur erreichen kann. Erst dann kann Gotenfia injiziert werden. Die Spritze darf nicht geschüttelt werden.

Die Lösung ist klar bis leicht opalisierend und farblos bis hellgelb. Gotenfia darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung Verfärbungen, Eintrübungen oder sichtbare Fremdpartikel enthält.

Eine ausführliche Anleitung zur Vorbereitung und zur Verabreichung von Gotenfia in einer Fertigspritze enthält die Packungsbeilage.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/2009/003 [1 Fertigspritze]
EU/1/25/2009/004 [3 Fertigspritzen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I:
Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte[Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur:
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Das Schulungsprogramm besteht aus einer Patientenkarte die der Patient bei sich tragen sollte. Die Karte dient sowohl zur Erinnerung, die Daten und Ergebnisse spezifischer Tests zu dokumentieren, als

auch dazu, dem Patienten den Austausch bestimmter Informationen mit dem behandelnden Arzt/den behandelnden Ärzten über die laufende Behandlung mit dem Arzneimittel zu ermöglichen.

Die Patientenkarte soll folgende Kernaussagen enthalten:

- Erinnerung für die Patienten, die Karte allen behandelnden Ärzten, auch in Notfallsituationen, vorzulegen und Hinweis für die Ärzte, dass der Patient mit Gotenfia behandelt wird.
- Anweisung, den Arzneimittelnamen und die Chargenbezeichnung zu dokumentieren.
- Vorschrift zur Dokumentation von Art, Datum und Ergebnis von Tuberkulose Screenings.
- Hinweis, dass die Behandlung mit Gotenfia das Risiko für schwerwiegende Infektionen, opportunistische Infektionen, Tuberkulose, Hepatitis-B-Reaktivierung und Durchbruchinfektionen nach Verabreichung von Lebendimpfstoffen bei Kleinkindern, die *in utero* gegenüber Golimumab exponiert waren, erhöhen kann und Angaben, wann ein Arzt aufgesucht werden sollte.
- Kontaktinformationen des verschreibenden Arztes.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR FERTIGSPRITZEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gotenfia 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Golimumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,5 ml Fertigspritze enthält 50 mg Golimumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose, Polysorbat 80 (E 433), Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 Fertigspritze

3 Fertigspritzen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nicht schütteln.
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Die Nadelkappe enthält latexhaltigen Kautschuk. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage.

8. VERFALLDATUM

verw. bis
Bei Lagerung bei Raumtemperatur verwendbar bis _____

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

Kann einmalig für einen Zeitraum von bis zu 15 Tagen bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden, jedoch nicht über das ursprüngliche Verfalldatum hinaus.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/2009/001 [1 Fertigspritze]

EU/1/25/2009/002 [3 Fertigspritzen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Gotenfia 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT FÜR FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Gotenfia 50 mg Injektion
Golimumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

50 mg/0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR FERTIGSPRITZEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gotenfia 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Golimumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 1 ml Fertigspritze enthält 100 mg Golimumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose, Polysorbat 80 (E 433), Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 Fertigspritze

3 Fertigspritzen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nicht schütteln.
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Die Nadelkappe enthält latexhaltigen Kautschuk. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage.

8. VERFALLDATUM

verw. bis
Bei Lagerung bei Raumtemperatur verwendbar bis _____

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

Kann einmalig für einen Zeitraum von bis zu 15 Tagen bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden, jedoch nicht über das ursprüngliche Verfalldatum hinaus.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/2009/003 [1 Fertigspritze]

EU/1/25/2009/004 [3 Fertigspritzen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Gotenfia 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT FÜR FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Gotenfia 100 mg Injektion
Golimumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

100 mg/1 ml

6. WEITERE ANGABEN

**Patientenkarte zur sicheren Anwendung
Gotenfia
Golimumab**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Packungsbeilage.

Diese Patientenkarte enthält wichtige Sicherheitsinformationen, die Sie kennen müssen, bevor und während Sie mit Gotenfia behandelt werden.

Zeigen Sie diese Karte jedem Arzt, bei dem Sie in Behandlung sind.

1. Infektionen

Wenn Sie mit Gotenfia behandelt werden, können Sie sich möglicherweise leichter eine Infektion zuziehen. Infektionen können schneller fortschreiten und einen schwereren Verlauf nehmen. Darüber hinaus können manche früheren Infektionen erneut auftreten.

1.1 Vor der Behandlung mit Gotenfia:

- Sagen Sie Ihrem Arzt, wenn Sie eine Infektion haben. Wenn bei Ihnen eine Tuberkulose (TB) oder eine andere schwere Infektion vorliegt, dürfen Sie mit Gotenfia nicht behandelt werden.
- Es muss untersucht werden, ob bei Ihnen eine TB vorliegt.
Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie früher einmal eine TB hatten oder wenn Sie jemals in engem Kontakt mit jemandem standen, der einmal TB hatte.

Bitten Sie Ihren Arzt, die Art und das Datum Ihrer letzten Untersuchung(en) auf TB hier einzutragen:

Test _____	Test _____
Datum _____	Datum _____
Ergebnis _____	Ergebnis _____

- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie wissen oder den Verdacht haben, dass Sie Träger des Hepatitis-B-Virus sind.

1.2 Während und nach der Behandlung mit Gotenfia:

- Wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt, wenn bei Ihnen Symptome einer Infektion wie Fieber, Müdigkeit, (anhaltender) Husten, Atemnot, grippeähnliche Symptome, Gewichtsabnahme, Nachtschweiß, Diarrhö (Durchfall), Wunden, Zahnprobleme oder ein Brennen beim Wasserlassen auftreten.

2. Schwangerschaft und Impfungen

Falls Sie Gotenfia während der Schwangerschaft erhalten haben, ist es wichtig, den Arzt Ihres Kindes darüber zu informieren, bevor Ihr Kind irgendeine Impfung erhält. Ihr Kind sollte innerhalb von 6 Monaten nach Ihrer letzten während der Schwangerschaft erfolgten Gotenfia-Injektion keine sogenannten Lebendimpfstoffe, wie z. B. BCG (wird zum Schutz gegen Tuberkulose verwendet), erhalten.

3. Datum der Anwendungen von Gotenfia

1. Anwendung:

__/__/__

Nachfolgende Anwendungen:

__/__/__ __/__/__ __/__/__

Es ist wichtig, dass Sie und Ihr Arzt den Arzneimittelnamen und die Chargenbezeichnung schriftlich festhalten.

4. Sonstige Angaben

Name des Patienten: _____

Name des Arztes: _____

Tel.-Nr. des Arztes: _____

- Bitte bringen Sie zu jedem Arztbesuch unbedingt eine vollständige Liste aller Arzneimittel mit, die Sie außerdem anwenden.
- Tragen Sie diese Patientenkarte bitte während der 6 Monate nach der letzten Anwendung von Gotenfia ständig bei sich. Nebenwirkungen können auch noch längere Zeit nach der letzten Anwendung von Gotenfia auftreten.
- Lesen Sie die Packungsbeilage zu Gotenfia sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Gotenfia 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Golimumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Ihr Arzt wird Ihnen zudem eine Patientenkarte mit wichtigen Sicherheitsinformationen, die Sie vor und während der Behandlung mit Gotenfia beachten müssen, aushändigen.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Gotenfia und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Gotenfia beachten?
3. Wie ist Gotenfia anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Gotenfia aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Gotenfia und wofür wird es angewendet?

Gotenfia enthält den Wirkstoff Golimumab.

Gotenfia gehört zur Gruppe der sogenannten TNF-Blocker. **Bei Erwachsenen** wird Gotenfia zur Behandlung der folgenden entzündlichen Erkrankungen angewendet:

- Rheumatoide Arthritis
- Psoriasis-Arthritis
- Axiale Spondyloarthritis, einschließlich ankylosierender Spondylitis und nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis
- Colitis ulcerosa

Bei Kindern ab einem Alter von 2 Jahren wird Gotenfia für die Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis angewendet.

Gotenfia wirkt, indem es die Funktion eines Proteins hemmt, das als Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)-alpha bezeichnet wird. Dieses Protein ist an den Entzündungsprozessen des Körpers beteiligt. Die Hemmung von TNF-alpha kann Entzündungen in Ihrem Körper reduzieren.

Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke. Wenn bei Ihnen eine aktive rheumatoide Arthritis vorliegt, werden Sie zuerst andere Arzneimittel erhalten. Wenn Sie auf diese

Arzneimittel nicht gut genug ansprechen, können Sie Gotenfia erhalten, welches Sie in Kombination mit dem Arzneimittel Methotrexat anwenden werden, um

- die Symptomatik Ihrer Erkrankung zu lindern
- die Schädigung Ihrer Knochen und Gelenke zu verlangsamen und
- Ihre körperliche Funktionsfähigkeit zu verbessern.

Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke, die in der Regel mit Psoriasis (Schuppenflechte), einer entzündlichen Erkrankung der Haut, einhergeht. Wenn bei Ihnen eine aktive Psoriasis-Arthritis vorliegt, werden Sie zuerst andere Arzneimittel erhalten. Wenn Sie auf diese Arzneimittel nicht genug ansprechen, können Sie Gotenfia erhalten, um

- die Symptomatik Ihrer Erkrankung zu lindern
- die Schädigung Ihrer Knochen und Gelenke zu verlangsamen und
- Ihre körperliche Funktionsfähigkeit zu verbessern.

Ankylosierende Spondylitis und nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis

Die ankylosierende Spondylitis und die nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis sind entzündliche Erkrankungen der Wirbelsäule. Wenn bei Ihnen eine ankylosierende Spondylitis oder eine nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis vorliegt, werden Sie zuerst andere Arzneimittel erhalten. Wenn Sie auf diese Arzneimittel nicht genug ansprechen, können Sie Gotenfia erhalten, um

- die Symptomatik Ihrer Erkrankung zu lindern und
- Ihre körperliche Funktionsfähigkeit zu verbessern.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Darms. Wenn Sie an Colitis ulcerosa leiden, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Bei ungenügendem Ansprechen auf diese Arzneimittel erhalten Sie Gotenfia zur Behandlung Ihrer Erkrankung.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung, die Gelenkschmerzen und -schwellungen bei Kindern verursacht. Falls Sie an polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis erkrankt sind, werden Sie zunächst andere Medikamente erhalten. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Medikamente ansprechen, erhalten Sie Gotenfia in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der Erkrankung.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Gotenfia beachten?

Gotenfia darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Golimumab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie Tuberkulose (TB) oder eine andere schwere Infektion haben.
- wenn Sie eine mittelschwere oder schwere Herzinsuffizienz haben.

Falls Sie sich nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie vor der Anwendung von Gotenfia mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Gotenfia anwenden.

Infektionen

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, falls bei Ihnen bereits Symptome einer Infektion vorliegen oder falls während oder nach Ihrer Behandlung mit Gotenfia Symptome einer Infektion auftreten. Zu den Symptomen einer Infektion gehören Fieber, Husten, Atemnot, grippeähnliche Symptome, Durchfall, Wunden, Zahnprobleme oder ein brennendes Gefühl beim Wasserlassen.

- Während der Anwendung von Gotenfia können Sie sich möglicherweise leichter eine Infektion zuziehen.
- Infektionen können schneller fortschreiten und einen schwereren Verlauf nehmen. Darüber hinaus können manche frühere Infektionen erneut auftreten.

Tuberkulose (TB)

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen während oder nach der Behandlung Tuberkulose-Symptome auftreten. Zu den Symptomen der Tuberkulose können anhaltender Husten, Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Fieber oder Nachtschweiß gehören.

- Bei mit Golimumab behandelten Patienten wurden Fälle von Tuberkulose beschrieben, in seltenen Fällen sogar bei Patienten, die mit Arzneimitteln gegen Tuberkulose behandelt wurden. Ihr Arzt wird Sie auf Tuberkulose untersuchen und diese Untersuchungen auf Ihrer Patientenkarte vermerken.
- Es ist äußerst wichtig, dass Sie es Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie früher einmal eine Tuberkulose hatten oder wenn Sie jemals in engem Kontakt zu jemandem standen, der an Tuberkulose erkrankt ist oder war.
- Falls Ihr Arzt der Meinung ist, dass die Gefahr besteht, dass Sie an Tuberkulose erkrankt sind, werden Sie möglicherweise erst mit Arzneimitteln gegen Tuberkulose behandelt, bevor Sie mit der Anwendung von Gotenfia beginnen.

Hepatitis-B-Virus (HBV)

- Informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie Träger des Hepatitis-B-Virus sind oder falls Sie Hepatitis B haben oder gehabt haben, bevor Sie Gotenfia erhalten.
- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, falls Sie glauben, möglicherweise dem Risiko ausgesetzt zu sein, sich mit HBV zu infizieren.
- Ihr Arzt muss Sie auf HBV testen.
- Die Behandlung mit einem TNF-Blocker wie Gotenfia kann bei Patienten, die das Hepatitis-B-Virus in sich tragen, zu einer Reaktivierung des Virus führen, die in manchen Fällen lebensbedrohlich sein kann.

Invasive Pilzinfektionen

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie in einem Gebiet gelebt haben oder in ein Gebiet gereist sind, in dem Infektionen auftreten, die durch eine bestimmte Art von Pilzen verursacht werden, die die Lunge und andere Teile Ihres Körpers befallen können (sogenannte Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose). Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie nicht wissen, ob solche Infektionen häufig in den Gebieten auftreten, in denen Sie gelebt haben oder die Sie bereist haben.

Krebserkrankungen und Lymphome

Teilen Sie es Ihrem Arzt vor der Anwendung von Gotenfia mit, wenn bei Ihnen jemals ein Lymphom (eine Art Blutkrebs) oder irgendeine andere Krebserkrankung diagnostiziert wurde.

- Die Anwendung von Gotenfia oder anderen TNF-Blockern kann möglicherweise Ihr Risiko erhöhen, an einem Lymphom oder einer anderen Form von Krebs zu erkranken.
- Bei Patienten mit seit langer Zeit bestehender schwerer rheumatoider Arthritis oder mit einer anderen entzündlichen Erkrankung, die bereits seit langer Zeit besteht, kann das Risiko für die Entwicklung eines Lymphoms überdurchschnittlich hoch sein.
- Bei Kindern und jugendlichen Patienten, die TNF-Blocker anwendeten, traten Fälle von Krebserkrankungen, einschließlich ungewöhnlicher Arten, auf, die manchmal tödlich endeten.
- In seltenen Fällen wurde bei Patienten unter Behandlung mit anderen TNF-Blockern eine spezielle und schwere Form des Lymphoms, genannt hepato-splenaes T-Zell-Lymphom, beobachtet. Bei den meisten dieser Patienten handelte es sich um männliche Jugendliche oder junge erwachsene Männer. Diese Krebsart verlief meist tödlich. Fast alle diese Patienten hatten außerdem Arzneimittel erhalten, die als Azathioprin oder 6-Mercaptopurin bekannt sind. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zusammen mit Gotenfia einnehmen.

- Patienten mit schwerem persistierenden Asthma oder mit einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung oder starke Raucher können einem erhöhten Krebsrisiko ausgesetzt sein, wenn sie mit Gotenfia behandelt werden. Falls Sie unter schwerem persistierenden Asthma oder einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung leiden oder starker Raucher sind, müssen Sie mit Ihrem Arzt darüber sprechen, ob die Behandlung mit einem TNF-Blocker für Sie angezeigt ist.
- Einige Patienten, die mit Golimumab behandelt wurden, entwickelten bestimmte Hautkrebsarten. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn während oder nach der Therapie eine Veränderung im Aussehen Ihrer Haut oder Auswüchse auf der Haut auftreten.

Herzinsuffizienz

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen neue Symptome einer Herzinsuffizienz auftreten oder wenn sich Ihre bestehenden Symptome verschlimmern. Zu den Symptomen einer Herzinsuffizienz gehören Atemnot oder geschwollene Füße.

- Unter der Anwendung von TNF-Blockern, einschließlich Golimumab, sind Fälle von neu aufgetretener oder sich verschlimmernder dekompenzierter Herzinsuffizienz beschrieben worden. Einige der betroffenen Patienten starben.
- Falls Sie eine leichte Herzinsuffizienz aufweisen und mit Gotenfia behandelt werden, muss Ihr Arzt Sie engmaschig überwachen.

Erkrankungen des Nervensystems

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen jemals eine Erkrankung des Nervensystems diagnostiziert wurde oder wenn sich bei Ihnen Symptome einer Erkrankung des Nervensystems, z. B. einer Multiplen Sklerose, entwickeln. Die Symptome können Veränderungen Ihrer Sehfähigkeit, eine Schwäche in Armen oder Beinen oder ein Taubheitsgefühl oder Kribbeln an einer beliebigen Körperstelle umfassen. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie Gotenfia erhalten sollten.

Operationen oder zahnärztliche Behandlungen

- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls bei Ihnen Operationen oder zahnärztliche Behandlungen durchgeführt werden sollen.
- Informieren Sie Ihren Chirurgen oder behandelnden Zahnarzt darüber, dass Sie mit Gotenfia behandelt werden, und zeigen Sie ihnen Ihre Patientenkarte.

Autoimmunerkrankungen

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Symptome einer Erkrankung namens Lupus erythematodes auftreten. Zu den Symptomen gehören andauernder Hautausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen und Müdigkeit.

- In seltenen Fällen hat sich bei mit TNF-Blockern behandelten Menschen ein Lupus erythematodes entwickelt.

Bluterkrankungen

Bei einigen Patienten kann der Körper nicht genügend Blutzellen produzieren, die dem Körper helfen, Infektionen zu bekämpfen, oder helfen, eine Blutung zu stoppen. Verständigen Sie Ihren Arzt sofort, wenn bei Ihnen anhaltendes Fieber auftritt, wenn Sie leicht zu Blutergüssen oder Blutungen neigen oder Blässe auftritt. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung abzubrechen.

Falls Sie sich nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie vor der Anwendung von Gotenfia mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Impfungen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls Sie geimpft wurden oder bald geimpft werden müssen.

- Während der Anwendung von Gotenfia dürfen bestimmte (Lebend-)Impfstoffe nicht bei Ihnen angewendet werden.
- Bestimmte Impfungen können Infektionen verursachen. Wenn Ihnen während der Schwangerschaft Gotenfia verabreicht wurde, könnte Ihr Kind innerhalb von ungefähr sechs Monaten nach der letzten während der Schwangerschaft erhaltenen Dosis ein erhöhtes Risiko haben, eine solche Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Kinderarzt und andere

Angehörige eines Gesundheitsberufs über Ihre Anwendung von Gotenfia informieren, damit diese entscheiden können, wann Ihr Kind geimpft werden soll.

Sprechen Sie mit dem Arzt Ihres Kindes über Impfungen für Ihr Kind. Soweit möglich, sollte Ihr Kind vor Anwendung von Gotenfia mit allen Impfungen auf dem aktuellen Stand sein.

Arzneimittel, die Infektionen auslösen können

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie kürzlich mit einem Arzneimittel, das Infektionen auslösen kann (wie z. B. BCG-Bakterien zur Blasenspülung bei einer Krebsbehandlung), behandelt wurden oder eine Behandlung mit einem solchen Arzneimittel geplant ist.

Allergische Reaktionen

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Symptome einer allergischen Reaktion nach der Behandlung mit Gotenfia auftreten. Zu den Symptomen einer allergischen Reaktion können eine Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund oder Hals, die Schluck- oder Atembeschwerden verursachen kann, Hautausschlag, Nesselsucht, Schwellung der Hände, Füße oder Knöchel gehören.

- Einige dieser Reaktionen können schwerwiegend oder in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein.
- Einige dieser Reaktionen traten nach der ersten Anwendung von Gotenfia auf.

Kinder

Die Anwendung von Golimumab wird für Kinder im Alter von unter 2 Jahren mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis nicht empfohlen, da es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Anwendung von Gotenfia zusammen mit anderen Arzneimitteln

- Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden, einschließlich anderer Arzneimittel zur Behandlung von rheumatoider Arthritis, polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierender Spondylitis, nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis oder Colitis ulcerosa.
- Sie dürfen Gotenfia nicht zusammen mit Arzneimitteln anwenden, die die Wirkstoffe Anakinra oder Abatacept enthalten. Solche Arzneimittel werden zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen verwendet.
- Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, die sich auf Ihr Immunsystem auswirken.
- Sie dürfen bestimmte (Lebend-)Impfstoffe nicht erhalten, während Sie Gotenfia anwenden.

Falls Sie sich nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie vor der Anwendung von Gotenfia mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sprechen Sie vor der Anwendung von Gotenfia mit Ihrem Arzt, falls einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft:

- Sie sind schwanger oder beabsichtigen, während der Anwendung von Gotenfia schwanger zu werden. Es liegen nur begrenzte Informationen über die Auswirkungen dieses Arzneimittels bei schwangeren Frauen vor. Wenn Sie mit Gotenfia behandelt werden, müssen Sie eine Schwangerschaft verhindern, indem Sie während Ihrer Behandlung sowie mindestens sechs Monate über die letzte Gotenfia Injektion hinaus eine angemessene Empfängnisverhütungsmethode anwenden. Gotenfia sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies bei Ihnen eindeutig erforderlich ist.
- Bevor Sie mit dem Stillen beginnen können, muss Ihre letzte Behandlung mit Gotenfia mindestens 6 Monate zurückliegen. Wenn Sie Gotenfia erhalten sollen, müssen Sie mit dem Stillen aufhören.
- Wenn Sie Gotenfia während der Schwangerschaft erhalten haben, könnte Ihr Kind ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Es ist wichtig, dass Sie den Kinderarzt und andere Angehörige eines Gesundheitsberufs über Ihre Anwendung von Gotenfia informieren, bevor Ihr Kind geimpft wird (für weitere Informationen siehe Abschnitt Impfungen).

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Golimumab hat geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Handhaben von Werkzeugen und Bedienen von Maschinen. Nach der Anwendung von Gotenfia kann jedoch Schwindel auftreten. Wenn dies geschieht, dürfen Sie kein Kraftfahrzeug lenken oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Gotenfia enthält Latex und Polysorbat 80

Latexempfindlichkeit

Ein Teil der Fertigspritze – die Nadelkappe – enthält Latex. Sprechen Sie vor der Anwendung von Gotenfia mit Ihrem Arzt, wenn Sie oder die Sie betreuende Person allergisch gegenüber Latex sind, da Latex schwere allergische Reaktionen auslösen kann.

Gotenfia enthält Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält 0,1 mg Polysorbat 80 pro 50 mg (0,5 ml) Dosis. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen bzw. bei Ihrem Kind in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

3. Wie ist Gotenfia anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

In welcher Dosierung wird Gotenfia angewendet?

Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis und axiale Spondyloarthritis, einschließlich ankylosierender Spondylitis und nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis:

- Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg (der Inhalt einer Fertigspritze) einmal im Monat und ist jeden Monat am gleichen Tag anzuwenden.
- Sprechen Sie vor der Anwendung der vierten Dosis mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt wird bestimmen, ob Sie die Behandlung mit Gotenfia fortführen sollten.
 - Falls Sie mehr als 100 kg wiegen, kann die Dosis auf 100 mg (der Inhalt von zwei Fertigspritzen) einmal im Monat erhöht werden und ist jeden Monat am gleichen Tag anzuwenden.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

- Die empfohlene Dosis für Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg beträgt 50 mg einmal im Monat und ist jeden Monat am gleichen Tag anzuwenden. Ihr Arzt wird Ihnen die richtige Dosis mitteilen.
- Sprechen Sie vor der Anwendung der vierten Dosis mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt wird bestimmen, ob die Behandlung mit Gotenfia fortgeführt werden sollte.

Colitis ulcerosa

- Die unten stehende Tabelle zeigt, wie Sie dieses Arzneimittel normalerweise anwenden.

Anfangsbehandlung	Eine Anfangsdosis von 200 mg (der Inhalt von 4 Fertigspritzen), gefolgt von 100 mg (der Inhalt von 2 Fertigspritzen) 2 Wochen danach.
-------------------	---

Erhaltungsbehandlung	• Bei Patienten mit einem Gewicht von weniger als 80 kg, 50 mg (der Inhalt von 1 Fertigspritze) 4 Wochen nach Ihrer letzten Behandlung, anschließend alle 4 Wochen. Ihr Arzt kann entscheiden, Ihnen 100 mg (den Inhalt von 2 Fertigspritzen) zu verschreiben, abhängig davon wie wirksam Gotenfia bei Ihnen ist. • Bei Patienten mit einem Gewicht von 80 kg oder mehr, 100 mg (der Inhalt von 2 Fertigspritzen) 4 Wochen nach Ihrer letzten Behandlung, anschließend alle 4 Wochen.
----------------------	--

Wie ist Gotenfia anzuwenden?

- Gotenfia wird unter die Haut (subkutan) injiziert.
- Anfangs kann Ihr Arzt oder ein Mitglied des Pflegepersonals die Injektion von Gotenfia durchführen. Allerdings können Sie und Ihr Arzt entscheiden, dass Sie sich Gotenfia selbst injizieren. In diesem Fall werden Sie darin geschult, sich Gotenfia selbst zu injizieren.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen im Hinblick auf die Selbstinjektion haben. Am Ende dieser Packungsbeilage finden Sie eine detaillierte „Anleitung zur Anwendung“.

Wenn Sie eine größere Menge von Gotenfia angewendet haben, als Sie sollten

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich zu viel Gotenfia injiziert haben oder wenn Sie sich Gotenfia zu häufig injiziert haben bzw. wenn Ihnen zu viel oder zu häufig Gotenfia verabreicht wurde. Nehmen Sie immer diese Gebrauchsinformation und den Umkarton mit, selbst wenn er leer ist.

Wenn Sie die Anwendung von Gotenfia vergessen haben

Wenn Sie vergessen, Gotenfia am vorgesehenen Datum anzuwenden, injizieren Sie sich die vergessene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern.

Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, um die vergessene Dosis auszugleichen.

Wann die nächste Dosis zu injizieren ist:

- Bei einer Verspätung von weniger als zwei Wochen, injizieren Sie die vergessene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern, und behalten Sie den ursprünglichen Zeitplan bei.
- Bei einer Verspätung von mehr als zwei Wochen, injizieren Sie die vergessene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern, und fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wann Sie die nächste Dosis anwenden sollen.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, was Sie tun sollen, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Anwendung von Gotenfia abbrechen

Falls Sie in Betracht ziehen, Gotenfia abzusetzen, sprechen Sie zuvor mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Bei einigen Patienten können schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, die eine Behandlung erforderlich machen. Das Risiko bestimmter Nebenwirkungen ist mit der 100-mg-Dosierung höher als mit der 50-mg-Dosierung. Nebenwirkungen können bis zu mehreren Monaten nach der letzten Injektion auftreten.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen von Gotenfia bemerken:

- **allergische Reaktionen, die schwerwiegend oder – in seltenen Fällen – lebensbedrohend verlaufen können (selten).** Symptome einer allergischen Reaktion sind unter anderem eine Schwellung des Gesichts, der Lippen, im Mund oder im Hals, die zu Atemnot oder Schluckbeschwerden führen kann, Hautausschlag, Nesselsucht oder eine Schwellung der Hände, der Füße oder der Knöchel. Einige dieser Reaktionen traten bereits nach der ersten Anwendung von Golimumab auf.
- **schwerwiegende Infektionen (darunter TB, bakterielle Infektionen einschließlich schwerwiegender Blutvergiftungen und Lungenentzündungen, schwerwiegende Pilzinfektionen und andere opportunistische Infektionen) (häufig).** Symptome einer Infektion sind unter anderem Fieber, Müdigkeit, (andauernder) Husten, Atemnot, grippeähnliche Symptome, Gewichtsabnahme, Nachtschweiß, Durchfall, Wunden, Zahnprobleme und ein brennendes Gefühl beim Wasserlassen.
- **Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus, wenn Sie Träger dieses Virus sind oder früher einmal Hepatitis B hatten (selten).** Symptome sind unter anderem Gelbfärbung der Haut und der Augen, Braunfärbung des Urins, Schmerzen in der rechten Bauchhälfte, Fieber, Übelkeit, Erbrechen und starke Müdigkeit.
- **Erkrankungen des Nervensystems, wie beispielsweise Multiple Sklerose (selten).** Symptome einer Erkrankung des Nervensystems sind unter anderem Veränderungen der Sehfähigkeit, Schwäche in den Armen oder Beinen sowie Taubheitsgefühl oder Kribbeln an einer beliebigen Körperstelle.
- **Krebserkrankung der Lymphknoten (Lymphom) (selten).** Symptome eines Lymphoms sind unter anderem eine Schwellung der Lymphknoten, Gewichtsabnahme oder Fieber.
- **Herzinsuffizienz (selten).** Symptome einer Herzinsuffizienz sind unter anderem Atemnot oder geschwollene Füße.
- **Anzeichen von Erkrankungen des Immunsystems, bezeichnet als:**
 - **Lupus erythematosus (selten).** Symptome sind unter anderem Gelenkschmerzen oder ein Ausschlag auf den Wangen oder Armen, der empfindlich gegenüber Sonnenlicht ist.
 - **Sarkoidose (selten),** Symptome sind unter anderem anhaltender Husten, Kurzatmigkeit, Schmerzen im Brustkorb, Fieber, Schwellung der Lymphknoten, Gewichtsabnahme, Hautausschläge und verschwommenes Sehen.
- **Anschwellen kleiner Blutgefäße (Vaskulitis) (selten).** Symptome sind unter anderem Fieber, Kopfschmerzen, Gewichtsabnahme, Nachtschweiß, Ausschlag und Nervenbeschwerden wie Taubheitsgefühl und Kribbeln.
- **Hautkrebs (gelegentlich),** Symptome eines Hautkrebses sind unter anderem Hautveränderungen oder Hautgeschwülste.
- **Erkrankungen des Blutes (häufig).** Symptome einer Bluterkrankung sind unter anderem Fieber, das nicht nachlässt, Blässe oder eine starke Neigung zu Blutergüssen oder Blutungen.
- **Blutkrebs (Leukämie) (selten).** Symptome einer Leukämie sind unter anderem Fieber, Müdigkeit, häufige Infektionen, Nachtschweiß und Neigung zu Blutergüssen.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn eines der genannten Symptome bei Ihnen auftritt.

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen sind unter der Anwendung von Golimumab beschrieben worden:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Infektionen der oberen Atemwege, Halsschmerzen oder Heiserkeit, Schnupfen

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Erhöhung der Leberwerte (Erhöhung der Leberenzymwerte), die von Ihrem Arzt durch Blutuntersuchungen festgestellt wird
- Schwindelgefühl
- Kopfschmerzen
- Taubheitsgefühl oder Kribbeln
- Oberflächliche Pilzinfektion
- Abszess
- Bakterielle Infektionen (z. B. Entzündung des Unterhautgewebes)

- Niedrige Anzahl roter Blutkörperchen
- Niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen
- Positiver Bluttest auf Lupus
- Allergische Reaktionen
- Verdauungsstörungen
- Magenschmerzen
- Übelkeit
- Grippe
- Bronchitis
- Nasennebenhöhleninfektion
- Fieberbläschen
- Bluthochdruck
- Fieber
- Asthma, Kurzatmigkeit, Keuchen
- Magen- und Darmerkrankungen, einschließlich Entzündung der Magenschleimhaut und des Dickdarms, die Fieber verursachen kann
- Schmerzen und Geschwüre im Mundraum
- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Rötung, Verhärtung, Schmerzen, Bluterguss, Juckreiz, Kribbeln und Reizung)
- Haarausfall
- Hautausschlag und Jucken der Haut
- Schlafstörungen
- Depression
- Kraftlosigkeit
- Knochenbrüche
- Beschwerden im Brustbereich

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Infektion der Nieren
- Krebs, einschließlich Hautkrebs, und nicht kanzerogene Neubildungen oder Knoten, einschließlich Muttermale
- Blasenbildung auf der Haut
- Schwere Infektion im ganzen Körper (Sepsis), manchmal mit niedrigem Blutdruck (septischer Schock)
- Psoriasis (Schuppenflechte, einschließlich an den Handflächen und/oder den Fußsohlen und/oder in Form von Hautblasen)
- Niedrige Anzahl der Blutplättchen
- Gleichzeitig niedrige Anzahl der Blutplättchen, der weißen und der roten Blutkörperchen
- Schilddrüsenerkrankungen
- Anstieg des Blutzuckerspiegels
- Anstieg des Cholesterinspiegels
- Gleichgewichtsstörungen
- Sehstörungen
- Augenentzündung (Konjunktivitis)
- Allergische Reaktion am Auge
- Gefühl von unregelmäßigem Herzschlag
- Verengung der Herzblutgefäße
- Blutgerinnsel
- Erröten
- Verstopfung
- Chronisch-entzündlicher Zustand der Lungen
- Saures Aufstoßen
- Gallensteine
- Lebererkrankungen

- Brusterkrankungen
- Menstruationsstörungen

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):

- Störung der Bildung von Blutzellen im Knochenmark
- Stark verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen
- Infektion der Gelenke oder des umgebenden Gewebes
- Verlangsamte Wundheilung
- Entzündung der Blutgefäße innerer Organe
- Leukämie
- Melanom (eine Art Hautkrebs)
- Merkelzell-Karzinom (eine Art Hautkrebs)
- Flechtenartige (lichenoide) Reaktionen (juckender, rötlich bis purpurroter Hautausschlag und/oder fadenförmige weißlich-graue Linien auf Schleimhäuten)
- Schuppige, sich abschälende Haut
- Immunerkrankungen, die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen (tritt am häufigsten als Sarkoidose auf)
- Schmerzen und Verfärbungen in Fingern oder Zehen
- Geschmacksstörungen
- Harnblasenerkrankungen
- Nierenerkrankungen
- Entzündung der Blutgefäße der Haut, die zu Hautausschlag führt

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Ein seltener Blutkrebs, an dem überwiegend junge Menschen erkranken (hepatosplenaes T-Zell-Lymphom)
- Kaposi-Sarkom, eine seltene Krebserkrankung, die mit einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 assoziiert ist. Das Kaposi-Sarkom tritt am häufigsten in Form von violetten Hautläsionen auf.
- Verschlechterung einer Erkrankung namens Dermatomyositis (tritt als Muskelschwäche begleitet von Hautausschlag auf)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Gotenfia aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „EXP“ und dem Umkarton nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze ist im Umkarton aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Dieses Arzneimittel kann auch außerhalb des Kühlschranks bei Temperaturen bis maximal 25 °C einmalig für einen Zeitraum von bis zu 15 Tagen gelagert werden, jedoch nicht über das auf dem Umkarton aufgedruckte, ursprüngliche Verfalldatum hinaus. Vermerken Sie das neue Verfalldatum

mit Tag/Monat/Jahr auf dem Umkarton (nicht mehr als 15 Tage nach Entnahme des Arzneimittels aus dem Kühlschrank). Legen Sie dieses Arzneimittel nicht in den Kühlschrank zurück, wenn es Raumtemperatur erreicht hat. Entsorgen Sie dieses Arzneimittel, wenn es nicht bis zum neuen Verfalldatum oder dem auf dem Umkarton aufgedruckten Verfalldatum verwendet wird, je nachdem, welches Verfalldatum zuerst erreicht ist.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Lösung nicht klar bis leicht gelblich gefärbt ist, eine Trübung oder Fremdpartikel aufweist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Gotenfia enthält

Der Wirkstoff ist Golimumab. Eine 0,5-ml-Fertigspritze enthält 50 mg Golimumab.

Die sonstigen Bestandteile sind Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose, Polysorbat 80 (E 433) und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Abschnitt 2 für weitere Informationen zu Polysorbat 80.

Wie Gotenfia aussieht und Inhalt der Packung

Gotenfia wird als Injektionslösung (Injektion) in Form einer Fertigspritze zum Einmalgebrauch zur Verfügung gestellt. Gotenfia ist in Packungen mit 1 Fertigspritze und 3 Fertigspritzen verfügbar. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Die Lösung ist klar bis leicht opalisierend und farblos bis hellgelb. Wenden Sie Gotenfia nicht an, wenn die Lösung Verfärbungen, eine Trübung oder Fremdpartikel aufweist.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

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

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“

Tel: +372 53072153

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG

Tel: +30 2106664667

España

Laboratorio STADA, S.L.

Tel: +34 934738889

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics

Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.

Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.

Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG

Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA

Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG

Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

Norge

STADA Nordic ApS

Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH

Tel: +43 136785850

Polska

STADA Pharm Sp. zo.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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANLEITUNG ZUR ANWENDUNG

Wenn Sie sich Gotenfia selbst spritzen möchten, müssen Sie von medizinischem Fachpersonal in der Vorbereitung und Durchführung einer Selbstanwendung eingewiesen werden. Wenn Sie noch keine Einweisung erhalten haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Ihre Pflegefachkraft oder Ihren Apotheker, um einen Termin zu vereinbaren.

Was in dieser Anleitung steht:

1. So bereiten Sie die Fertigspritze für den Gebrauch vor
2. So wählen Sie eine Einstichstelle und bereiten sie vor
3. So spritzen Sie das Arzneimittel
4. Nach der Anwendung

Die nachstehende schematische Abbildung (siehe Abbildung 1) stellt die Fertigspritze dar.

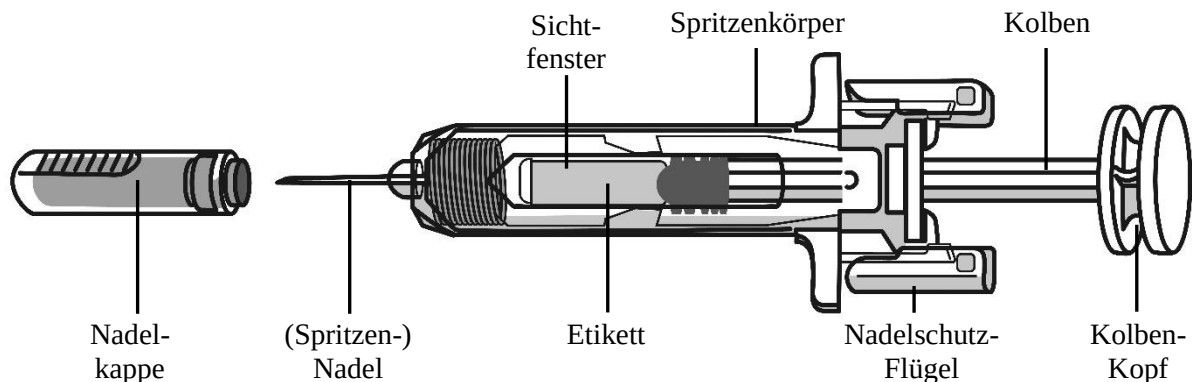


Abbildung 1

1. So bereiten Sie die Fertigspritze für den Gebrauch vor

Die Fertigspritze am Spritzenkörper halten

- Halten Sie die Fertigspritze nicht am Kolbenkopf, am Kolben, an den Nadelschutz-Flügeln oder an der Nadelkappe.
- Ziehen Sie niemals am Kolben!
- Schütteln Sie niemals die Fertigspritze!
- Nehmen Sie die Nadelkappe erst dann von der Fertigspritze ab, wenn Sie dazu aufgefordert werden.

Anzahl der Fertigspritzen überprüfen

Überprüfen Sie die Fertigspritzen um sicherzugehen, dass

- die Anzahl der Fertigspritzen und deren Stärke richtig sind.
 - Wenn die für Sie berechnete Dosis 50 mg beträgt, erhalten Sie eine 50-mg-Fertigspritze.
 - Wenn die für Sie berechnete Dosis 100 mg beträgt, erhalten Sie zwei 50-mg-Fertigspritzen und Sie müssen beide anwenden. Wählen Sie zwei unterschiedliche Stellen für diese Anwendungen (z. B. eine am rechten Oberschenkel, die andere am linken Oberschenkel) und wenden Sie beide Fertigspritzen direkt nacheinander an.
 - Wenn die für Sie berechnete Dosis 200 mg beträgt, erhalten Sie vier 50-mg-Fertigspritzen und Sie müssen alle vier anwenden. Wählen Sie vier unterschiedliche Stellen für diese Anwendungen und wenden Sie alle vier Fertigspritzen direkt nacheinander an.

Verfalldatum überprüfen (siehe Abbildung 2)

- Überprüfen Sie das Verfalldatum, das auf dem Karton aufgedruckt oder auch handschriftlich vermerkt wurde.
- Überprüfen Sie das Verfalldatum (mit „EXP“ gekennzeichnet) auf dem Etikett, indem Sie durch das Sichtfenster am Spritzenkörper der Fertigspritze schauen.

- Wenn Sie das Verfalldatum nicht durch das Sichtfenster sehen können, halten Sie die Fertigspritze am Spritzenkörper und drehen Sie an der Nadelkappe, bis das Verfalldatum durch das Sichtfenster zu sehen ist.

Verwenden Sie die Fertigspritze nur dann, wenn das Verfalldatum noch nicht erreicht ist. Das aufgedruckte Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats. Wenn Sie Hilfe benötigen, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

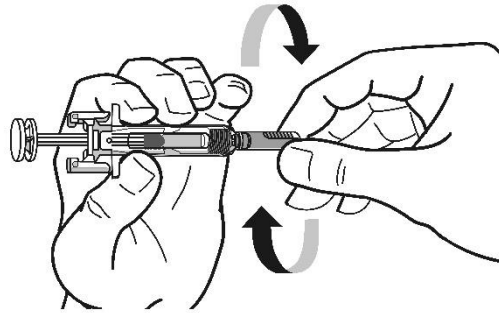


Abbildung 2

Etwa 30 Minuten warten, damit sich die Fertigspritze an die Raumtemperatur anpassen kann.

- Um eine korrekte Anwendung sicherzustellen, nehmen Sie die Fertigspritze aus der Schachtel und legen Sie sie etwa 30 Minuten lang bei Raumtemperatur an eine für Kinder unzugängliche Stelle.

Erwärmen Sie die Fertigspritze nicht auf irgendeine andere Art (erwärmen Sie sie zum Beispiel nicht in einem Mikrowellenherd oder in heißem Wasser).

Nehmen Sie die Kappe der Fertigspritze nicht ab, während sich die Fertigspritze auf Raumtemperatur erwärmt.

Übriges Material bereitlegen

Während Sie warten, können Sie das übrige Material bereitlegen: einen Alkoholtupfer, einen Watte- oder Mulltupfer und einen durchstichsicheren Behälter.

Flüssigkeit in der Fertigspritze überprüfen

- Halten Sie die Fertigspritze so am Spritzenkörper, dass die Nadel samt Nadelkappe nach unten zeigt.
- Sehen Sie sich die Flüssigkeit durch das Sichtfenster der Fertigspritze an und vergewissern Sie sich, dass die Flüssigkeit klar bis leicht perlmuttartig schillernd und farblos bis hellgelb ist.
- Wenn Sie die Flüssigkeit nicht durch das Sichtfenster sehen können, halten Sie die Fertigspritze am Spritzenkörper und drehen Sie an der Nadelkappe, bis die Flüssigkeit durch das Sichtfenster zu sehen ist (siehe Abbildung 2).

Verwenden Sie die Fertigspritze nur, wenn die Lösung nicht verfärbt oder eingetrübt ist und keine größeren Schwebeteilchen enthält.

Sprechen Sie andernfalls mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

2. So wählen Sie eine Einstichstelle und bereiten sie vor (siehe Abbildung 3)

- In der Regel wird das Arzneimittel in die Vorderseite eines Oberschenkels auf mittlerer Höhe eingespritzt.
- Sie können die Anwendung auch in den Unterbauch vornehmen. Das Arzneimittel muss dann in den Bereich unterhalb des Bauchnabels eingespritzt werden, wobei jedoch ein Bereich von etwa 5 cm direkt unterhalb des Bauchnabels ausgespart bleiben muss.
- Spritzen Sie sich nicht an Stellen, an denen die Haut schmerzempfindlich, gerötet, schuppig, hart oder vernarbt ist oder Blutergüsse oder Dehnungstreifen aufweist.

- Falls mehrere Anwendungen für die Gabe der errechneten Dosis erforderlich sind, sollten die Anwendungen an verschiedenen Körperstellen vorgenommen werden.

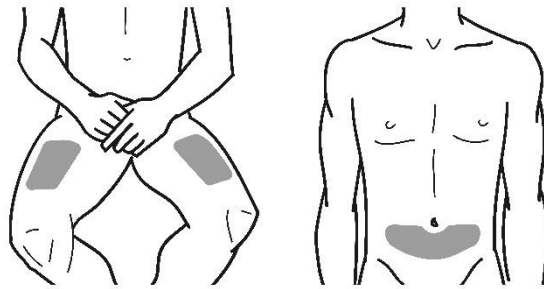


Abbildung 3

Auswahl einer Einstichstelle, wenn Sie sich nicht selbst spritzen (siehe Abbildung 4)

- Wenn Ihnen eine andere Person das Arzneimittel spritzt, kann die Anwendung auch an der Außenseite Ihrer Oberarme vorgenommen werden.
- Unabhängig von Ihrem Körperbau und Ihrer Körpergröße können alle oben genannten Stellen verwendet werden.

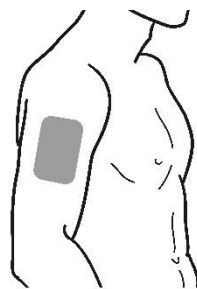


Abbildung 4

Einstichstelle vorbereiten

- Waschen Sie sich die Hände gründlich mit warmem Wasser und Seife.
- Wischen Sie die Einstichstelle mit einem Alkoholtupfer ab.
- Lassen Sie die Haut trocknen, bevor Sie die Anwendung vornehmen. Fächeln Sie keine Luft auf die gesäuberte Stelle und pusten Sie nicht auf diese Stelle.

Berühren Sie die ausgewählte Einstichstelle nicht mehr, bevor Sie die Anwendung durchführen.

3. So spritzen Sie das Arzneimittel

Nehmen Sie die Nadelkappe erst dann von der Fertigspritze ab, wenn Sie bereit sind, das Arzneimittel zu spritzen. Das Arzneimittel muss nach dem Abnehmen der Nadelkappe innerhalb von 5 Minuten gespritzt werden.

Berühren Sie den Kolben nicht, während Sie die Nadelkappe abnehmen.

Nadelkappe abnehmen (siehe Abbildung 5)

- Wenn Sie für die Anwendung bereit sind, halten Sie den Spritzenkörper mit einer Hand.
- Ziehen Sie die Nadelkappe in gerader Richtung ab. Berühren Sie dabei nicht den Kolben. Nach der Anwendung können Sie die Nadelkappe zum Abfall geben.
- Möglicherweise bemerken Sie eine Luftblase in der Fertigspritze oder einen Flüssigkeitstropfen am Ende der Nadel. Beides ist normal und braucht nicht entfernt zu werden.

- Spritzen Sie die Dosis unverzüglich nach dem Abnehmen der Nadelkappe.

Berühren Sie die Nadel nicht und achten Sie darauf, dass die Nadel keine Oberflächen berührt. Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, wenn sie heruntergefallen ist, nachdem die Nadelkappe abgenommen wurde. Wenden Sie sich in einem solchen Fall bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

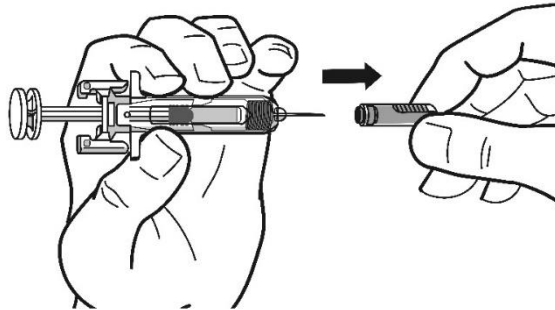


Abbildung 5

Fertigspritze zum Einspritzen ansetzen

- Halten Sie den Spritzenkörper zwischen Mittel- und Zeigefinger einer Hand und legen Sie den Daumen oben auf den Kolbenkopf. Mit der anderen Hand fassen Sie die Haut an der zuvor gesäuberten Stelle und bilden mit leichtem Druck eine Hautfalte. Halten Sie die Hautfalte gut fest.

Ziehen Sie nicht am Kolben!

Arzneimittel spritzen

- Halten Sie die Fertigspritze so, dass die Nadel ungefähr einen 45-Grad-Winkel zur Hautfalte bildet. Führen Sie die Nadel mit einer einzigen, zügigen Bewegung so weit wie möglich in die Haut ein (siehe Abbildung 6).

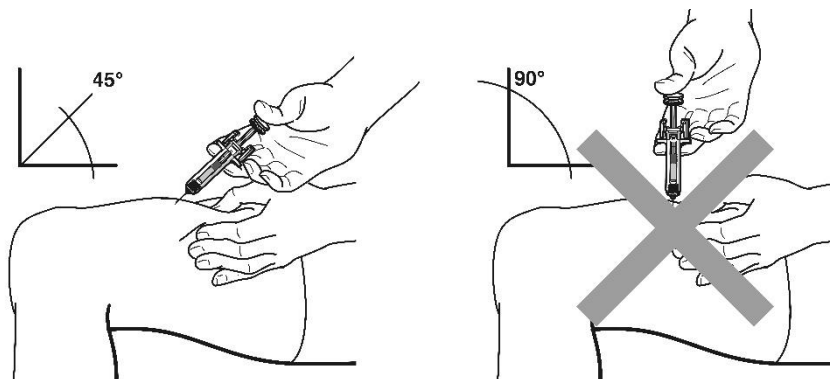


Abbildung 6

- Spritzen Sie die gesamte Menge des Arzneimittels, indem Sie den Kolben so weit in den Spritzenkörper drücken, bis sich der Kolbenkopf vollständig zwischen den Nadelschutz-Flügeln befindet (siehe Abbildung 7).

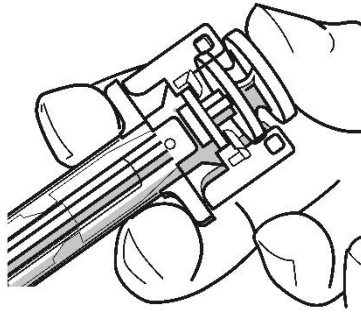


Abbildung 7

- Wenn sich der Kolben so weit wie möglich im Spritzenkörper befindet, halten Sie den Kolbenkopf weiter gedrückt, ziehen Sie die Nadel heraus und lassen Sie die Haut los (siehe Abbildung 8).

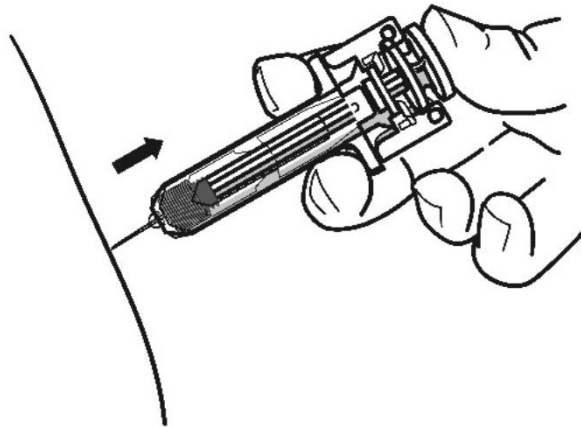


Abbildung 8

- Nehmen Sie langsam den Daumen vom Kolbenkopf, damit sich die leere Fertigspritze so weit zurückbewegen kann, dass die Nadel vollständig von dem Nadelschutz umschlossen wird, wie in Abbildung 9 gezeigt:

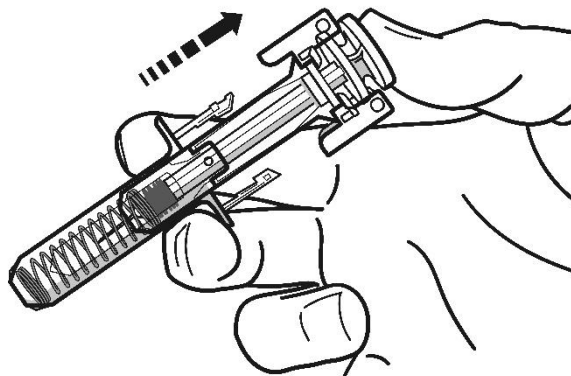


Abbildung 9

4. Nach der Anwendung

Watte- oder Mulltupfer verwenden

- Möglicherweise befindet sich an der Einstichstelle etwas Blut oder Flüssigkeit. Das ist normal.
 - Sie können etwa 10 Sekunden lang einen Watte- oder Mulltupfer auf die Einstichstelle drücken.
 - Falls erforderlich, können Sie die Einstichstelle mit einem kleinen Pflaster abdecken.
- Reiben Sie nicht an der Einstichstelle.

Fertigspritze zum Abfall geben (siehe Abbildung 10)

- Geben Sie die Fertigspritze sofort in einen durchstichsicheren Behälter. Achten Sie darauf, den Behälter gemäß den Anweisungen Ihres Arztes oder Ihrer Pflegefachkraft zu entsorgen.

Versuchen Sie nicht, die Nadelkappe wieder auf die Fertigspritze zu setzen.

Zu Ihrer eigenen Sicherheit und im Interesse der Sicherheit und Gesundheit anderer dürfen Sie niemals eine Fertigspritze wiederverwenden.

Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Anwendung nicht richtig funktioniert hat, oder wenn Sie sich unsicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.



Abbildung 10

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Gotenfia 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Golimumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Ihr Arzt wird Ihnen zudem eine Patientenkarte mit wichtigen Sicherheitsinformationen, die Sie vor und während der Behandlung mit Gotenfia beachten müssen, aushändigen.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Gotenfia und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Gotenfia beachten?
3. Wie ist Gotenfia anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Gotenfia aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Gotenfia und wofür wird es angewendet?

Gotenfia enthält den Wirkstoff Golimumab.

Gotenfia gehört zur Gruppe der sogenannten TNF-Blocker. **Bei Erwachsenen** wird Gotenfia zur Behandlung der folgenden entzündlichen Erkrankungen angewendet:

- Rheumatoide Arthritis
- Psoriasis-Arthritis
- Axiale Spondyloarthritis, einschließlich ankylosierender Spondylitis und nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis
- Colitis ulcerosa

Gotenfia wirkt, indem es die Funktion eines Proteins hemmt, das als Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)-alpha bezeichnet wird. Dieses Protein ist an den Entzündungsprozessen des Körpers beteiligt. Die Hemmung von TNF-alpha kann Entzündungen in Ihrem Körper reduzieren.

Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke. Wenn bei Ihnen eine aktive rheumatoide Arthritis vorliegt, werden Sie zuerst andere Arzneimittel erhalten. Wenn Sie auf diese Arzneimittel nicht gut genug ansprechen, können Sie Gotenfia erhalten, welches Sie in Kombination mit dem Arzneimittel Methotrexat anwenden werden, um

- die Symptomatik Ihrer Erkrankung zu lindern
- die Schädigung Ihrer Knochen und Gelenke zu verlangsamen und

- Ihre körperliche Funktionsfähigkeit zu verbessern.

Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke, die in der Regel mit Psoriasis (Schuppenflechte), einer entzündlichen Erkrankung der Haut, einhergeht. Wenn bei Ihnen eine aktive Psoriasis-Arthritis vorliegt, werden Sie zuerst andere Arzneimittel erhalten. Wenn Sie auf diese Arzneimittel nicht genug ansprechen, können Sie Gotenfia erhalten, um

- die Symptomatik Ihrer Erkrankung zu lindern
- die Schädigung Ihrer Knochen und Gelenke zu verlangsamen und
- Ihre körperliche Funktionsfähigkeit zu verbessern.

Ankylosierende Spondylitis und nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis

Die ankylosierende Spondylitis und die nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis sind entzündliche Erkrankungen der Wirbelsäule. Wenn bei Ihnen eine ankylosierende Spondylitis oder eine nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis vorliegt, werden Sie zuerst andere Arzneimittel erhalten. Wenn Sie auf diese Arzneimittel nicht genug ansprechen, können Sie Gotenfia erhalten, um

- die Symptomatik Ihrer Erkrankung zu lindern und
- Ihre körperliche Funktionsfähigkeit zu verbessern.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Darms. Wenn Sie an Colitis ulcerosa leiden, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Bei ungenügendem Ansprechen auf diese Arzneimittel erhalten Sie Gotenfia zur Behandlung Ihrer Erkrankung.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Gotenfia beachten?

Gotenfia darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Golimumab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie Tuberkulose (TB) oder eine andere schwere Infektion haben.
- wenn Sie eine mittelschwere oder schwere Herzinsuffizienz haben.

Falls Sie sich nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie vor der Anwendung von Gotenfia mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Gotenfia anwenden.

Infektionen

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, falls bei Ihnen bereits Symptome einer Infektion vorliegen oder falls während oder nach Ihrer Behandlung mit Gotenfia Symptome einer Infektion auftreten. Zu den Symptomen einer Infektion gehören Fieber, Husten, Atemnot, grippeähnliche Symptome, Durchfall, Wunden, Zahnprobleme oder ein brennendes Gefühl beim Wasserlassen.

- Während der Anwendung von Gotenfia können Sie sich möglicherweise leichter eine Infektion zuziehen.
- Infektionen können schneller fortschreiten und einen schwereren Verlauf nehmen. Darüber hinaus können manche frühere Infektionen erneut auftreten.

Tuberkulose (TB)

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen während oder nach der Behandlung Tuberkulose-Symptome auftreten. Zu den Symptomen der Tuberkulose können anhaltender Husten, Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Fieber oder Nachtschweiß gehören.

- Bei mit Golimumab behandelten Patienten wurden Fälle von Tuberkulose beschrieben, in seltenen Fällen sogar bei Patienten, die mit Arzneimitteln gegen Tuberkulose behandelt

wurden. Ihr Arzt wird Sie auf Tuberkulose untersuchen und diese Untersuchungen auf Ihrer Patientenkarte vermerken.

- Es ist äußerst wichtig, dass Sie es Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie früher einmal eine Tuberkulose hatten oder wenn Sie jemals in engem Kontakt zu jemandem standen, der an Tuberkulose erkrankt ist oder war.
- Falls Ihr Arzt der Meinung ist, dass die Gefahr besteht, dass Sie an Tuberkulose erkrankt sind, werden Sie möglicherweise erst mit Arzneimitteln gegen Tuberkulose behandelt, bevor Sie mit der Anwendung von Gotenfia beginnen.

Hepatitis-B-Virus (HBV)

- Informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie Träger des Hepatitis-B-Virus sind oder falls Sie Hepatitis B haben oder gehabt haben, bevor Sie Gotenfia erhalten.
- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, falls Sie glauben, möglicherweise dem Risiko ausgesetzt zu sein, sich mit HBV zu infizieren.
- Ihr Arzt muss Sie auf HBV testen.
- Die Behandlung mit einem TNF-Blocker wie Gotenfia kann bei Patienten, die das Hepatitis-B-Virus in sich tragen, zu einer Reaktivierung des Virus führen, die in manchen Fällen lebensbedrohlich sein kann.

Invasive Pilzinfektionen

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie in einem Gebiet gelebt haben oder in ein Gebiet gereist sind, in dem Infektionen auftreten, die durch eine bestimmte Art von Pilzen verursacht werden, die die Lunge und andere Teile Ihres Körpers befallen können (sogenannte Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose). Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie nicht wissen, ob solche Infektionen häufig in den Gebieten auftreten, in denen Sie gelebt haben oder die Sie bereist haben.

Krebserkrankungen und Lymphome

Teilen Sie es Ihrem Arzt vor der Anwendung von Gotenfia mit, wenn bei Ihnen jemals ein Lymphom (eine Art Blutkrebs) oder irgendeine andere Krebserkrankung diagnostiziert wurde.

- Die Anwendung von Gotenfia oder anderen TNF-Blockern kann möglicherweise Ihr Risiko erhöhen, an einem Lymphom oder einer anderen Form von Krebs zu erkranken.
- Bei Patienten mit seit langer Zeit bestehender schwerer rheumatoider Arthritis oder mit einer anderen entzündlichen Erkrankung, die bereits seit langer Zeit besteht, kann das Risiko für die Entwicklung eines Lymphoms überdurchschnittlich hoch sein.
- Bei Kindern und jugendlichen Patienten, die TNF-Blocker anwendeten, traten Fälle von Krebserkrankungen, einschließlich ungewöhnlicher Arten, auf, die manchmal tödlich endeten.
- In seltenen Fällen wurde bei Patienten unter Behandlung mit anderen TNF-Blockern eine spezielle und schwere Form des Lymphoms, genannt hepatosplenaes T-Zell-Lymphom, beobachtet. Bei den meisten dieser Patienten handelte es sich um männliche Jugendliche oder junge erwachsene Männer. Diese Krebsart verlief meist tödlich. Fast alle diese Patienten hatten außerdem Arzneimittel erhalten, die als Azathioprin oder 6-Mercaptopurin bekannt sind. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zusammen mit Gotenfia einnehmen.
- Patienten mit schwerem persistierendem Asthma oder mit einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung oder starke Raucher können einem erhöhten Krebsrisiko ausgesetzt sein, wenn sie mit Gotenfia behandelt werden. Falls Sie unter schwerem persistierendem Asthma oder einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung leiden oder starker Raucher sind, müssen Sie mit Ihrem Arzt darüber sprechen, ob die Behandlung mit einem TNF-Blocker für Sie angezeigt ist.
- Einige Patienten, die mit Golimumab behandelt wurden, entwickelten bestimmte Hautkrebsarten. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn während oder nach der Therapie eine Veränderung im Aussehen Ihrer Haut oder Auswüchse auf der Haut auftreten.

Herzinsuffizienz

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen neue Symptome einer Herzinsuffizienz auftreten oder wenn sich Ihre bestehenden Symptome verschlimmern. Zu den Symptomen einer Herzinsuffizienz gehören Atemnot oder geschwollene Füße.

- Unter der Anwendung von TNF-Blockern, einschließlich Golimumab, sind Fälle von neu aufgetretener oder sich verschlimmernder dekompenzierter Herzinsuffizienz beschrieben worden. Einige der betroffenen Patienten starben.
- Falls Sie eine leichte Herzinsuffizienz aufweisen und mit Gotenfia behandelt werden, muss Ihr Arzt Sie engmaschig überwachen.

Erkrankungen des Nervensystems

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen jemals eine Erkrankung des Nervensystems diagnostiziert wurde oder wenn sich bei Ihnen Symptome einer Erkrankung des Nervensystems, z. B. einer Multiplen Sklerose, entwickeln. Die Symptome können Veränderungen Ihrer Sehfähigkeit, eine Schwäche in Armen oder Beinen oder ein Taubheitsgefühl oder Kribbeln an einer beliebigen Körperstelle umfassen. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie Gotenfia erhalten sollten.

Operationen oder zahnärztliche Behandlungen

- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls bei Ihnen Operationen oder zahnärztliche Behandlungen durchgeführt werden sollen.
- Informieren Sie Ihren Chirurgen oder behandelnden Zahnarzt darüber, dass Sie mit Gotenfia behandelt werden, und zeigen Sie ihnen Ihre Patientenkarte.

Autoimmunerkrankungen

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Symptome einer Erkrankung namens Lupus erythematodes auftreten. Zu den Symptomen gehören andauernder Hautausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen und Müdigkeit.

- In seltenen Fällen hat sich bei mit TNF-Blockern behandelten Menschen ein Lupus erythematodes entwickelt.

Bluterkrankungen

Bei einigen Patienten kann der Körper nicht genügend Blutzellen produzieren, die dem Körper helfen, Infektionen zu bekämpfen, oder helfen, eine Blutung zu stoppen. Verständigen Sie Ihren Arzt sofort, wenn bei Ihnen anhaltendes Fieber auftritt, wenn Sie leicht zu Blutergüssen oder Blutungen neigen oder Blässe auftritt. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung abzubrechen.

Falls Sie sich nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie vor der Anwendung von Gotenfia mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Impfungen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls Sie geimpft wurden oder bald geimpft werden müssen.

- Während der Anwendung von Gotenfia dürfen bestimmte (Lebend-)Impfstoffe nicht bei Ihnen angewendet werden.
- Bestimmte Impfungen können Infektionen verursachen. Wenn Ihnen während der Schwangerschaft Gotenfia verabreicht wurde, könnte Ihr Kind innerhalb von ungefähr sechs Monaten nach der letzten während der Schwangerschaft erhaltenen Dosis ein erhöhtes Risiko haben, eine solche Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Kinderarzt und andere Angehörige eines Gesundheitsberufs über Ihre Anwendung von Gotenfia informieren, damit diese entscheiden können, wann Ihr Kind geimpft werden soll.

Arzneimittel, die Infektionen auslösen können

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie kürzlich mit einem Arzneimittel, das Infektionen auslösen kann (wie z. B. BCG-Bakterien zur Blasenspülung bei einer Krebsbehandlung), behandelt wurden oder eine Behandlung mit einem solchen Arzneimittel geplant ist.

Allergische Reaktionen

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Symptome einer allergischen Reaktion nach der Behandlung mit Gotenfia auftreten. Zu den Symptomen einer allergischen Reaktion können eine Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund oder Hals, die Schluck- oder Atembeschwerden verursachen kann, Hautausschlag, Nesselsucht, Schwellung der Hände, Füße oder Knöchel gehören.

- Einige dieser Reaktionen können schwerwiegend oder in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein.
- Einige dieser Reaktionen traten nach der ersten Anwendung von Gotenfia auf.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Gotenfia 100 mg wird für Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren) nicht empfohlen.

Anwendung von Gotenfia zusammen mit anderen Arzneimitteln

- Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden, einschließlich anderer Arzneimittel zur Behandlung von rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierender Spondylitis, nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis oder Colitis ulcerosa.
- Sie dürfen Gotenfia nicht zusammen mit Arzneimitteln anwenden, die die Wirkstoffe Anakinra oder Abatacept enthalten. Solche Arzneimittel werden zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen verwendet.
- Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, die sich auf Ihr Immunsystem auswirken.
- Sie dürfen bestimmte (Lebend-)Impfstoffe nicht erhalten, während Sie Gotenfia anwenden.

Falls Sie sich nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie vor der Anwendung von Gotenfia mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sprechen Sie vor der Anwendung von Gotenfia mit Ihrem Arzt, falls einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft:

- Sie sind schwanger oder beabsichtigen, während der Anwendung von Gotenfia schwanger zu werden. Es liegen nur begrenzte Informationen über die Auswirkungen dieses Arzneimittels bei schwangeren Frauen vor. Wenn Sie mit Gotenfia behandelt werden, müssen Sie eine Schwangerschaft verhindern, indem Sie während Ihrer Behandlung sowie mindestens sechs Monate über die letzte Gotenfia Injektion hinaus eine angemessene Empfängnisverhütungsmethode anwenden. Gotenfia sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies bei Ihnen eindeutig erforderlich ist.
- Bevor Sie mit dem Stillen beginnen können, muss Ihre letzte Behandlung mit Gotenfia mindestens 6 Monate zurückliegen. Wenn Sie Gotenfia erhalten sollen, müssen Sie mit dem Stillen aufhören.
- Wenn Sie Gotenfia während der Schwangerschaft erhalten haben, könnte Ihr Kind ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Es ist wichtig, dass Sie den Kinderarzt und andere Angehörige eines Gesundheitsberufs über Ihre Anwendung von Gotenfia informieren, bevor Ihr Kind geimpft wird (für weitere Informationen siehe Abschnitt Impfungen).

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Golimumab hat geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Handhaben von Werkzeugen und Bedienen von Maschinen. Nach der Anwendung von Gotenfia kann jedoch Schwindel auftreten. Wenn dies geschieht, dürfen Sie kein Kraftfahrzeug lenken oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Gotenfia enthält Latex und Polysorbat 80

Latexempfindlichkeit

Ein Teil der Fertigspritze – die Nadelkappe – enthält Latex. Sprechen Sie vor der Anwendung von Gotenfia mit Ihrem Arzt, wenn Sie oder die Sie betreuende Person allergisch gegenüber Latex sind, da Latex schwere allergische Reaktionen auslösen kann.

Gotenfia enthält Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält 0,2 mg Polysorbat 80 pro 100 mg (1 ml) Dosis. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde

3. Wie ist Gotenfia anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

In welcher Dosierung wird Gotenfia angewendet?

Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis und axiale Spondyloarthritis, einschließlich ankylosierender Spondylitis und nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis:

- Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg einmal im Monat und ist jeden Monat am gleichen Tag anzuwenden.
- Sprechen Sie vor der Anwendung der vierten Dosis mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt wird bestimmen, ob Sie die Behandlung mit Gotenfia fortführen sollten.
 - Falls Sie mehr als 100 kg wiegen, kann die Dosis auf 100 mg (der Inhalt von 1 Fertigspritze) einmal im Monat erhöht werden und ist jeden Monat am gleichen Tag anzuwenden.

Colitis ulcerosa

- Die unten stehende Tabelle zeigt, wie Sie dieses Arzneimittel normalerweise anwenden.

Anfangsbehandlung	Eine Anfangsdosis von 200 mg (der Inhalt von 2 Fertigspritzen), gefolgt von 100 mg (der Inhalt von 1 Fertigspritze) 2 Wochen danach.
Erhaltungsbehandlung	• Bei Patienten mit einem Gewicht von weniger als 80 kg, 50 mg (eine 50 mg Fertigspritze muss verwendet werden, um die Dosis zu verabreichen) 4 Wochen nach Ihrer letzten Behandlung, anschließend alle 4 Wochen. Ihr Arzt kann entscheiden, Ihnen 100 mg (den Inhalt von 1 Fertigspritze) zu verschreiben, abhängig davon wie wirksam Gotenfia bei Ihnen ist. • Bei Patienten mit einem Gewicht von 80 kg oder mehr, 100 mg (der Inhalt von 1 Fertigspritze) 4 Wochen nach Ihrer letzten Behandlung, anschließend alle 4 Wochen.

Wie ist Gotenfia anzuwenden?

- Gotenfia wird unter die Haut (subkutan) injiziert.
- Anfangs kann Ihr Arzt oder ein Mitglied des Pflegepersonals die Injektion von Gotenfia durchführen. Allerdings können Sie und Ihr Arzt entscheiden, dass Sie sich Gotenfia selbst injizieren. In diesem Fall werden Sie darin geschult, sich Gotenfia selbst zu injizieren.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen im Hinblick auf die Selbstinjektion haben. Am Ende dieser Packungsbeilage finden Sie eine detaillierte „Anleitung zur Anwendung“.

Wenn Sie eine größere Menge von Gotenfia angewendet haben, als Sie sollten

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich zu viel Gotenfia injiziert haben oder wenn Sie sich Gotenfia zu häufig injiziert haben bzw. wenn Ihnen zu viel oder zu häufig Gotenfia verabreicht wurde. Nehmen Sie immer diese Gebrauchsinformation und den Umkarton mit, selbst wenn er leer ist.

Wenn Sie die Anwendung von Gotenfia vergessen haben

Wenn Sie vergessen, Gotenfia am vorgesehenen Datum anzuwenden, injizieren Sie sich die vergessene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern.

Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, um die vergessene Dosis auszugleichen.

Wann die nächste Dosis zu injizieren ist:

- Bei einer Verspätung von weniger als zwei Wochen, injizieren Sie die vergessene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern, und behalten Sie den ursprünglichen Zeitplan bei.
- Bei einer Verspätung von mehr als zwei Wochen, injizieren Sie die vergessene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern, und fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wann Sie die nächste Dosis anwenden sollen.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, was Sie tun sollen, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Anwendung von Gotenfia abbrechen

Falls Sie in Betracht ziehen, Gotenfia abzusetzen, sprechen Sie zuvor mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Bei einigen Patienten können schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, die eine Behandlung erforderlich machen. Das Risiko bestimmter Nebenwirkungen ist mit der 100-mg-Dosierung höher als mit der 50-mg-Dosierung. Nebenwirkungen können bis zu mehreren Monaten nach der letzten Injektion auftreten.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen von Gotenfia bemerken:

- **allergische Reaktionen, die schwerwiegend oder – in seltenen Fällen – lebensbedrohend verlaufen können (selten).** Symptome einer allergischen Reaktion sind unter anderem eine Schwellung des Gesichts, der Lippen, im Mund oder im Hals, die zu Atemnot oder Schluckbeschwerden führen kann, Hautausschlag, Nesselsucht oder eine Schwellung der Hände, der Füße oder der Knöchel. Einige dieser Reaktionen traten bereits nach der ersten Anwendung von Golimumab auf.
- **schwerwiegende Infektionen (darunter TB, bakterielle Infektionen einschließlich schwerwiegender Blutvergiftungen und Lungenentzündungen, schwerwiegende Pilzinfektionen und andere opportunistische Infektionen) (häufig).** Symptome einer Infektion sind unter anderem Fieber, Müdigkeit, (andauernder) Husten, Atemnot, grippeähnliche Symptome, Gewichtsabnahme, Nachtschweiß, Durchfall, Wunden, Zahnprobleme und ein brennendes Gefühl beim Wasserlassen.
- **Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus, wenn Sie Träger dieses Virus sind oder früher einmal Hepatitis B hatten (selten).** Symptome sind unter anderem Gelbfärbung der Haut und der Augen, Braunfärbung des Urins, Schmerzen in der rechten Bauchhälfte, Fieber, Übelkeit, Erbrechen und starke Müdigkeit.
- **Erkrankungen des Nervensystems, wie beispielsweise Multiple Sklerose (selten).** Symptome einer Erkrankung des Nervensystems sind unter anderem Veränderungen der Sehfähigkeit, Schwäche in den Armen oder Beinen sowie Taubheitsgefühl oder Kribbeln an einer beliebigen Körperstelle.
- **Krebserkrankung der Lymphknoten (Lymphom) (selten).** Symptome eines Lymphoms sind unter anderem eine Schwellung der Lymphknoten, Gewichtsabnahme oder Fieber.
- **Herzinsuffizienz (selten).** Symptome einer Herzinsuffizienz sind unter anderem Atemnot oder geschwollene Füße.
- **Anzeichen von Erkrankungen des Immunsystems, bezeichnet als:**

- **Lupus erythematoses (selten).** Symptome sind unter anderem Gelenkschmerzen oder ein Ausschlag auf den Wangen oder Armen, der empfindlich gegenüber Sonnenlicht ist.
- **Sarkoidose (selten),** Symptome sind unter anderem anhaltender Husten, Kurzatmigkeit, Schmerzen im Brustkorb, Fieber, Schwellung der Lymphknoten, Gewichtsabnahme, Hautausschläge und verschwommenes Sehen.
- **Anschwellen kleiner Blutgefäße (Vaskulitis) (selten).** Symptome sind unter anderem Fieber, Kopfschmerzen, Gewichtsabnahme, Nachtschweiß, Ausschlag und Nervenbeschwerden wie Taubheitsgefühl und Kribbeln.
- **Hautkrebs (gelegentlich),** Symptome eines Hautkrebses sind unter anderem Hautveränderungen oder Hautgeschwülste.
- **Erkrankungen des Blutes (häufig).** Symptome einer Bluterkrankung sind unter anderem Fieber, das nicht nachlässt, Blässe oder eine starke Neigung zu Blutergüssen oder Blutungen.
- **Blutkrebs (Leukämie) (selten).** Symptome einer Leukämie sind unter anderem Fieber, Müdigkeit, häufige Infektionen, Nachtschweiß und Neigung zu Blutergüssen.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn eines der genannten Symptome bei Ihnen auftritt.

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen sind unter der Anwendung von Golimumab beschrieben worden:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Infektionen der oberen Atemwege, Halsschmerzen oder Heiserkeit, Schnupfen

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Erhöhung der Leberwerte (Erhöhung der Leberenzymwerte), die von Ihrem Arzt durch Blutuntersuchungen festgestellt wird
- Schwindelgefühl
- Kopfschmerzen
- Taubheitsgefühl oder Kribbeln
- Oberflächliche Pilzinfektion
- Abszess
- Bakterielle Infektionen (z. B. Entzündung des Unterhautgewebes)
- Niedrige Anzahl roter Blutkörperchen
- Niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen
- Positiver Bluttest auf Lupus
- Allergische Reaktionen
- Verdauungsstörungen
- Magenschmerzen
- Übelkeit
- Grippe
- Bronchitis
- Nasennebenhöhleninfektion
- Fieberbläschen
- Bluthochdruck
- Fieber
- Asthma, Kurzatmigkeit, Keuchen
- Magen- und Darmerkrankungen, einschließlich Entzündung der Magenschleimhaut und des Dickdarms, die Fieber verursachen kann
- Schmerzen und Geschwüre im Mundraum
- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Rötung, Verhärtung, Schmerzen, Bluterguss, Juckreiz, Kribbeln und Reizung)
- Haarausfall
- Hautausschlag und Jucken der Haut
- Schlafstörungen
- Depression
- Kraftlosigkeit

- Knochenbrüche
- Beschwerden im Brustbereich

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Infektion der Nieren
- Krebs, einschließlich Hautkrebs, und nicht kanzerogene Neubildungen oder Knoten, einschließlich Muttermale
- Blasenbildung auf der Haut
- Schwere Infektion im ganzen Körper (Sepsis), manchmal mit niedrigem Blutdruck (septischer Schock)
- Psoriasis (Schuppenflechte, einschließlich an den Handflächen und/oder den Fußsohlen und/oder in Form von Hautblasen)
- Niedrige Anzahl der Blutplättchen
- Gleichzeitig niedrige Anzahl der Blutplättchen, der weißen und der roten Blutkörperchen
- Schilddrüsenerkrankungen
- Anstieg des Blutzuckerspiegels
- Anstieg des Cholesterinspiegels
- Gleichgewichtsstörungen
- Sehstörungen
- Augenentzündung (Konjunktivitis)
- Allergische Reaktion am Auge
- Gefühl von unregelmäßigem Herzschlag
- Verengung der Herzblutgefäße
- Blutgerinnsel
- Erröten
- Verstopfung
- Chronisch-entzündlicher Zustand der Lungen
- Saures Aufstoßen
- Gallensteine
- Lebererkrankungen
- Brusterkrankungen
- Menstruationsstörungen

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):

- Störung der Bildung von Blutzellen im Knochenmark
- Stark verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen
- Infektion der Gelenke oder des umgebenden Gewebes
- Verlangsamte Wundheilung
- Entzündung der Blutgefäße innerer Organe
- Leukämie
- Melanom (eine Art Hautkrebs)
- Merkelzell-Karzinom (eine Art Hautkrebs)
- Flechtenartige (lichenoide) Reaktionen (juckender, rötlich bis purpurner Hautausschlag und/oder fadenförmige weißlich-graue Linien auf Schleimhäuten)
- Schuppige, sich abschälende Haut
- Immunerkrankungen, die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen (tritt am häufigsten als Sarkoidose auf)
- Schmerzen und Verfärbungen in Fingern oder Zehen
- Geschmacksstörungen
- Harnblasenerkrankungen
- Nierenerkrankungen
- Entzündung der Blutgefäße der Haut, die zu Hautausschlag führt

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Ein seltener Blutkrebs, an dem überwiegend junge Menschen erkranken (hepatosplenaes T-Zell-Lymphom)
- Kaposi-Sarkom, eine seltene Krebserkrankung, die mit einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 assoziiert ist. Das Kaposi-Sarkom tritt am häufigsten in Form von violetten Hautläsionen auf.
- Verschlechterung einer Erkrankung namens Dermatomyositis (tritt als Muskelschwäche begleitet von Hautausschlag auf)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Gotenfia aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „EXP“ und dem Umkarton nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze ist im Umkarton aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Dieses Arzneimittel kann auch außerhalb des Kühlschranks bei Temperaturen bis maximal 25 °C einmalig für einen Zeitraum von bis zu 15 Tagen gelagert werden, jedoch nicht über das auf dem Umkarton aufgedruckte, ursprüngliche Verfalldatum hinaus. Vermerken Sie das neue Verfalldatum mit Tag/Monat/Jahr auf dem Umkarton (nicht mehr als 15 Tage nach Entnahme des Arzneimittels aus dem Kühlschrank). Legen Sie dieses Arzneimittel nicht in den Kühlschrank zurück, wenn es Raumtemperatur erreicht hat. Entsorgen Sie dieses Arzneimittel, wenn es nicht bis zum neuen Verfalldatum oder dem auf dem Umkarton aufgedruckten Verfalldatum verwendet wird, je nachdem, welches Verfalldatum zuerst erreicht ist.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Lösung nicht klar bis leicht gelblich gefärbt ist, eine Trübung oder Fremdpartikel aufweist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Gotenfia enthält

Der Wirkstoff ist Golimumab. Eine 1-ml-Fertigspritze enthält 100 mg Golimumab.

Die sonstigen Bestandteile sind Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose, Polysorbat 80 (E 433) und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Abschnitt 2 für weitere Informationen zu Polysorbat 80.

Wie Gotenfia aussieht und Inhalt der Packung

Gotenfia wird als Injektionslösung (Injektion) in Form einer Fertigspritze zum Einmalgebrauch zur Verfügung gestellt. Gotenfia ist in Packungen mit 1 Fertigspritze und mit 3 Fertigspritzen verfügbar. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Die Lösung ist klar bis leicht opalisierend und farblos bis hellgelb. Wenden Sie Gotenfia nicht an, wenn die Lösung Verfärbungen, eine Trübung oder Fremdpartikel aufweist.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

STADA Arzneimittel AG

Stadastraße 2–18

61118 Bad Vilbel

Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV

Tél/Tel: +32 24797878

България

STADA Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.

Tel: +420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS

Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH

Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“

Tel: +372 53072153

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG

Tel: +30 2106664667

España

Laboratorio STADA, S.L.

Tel: +34 934738889

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics

Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.

Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.

Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG

Sími: +49 61016030

Lietuva

UAB „STADA Baltics“

Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV

Tél/Tel: +32 24797878

Magyarország

STADA Hungary Kft

Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd

Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.

Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS

Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH

Tel: +43 136785850

Polska

STADA Pharm Sp. 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

Italia

EG SpA

Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG

Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike

Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS

Tel: +45 44859999

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANLEITUNG ZUR ANWENDUNG

Wenn Sie sich Gotenfia selbst spritzen möchten, müssen Sie von medizinischem Fachpersonal in der Vorbereitung und Durchführung einer Selbstanwendung eingewiesen werden. Wenn Sie noch keine Einweisung erhalten haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Ihre Pflegefachkraft oder Ihren Apotheker, um einen Termin zu vereinbaren.

Was in dieser Anleitung steht:

1. So bereiten Sie die Fertigspritze für den Gebrauch vor
2. So wählen Sie eine Einstichstelle und bereiten sie vor
3. So spritzen Sie das Arzneimittel
4. Nach der Anwendung

Die nachstehende schematische Abbildung (siehe Abbildung 1) stellt die Fertigspritze dar.

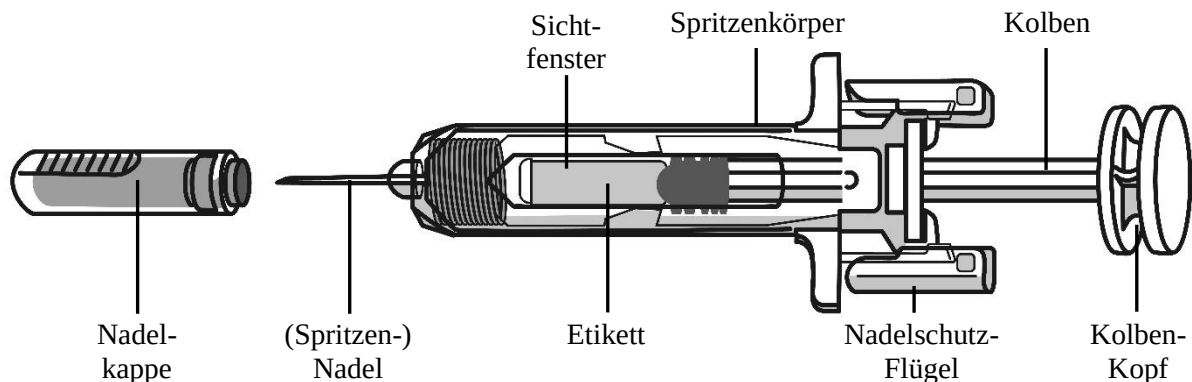


Abbildung 1

1. So bereiten Sie die Fertigspritze für den Gebrauch vor

Die Fertigspritze am Spritzenkörper halten

- Halten Sie die Fertigspritze nicht am Kolbenkopf, am Kolben, an den Nadelschutz-Flügeln oder an der Nadelkappe.
- Ziehen Sie niemals am Kolben!
- Schütteln Sie niemals die Fertigspritze!
- Nehmen Sie die Nadelkappe erst dann von der Fertigspritze ab, wenn Sie dazu aufgefordert werden.

Anzahl der Fertigspritzen überprüfen

Überprüfen Sie die Fertigspritzen um sicherzugehen, dass

- die Anzahl der Fertigspritzen und deren Stärke richtig sind.
 - Wenn die für Sie berechnete Dosis 100 mg beträgt, erhalten Sie eine 100-mg-Fertigspritze.
 - Wenn die für Sie berechnete Dosis 200 mg beträgt, erhalten Sie zwei 100-mg-Fertigspritzen und Sie müssen beide anwenden. Wählen Sie zwei unterschiedliche Stellen für diese Anwendungen und wenden Sie beide Fertigspritzen direkt nacheinander an.

Verfalldatum überprüfen (siehe Abbildung 2)

- Überprüfen Sie das Verfalldatum, das auf dem Karton aufgedruckt oder auch handschriftlich vermerkt wurde.
- Überprüfen Sie das Verfalldatum (mit „EXP“ gekennzeichnet) auf dem Etikett, indem Sie durch das Sichtfenster am Spritzenkörper der Fertigspritze schauen.

- Wenn Sie das Verfalldatum nicht durch das Sichtfenster sehen können, halten Sie die Fertigspritze am Spritzenkörper und drehen Sie an der Nadelkappe, bis das Verfalldatum durch das Sichtfenster zu sehen ist.

Verwenden Sie die Fertigspritze nur dann, wenn das Verfalldatum noch nicht erreicht ist. Das aufgedruckte Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats. Wenn Sie Hilfe benötigen, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

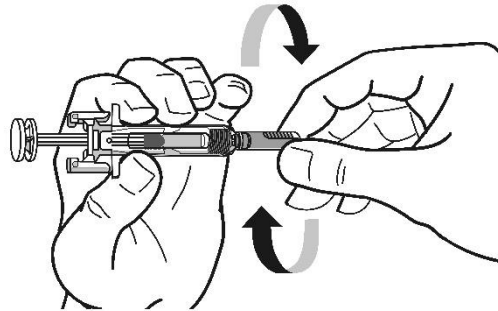


Abbildung 2

Etwa 30 Minuten warten, damit sich die Fertigspritze an die Raumtemperatur anpassen kann.

- Um eine korrekte Anwendung sicherzustellen, nehmen Sie die Fertigspritze aus der Schachtel und legen Sie sie etwa 30 Minuten lang bei Raumtemperatur an eine für Kinder unzugängliche Stelle.

Erwärmen Sie die Fertigspritze nicht auf irgendeine andere Art (erwärmen Sie sie zum Beispiel nicht in einem Mikrowellenherd oder in heißem Wasser).

Nehmen Sie die Kappe der Fertigspritze nicht ab, während sich die Fertigspritze auf Raumtemperatur erwärmt.

Übriges Material bereitlegen

Während Sie warten, können Sie das übrige Material bereitlegen: einen Alkoholtupfer, einen Watte- oder Mulltupfer und einen durchstichsicheren Behälter.

Flüssigkeit in der Fertigspritze überprüfen

- Halten Sie die Fertigspritze so am Spritzenkörper, dass die Nadel samt Nadelkappe nach unten zeigt.
- Sehen Sie sich die Flüssigkeit durch das Sichtfenster der Fertigspritze an und vergewissern Sie sich, dass die Flüssigkeit klar bis leicht perlmuttartig schillernd und farblos bis hellgelb ist.
- Wenn Sie die Flüssigkeit nicht durch das Sichtfenster sehen können, halten Sie die Fertigspritze am Spritzenkörper und drehen Sie an der Nadelkappe, bis die Flüssigkeit durch das Sichtfenster zu sehen ist (siehe Abbildung 2).

Verwenden Sie die Fertigspritze nur, wenn die Lösung nicht verfärbt oder eingetrübt ist und keine größeren Schwebeteilchen enthält.

Sprechen Sie andernfalls mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

2. So wählen Sie eine Einstichstelle und bereiten sie vor (siehe Abbildung 3)

- In der Regel wird das Arzneimittel in die Vorderseite eines Oberschenkels auf mittlerer Höhe eingespritzt.
- Sie können die Anwendung auch in den Unterbauch vornehmen. Das Arzneimittel muss dann in den Bereich unterhalb des Bauchnabels eingespritzt werden, wobei jedoch ein Bereich von etwa 5 cm direkt unterhalb des Bauchnabels ausgespart bleiben muss.
- Spritzen Sie sich nicht an Stellen, an denen die Haut schmerzempfindlich, gerötet, schuppig, hart oder vernarbt ist oder Blutergüsse oder Dehnungsstreifen aufweist.
- Falls mehrere Anwendungen für die Gabe der errechneten Dosis erforderlich sind, sollten die Anwendungen an verschiedenen Körperstellen vorgenommen werden.

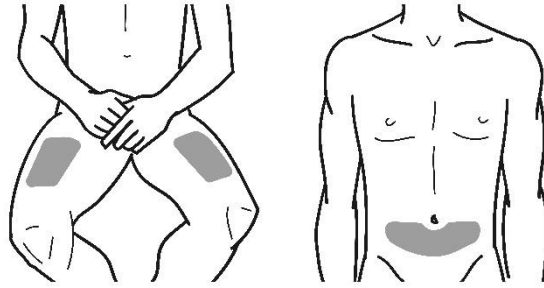


Abbildung 3

Auswahl einer Einstichstelle, wenn Sie sich nicht selbst spritzen (siehe Abbildung 4)

- Wenn Ihnen eine andere Person das Arzneimittel spritzt, kann die Anwendung auch an der Außenseite Ihrer Oberarme vorgenommen werden.
- Unabhängig von Ihrem Körperbau und Ihrer Körpergröße können alle oben genannten Stellen verwendet werden.

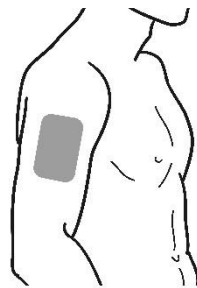


Abbildung 4

Einstichstelle vorbereiten

- Waschen Sie sich die Hände gründlich mit warmem Wasser und Seife.
- Wischen Sie die Einstichstelle mit einem Alkoholtupfer ab.
- Lassen Sie die Haut trocknen, bevor Sie die Anwendung vornehmen. Fächeln Sie keine Luft auf die gesäuberte Stelle und pusten Sie nicht auf diese Stelle.

Berühren Sie die ausgewählte Einstichstelle nicht mehr, bevor Sie die Anwendung durchführen.

3. So spritzen Sie das Arzneimittel

Nehmen Sie die Nadelkappe erst dann von der Fertigspritze ab, wenn Sie bereit sind, das Arzneimittel zu spritzen. Das Arzneimittel muss nach dem Abnehmen der Nadelkappe innerhalb von 5 Minuten gespritzt werden.

Berühren Sie den Kolben nicht, während Sie die Nadelkappe abnehmen.

Nadelkappe abnehmen (siehe Abbildung 5)

- Wenn Sie für die Anwendung bereit sind, halten Sie den Spritzenkörper mit einer Hand.
- Ziehen Sie die Nadelkappe in gerader Richtung ab. Berühren Sie dabei nicht den Kolben. Nach der Anwendung können Sie die Nadelkappe zum Abfall geben.
- Möglicherweise bemerken Sie eine Luftblase in der Fertigspritze oder einen Flüssigkeitstropfen am Ende der Nadel. Beides ist normal und braucht nicht entfernt zu werden.
- Spritzen Sie die Dosis unverzüglich nach dem Abnehmen der Nadelkappe.

Berühren Sie die Nadel nicht und achten Sie darauf, dass die Nadel keine Oberflächen berührt.

Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, wenn sie heruntergefallen ist, nachdem die Nadelkappe abgenommen wurde. Wenden Sie sich in einem solchen Fall bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

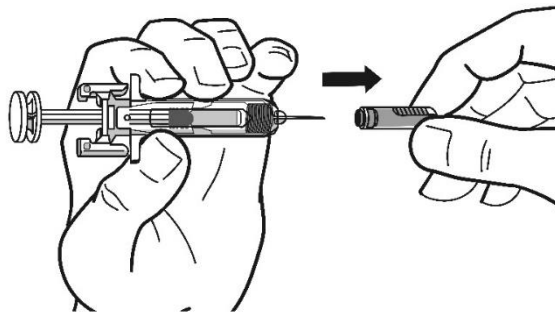


Abbildung 5

Fertigspritze zum Einspritzen ansetzen

- Halten Sie den Spritzenkörper zwischen Mittel- und Zeigefinger einer Hand und legen Sie den Daumen oben auf den Kolbenkopf. Mit der anderen Hand fassen Sie die Haut an der zuvor gesäuberten Stelle und bilden mit leichtem Druck eine Hautfalte. Halten Sie die Hautfalte gut fest.

Ziehen Sie nicht am Kolben!

Arzneimittel spritzen

- Halten Sie die Fertigspritze so, dass die Nadel ungefähr einen 45-Grad-Winkel zur Hautfalte bildet. Führen Sie die Nadel mit einer einzigen, zügigen Bewegung so weit wie möglich in die Haut ein (siehe Abbildung 6).

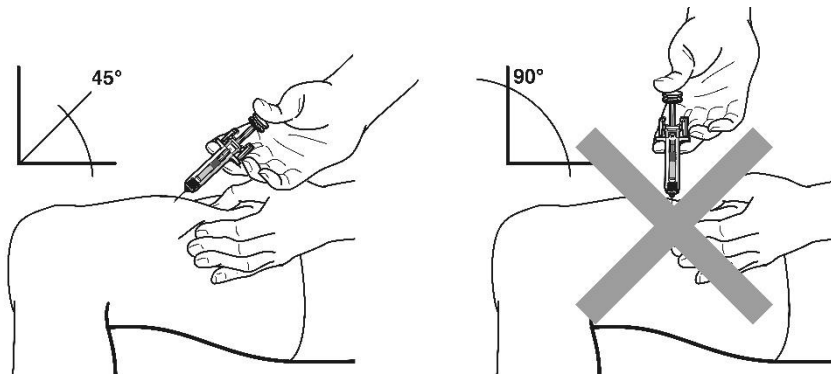


Abbildung 6

- Spritzen Sie die gesamte Menge des Arzneimittels, indem Sie den Kolben so weit in den Spritzenkörper drücken, bis sich der Kolbenkopf vollständig zwischen den Nadelschutz-Flügeln befindet (siehe Abbildung 7).

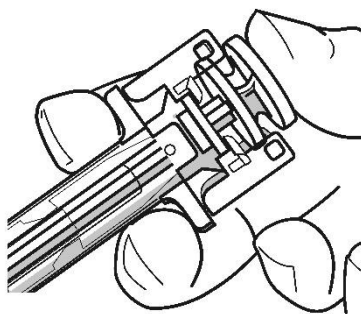


Abbildung 7

- Wenn sich der Kolben so weit wie möglich im Spritzenkörper befindet, halten Sie den Kolbenkopf weiter gedrückt, ziehen Sie die Nadel heraus und lassen Sie die Haut los (siehe Abbildung 8).

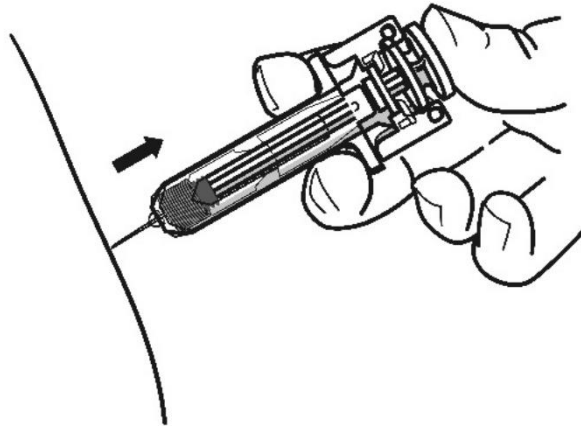


Abbildung 8

- Nehmen Sie langsam den Daumen vom Kolbenkopf, damit sich die leere Fertigspritze so weit zurückbewegen kann, dass die Nadel vollständig von dem Nadelschutz umschlossen wird, wie in Abbildung 9 gezeigt:

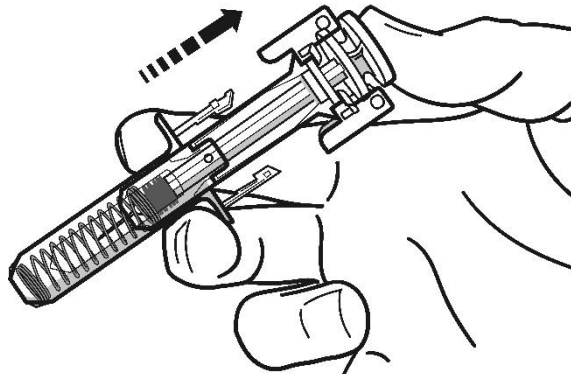


Abbildung 9

4. Nach der Anwendung

Watte- oder Mulltupfer verwenden

- Möglicherweise befindet sich an der Einstichstelle etwas Blut oder Flüssigkeit. Das ist normal.
 - Sie können etwa 10 Sekunden lang einen Watte- oder Mulltupfer auf die Einstichstelle drücken.
 - Falls erforderlich, können Sie die Einstichstelle mit einem kleinen Pflaster abdecken.
- Reiben Sie nicht an der Einstichstelle.

Fertigspritze zum Abfall geben (siehe Abbildung 10)

- Geben Sie die Fertigspritze sofort in einen durchstichsicheren Behälter. Achten Sie darauf, den Behälter gemäß den Anweisungen Ihres Arztes oder Ihrer Pflegefachkraft zu entsorgen.

Versuchen Sie nicht, die Nadelkappe wieder auf die Fertigspritze zu setzen.

Zu Ihrer eigenen Sicherheit und im Interesse der Sicherheit und Gesundheit anderer dürfen Sie niemals eine Fertigspritze wiederverwenden.

Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Anwendung nicht richtig funktioniert hat, oder wenn Sie sich unsicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.



Abbildung 10