

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GOBIVAZ 50 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

GOBIVAZ 50 mg süstelahus süstlis

Üks 0,5 ml süstel sisaldab 50 mg golimumabi*.

* Inimese IgG1κ monoklonaalne antikeha, mida toodetakse hiire hübriidoomi rakuliinil rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga süstel sisaldab 20,5 mg sorbitooli (E420) 50 mg annuse kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Lahus on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvusetu kuni helekollane.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Gobivaz kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud:

- mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, kellel ravivastus haigust modifitseerivatele ravimitele, sh metotreksaadile, on olnud ebapiisav;
- raske aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, kes ei ole varem saanud ravi metotreksaadiga.

On näidatud, et golimumab kombinatsioonis metotreksaadiga vähendab röntgenoloogiliselt hinnatud liigesekahjustuse progresseerumise kiirust ning parandab füüsilist funktsiooni.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

GOBIVAZ kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks 2-aastastel ja vanematel lastel, kellel ravivastus eelnevale ravile metotreksaadiga on olnud ebapiisav.

Psoriaatiline artriit

GOBIVAZ monoterapiana või kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel, kellel ravivastus haigust modifitseerivatele ravimitele on olnud ebapiisav. On näidatud, et golimumab vähendab röntgenoloogiliselt hinnatud haiguse sümmeetrilise polüartikuliidi alatüüpidega (vt lõik 5.1) patsientidel perifeerset

liigesekahjustuste progresseerumise kiirust ja parandab füüsilist funktsiooni.

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit

GOBIVAZ on näidustatud raske aktiivse anküloseeriva spondüliidi raviks täiskasvanutel, kellel ravivastus tavaravile on olnud ebapiisav.

Röntgenograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

GOBIVAZ on näidustatud röntgenograafilise leiuta raske, aktiivse aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutel, kellel esinevad põletiku objektiivsed tunnused, millele viitavad C-reaktiivse valguga taseme tõus ja/või magnetresonantstomograafia leiud ning kellel ravivastus mittesteroidsetele põletikuvastastele ainetele on olnud ebapiisav või esineb nende talumatus.

Haavandiline koliit

GOBIVAZ on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel ravivastus tavaravile, sh kortikosteroididele ja 6-merkaptopuriinile või asatiopriinile, on olnud ebapiisav või esineb nende talumatus või vastunäidustused.

Haavandiline koliit lastel

GOBIVAZ on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks 2-aastastel ja vanematel lastel kehakaaluga vähemalt 15 kg, kellel ravivastus tavaravile (sh kortikosteroidid ja 6-merkaptopuriin või asatiopriin) on olnud ebapiisav või esineb nende talumatus või meditsiiniline vastunäidustus.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peavad alustama ning ravi kulgu jälgima reumatoidartriidi (RA), polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi (pJIA), psoriaatilise artriidi (PsA), anküloseeriva spondüliidi (AS), röntgenograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi (nr-axSpA) või haavandilise koliidi diagnoosimise ja ravi kogemustega spetsialistid. GOBIVAZ'iga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendi kaart.

Annustamine

Reumatoidartriit

GOBIVAZ 50 mg manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval. GOBIVAZ'i tuleb manustada samaaegselt metotreksaadiga.

Psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit või röntgenograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

GOBIVAZ 50 mg manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval.

Olemasolevate andmete kohaselt saavutatakse kõigil eelpool loetletud näidustustel kliiniline vastus tavaliselt 12...14 ravinädala jooksul (pärast 3...4 annust). Ravi jätkamist peab hoolikalt kaaluma patsientide puhul, kes selle aja jooksul ravile ei reageeri.

Patsiendid kehakaaluga üle 100 kg

Kui üle 100 kg kehakaaluga patsientidel, kellel on RA, PsA, AS või nr-axSpA, ei avaldu piisav kliiniline vastus kõigil eelpool loetletud näidustustel pärast 3 või 4 annuse manustamist, võib kaaluda golimumabi annuse suurendamist 100 mg-ni üks kord kuus, võttes arvesse teatud tõsiste kõrvaltoimete suuremat tekkeriski 100 mg annuse kasutamisel võrreldes 50 mg annusega (vt lõik 4.8). Ravi jätkamist peab hoolikalt kaaluma patsientide puhul, kes ei reageeri ravile ka pärast 3...4 täiendavat 100 mg annust.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Lastele kehakaaluga vähemalt 40 kg manustatakse GOBIVAZ'i 50 mg annus üks kord kuus, iga kuu samal kuupäeval.

Gobivaz'i jaoks puudub ravimvorm, mis võimaldaks kehakaalupõhist annustamist polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel, kelle kehakaal on alla 40 kg. Seetõttu ei ole võimalik Gobivaz'i manustada patsientidele, kes vajavad väiksemat annust kui 50 mg. Kui on vajalik teistsugune annus, tuleb kasutada mõnda teist golimumabi sisaldavat ravimit.

Olemasolevad andmed näitavad, et tavaliselt saabub kliiniline vastus 12...14 ravinädala järel (pärast 3...4 annuse manustamist). Lastel, kellel selle aja jooksul terapeutilist kasu ei ilmne, tuleb ravi jätkamist uuesti kaaluda.

Haavandiline koliit täiskasvanutel

Patsiendid kehakaaluga alla 80 kg

GOBIVAZ'i manustamisel on algannus 200 mg, millele järgneb 100 mg 2. nädalal. Piisava ravivastusega patsientidele tuleb manustada 50 mg 6. nädalal ja seejärel iga 4 nädala järel. Ebapiisava ravivastusega patsientidel võib olla kasu ravi jätkamisest annusega 100 mg 6. nädalal ja seejärel iga 4 nädala järel (vt lõik 5.1).

Patsiendid kehakaaluga 80 kg ja rohkem

GOBIVAZi manustatakse algannuses 200 mg, millele järgneb 100 mg 2. nädalal ning seejärel 100 mg iga 4 nädala järel (vt lõik 5.1).

Säilitusravi ajal võib kortikosteroidide annust vähendada vastavalt ravijuhenditele.

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 12...14 ravinädala jooksul (peale 4 annust). Kui selle aja jooksul ei ole terapeutilist efekti ilmnenud, tuleb edasine raviskeem üle vaadata.

Haavandiline koliit lastel

GOBIVAZ soovitatav annus 2...17-aastastel haavandilise koliidiga lastel põhineb kehakaalul (tabel 1). GOBIVAZ'i manustatakse subkutaanse süstena.

Tabel 1. GOBIVAZ annus haavandilise koliidiga lastel

Patsiendi kehakaal	Induktsioonannus	Säilitusannus alates 6. nädalast	Valikuline säilitusannuse vähendamine*
≥ 80 kg	• 200 mg 0-nädalal ja • 100 mg 2. nädalal	• 100 mg iga nelja nädala järel	Ei kohaldata
≥ 40 kg kuni < 80 kg	• 200 mg 0-nädalal ja • 100 mg 2. nädalal	• 100 mg iga nelja nädala järel	• 50 mg iga nelja nädala järel
≥ 15 kg kuni < 40 kg	• 100 mg 0-nädalal ja • 50 mg 2. nädalal	• 50 mg iga nelja nädala järel	• 25 mg iga nelja nädala järel

* Arst võib kaaluda säilitusannuse vähendamist patsientidel, kes on saavutanud remissiooni 54. nädalal või hiljem.

25 mg golimumabi annustamise ja manustamise kohta vt 45 mg/0,45 ml pen-süstlis süstelahuse ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2.

100 mg golimumabi annustamise ja manustamise kohta vt 100 mg süstlis süstelahuse ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2.

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 12...14 ravinädala jooksul (peale 4 annust). Lastel, kellel selle aja jooksul terapeutilist kasu ei ilmne, tuleb ravi jätkamist uuesti kaaluda.

Annuse vahelejäamine

Kui patsient unustab süstida GOBIVAZ'i ettenähtud kuupäeval, tuleb ununenud annus süstida niipea, kui see patsiendile meenub. Patsientidele tuleb öelda, et nad ei tohi süstida kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Järgmine annus tuleb manustada järgnevate juhiste kohaselt:

- kui annusega on hilinetud vähem kui 2 nädalat, peab patsient süstima ununenud annuse ja püsima esialgses ajagraafikus;
- kui annusega on hilinetud rohkem kui 2 nädalat, peab patsient süstima ununenud annuse ja selle süstimise kuupäeva alusel tuleb paika panna uus ajagraafik.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 -aastased)

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Neeru- ja maksakahjustus

Nendel patsiendirühmadel ei ole golimumabi kasutamist uuritud. Annustamissoovitusi anda ei saa.

Lapsed

GOBIVAZ'i ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel patsientidel ei ole tõestatud muudel näidustustel kui pJIA ja laste haavandiline koliit. Andmed puuduvad.

Puudub GOBIVAZ asjakohane kasutus alla 2-aastastel pJIA või laste haavandilise koliidiga patsientidel.

Manustamisviis

GOBIVAZ on subkutaanseks manustamiseks. Pärast õige subkutaanse süstimistehnika omandamist võivad patsiendid ravimit ise süstida, kui arst leiab, et see on sobiv. Vajaduse korral tagatakse meditsiiniline jälgimine. Patsientidele tuleb öelda, et nad süstiksid GOBIVAZ'i täieliku annuse üldise kasutusjuhendi kohaselt, mis on toodud pakendi infolehes. Kui on vaja teha mitu süstet, siis tuleb need teha keha erinevatesse kohtadesse. Iga süstel on ühekordseks kasutamiseks ühel patsiendil ja tuleb kohe pärast kasutamist ära visata.

Juhendit ravimi manustamiseks vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivne tuberkuloos või muud rasked infektsioonid, nagu sepsis ja oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4).

Mõõdukas ja raske südamepuudulikkus (NYHA klass III/IV) (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infektsioonid

Patsiente tuleb enne ja pärast ravi golimumabiga ning selle ajal hoolikalt jälgida infektsioonide, sh tuberkuloosi suhtes. Kuna golimumabi eliminatsioon võib kesta kuni 5 kuud, peab patsiente jälgima kogu selle aja jooksul. Ravi golimumabiga ei tohi jätkata patsiendid, kellel tekib tõsine infektsioon või sepsis (vt lõik 4.3).

Golimumabi ei tohi manustada kliiniliselt olulise aktiivse infektsiooniga patsientidele. Golimumabi määramisel patsientidele, kellel on anamneesis korduvad või kroonilised infektsioonid tuleb rakendada ettevaatust. Patsientidele tuleb öelda, et nad peavad võimaluse korral vältima kokkupuudet infektsioonide võimalike riskiteguritega.

TNF-i blokaatoreid võtavad patsiendid on tõsistele infektsioonidele vastuvõtlikumad.

Golimumabi saavatel patsientidel on teatatud bakteriaalsete (sh sepsise ja pneumoonia), mükobakteriaalsete (sh tuberkuloosi), invasiivsete seeninfektsioonide ja oportunistlike infektsioonide

tekkest, millest mõned on lõppenud ka surmaga. Mõned nendest tõsistest infektsioonidest on esinenud patsientidel, kes said samaaegselt immunosupressioonravi, mis võis lisaks nende põhihaigusele soodustada infektsioonide teket. Patsiente, kellel tekib ravi ajal golimumabiga uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida ja neil tuleb teha täielik diagnostiline hindamine. Golimumabi manustamine tuleb lõpetada, kui patsiendil tekib uus tõsine infektsioon või sepsis. Sobivat mikroobi- või seentevastast ravi tuleb alustada ja jätkata niikaua, kuni infektsioon on kontrolli alla saadud.

Invasiivsete seeninfektsioonide (nt histoplasmoos, koktsidioidmükooos või blastomükooos) suure levimusega piirkondades elanud või reisinud patsientide puhul tuleb enne golimumabiga ravi alustamist hoolikalt kaaluda golimumab-ravist saadava kasu ja riskide suhet. Golimumabiga ravitud riskirühma patsientidel tuleb kahtlustada invasiivset seeninfektsiooni, kui neil tekib tõsine süsteemne haigus. Kui võimalik, peab diagnoosimine ja empiirilise seentevastase ravi manustamine neil patsientidel toimuma koostöös arstiga, kellel on kogemus invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide ravimisel.

Tuberkuloos

Golimumabi saanud patsientidel on teatatud tuberkuloosi juhtudest. Tuleb märkida, et enamikul nendest juhtudest oli tegemist kopsuvälise tuberkuloosiga, mis oli lokaalne või dissemineerunud.

Enne ravi alustamist golimumabiga tuleb kõiki patsiente hinnata nii aktiivse kui ka inaktiivse („latentse“) tuberkuloosi suhtes. See hindamine peab sisaldama põhjalikku patsiendi meditsiinilise anamneesi koostamist koos küsimustega põetud tuberkuloosi või võimaliku eelneva kokkupuute kohta tuberkuloosiga ning varasema ja/või praeguse immunosupressiivse ravi kohta. Kõigile patsientidele tuleb teha vajalikud sõeluuringud, s.o naha või vere tuberkuliinitest ja röntgenülevõtte rindkerest (kehtida võivad kohalikud soovitusel). Need uuringud on soovitatav kirja panna patsiendi kaardile. Ravimi väljakirjutajad peavad meeles pidama naha tuberkuliinitesti valenegatiivsete tulemuste riski, eriti raskesti haigete või immuunpuudulikkusega patsientide puhul.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi ravi golimumabiga alustada (vt lõik 4.3).

Kui patsiendil kahtlustatakse latentset tuberkuloosi, tuleb nõu pidada tuberkuloosi ravist kogenud arstiga. Kõikide allpool kirjeldatud olukordade puhul tuleb golimumabiga ravist saadava kasu ja riski suhet väga hoolikalt kaaluda.

Inaktiivse („latentse“) tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb enne ravi alustamist golimumabiga alustada latentse tuberkuloosi vastast ravi vastavalt kohalikele soovistele.

Patsientide puhul, kellel on mitmed või olulised tuberkuloosi riskitegurid ja kelle latentse tuberkuloosi testi vastus on negatiivne, tuleb kaaluda tuberkuloosivastase ravi määramist enne ravi alustamist golimumabiga. Tuberkuloosivastase ravi kasutamist enne ravi alustamist golimumabiga tuleb kaaluda ka patsientide puhul, kellel on minevikus anamneesis latentne või aktiivne tuberkuloos ja kelle puhul kohase ravikuuri läbimist ei saa kinnitada.

Golimumabiga ravitud patsientidel on ilmnunud aktiivne tuberkuloos latentse tuberkuloosi ravi ajal ja pärast ravi. Golimumabi saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida aktiivse tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes, sh patsiente, kelle latentse tuberkuloosi testi vastus oli negatiivne; patsiente, kes saavad latentse tuberkuloosi ravi või patsiente, kellel on eelnevalt ravitud tuberkuloosi infektsiooni.

Kõigile patsientidele tuleb öelda, et nad pöörduksid arsti poole, kui ravi ajal golimumabiga või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud/sümptomid (nt püsiv köha, kõhnumine/kehakaalu langus, subfebriilne palavik).

Hepatiit B viiruse (HBV) reaktivatsioon

Hepatiit B reaktivatsiooni on esinenud patsientidel, kes on selle viiruse kroonilised kandjad (st pinnaantigeen-positiivne) ja saavad TNF-i antagonistide, sh golimumabi. Mõned juhud on lõppenud surmaga.

Enne ravi alustamist golimumabiga tuleb patsiente kontrollida HBV infektsiooni suhtes. HBV positiivsete patsientide osas on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravi kogemust omava arstiga.

Golimumab-ravi vajavaid HBV kandjaid tuleb kogu ravi ajal ning mitme kuu jooksul pärast ravi lõppu hoolikalt jälgida aktiivse HBV infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Puuduvad piisavad andmed HBV reaktivatsiooni vältimiseks samaaegselt viirusevastast ravi ja ravi TNF-i antagonistiga saavate HBV kandjatest patsientide ravimise kohta. Patsientidel, kellel areneb HBV reaktivatsioon, tuleb ravi golimumabiga katkestada ja alustada tõhusat viirusevastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

TNF-i blokeeriva ravi võimalik roll pahaloomuliste kasvaja tekkes ei ole teada. Praeguste teadmiste kohaselt ei saa TNF-i antagonistidega ravitud patsientidel lümfoomide, leukeemia ja teiste pahaloomuliste kasvaja võimalikku riski välistada. Ettevaatust tuleb rakendada, kui TNF-i blokeeriva ravi kasutamist kaalutakse patsientide puhul, kellel on anamneesis pahaloomulisi kasvaja, või kui kaalutakse ravi jätkamist patsientidel, kellel on tekkinud pahaloomuline kasvaja.

Pahaloomulised kasvaja lastel

TNF-i blokeerivate ravimitega (ravi alustamine ≤ 18 -aastastel) ravitud laste, noorukite ja noorte täiskasvanute (kuni 22-aastaste) hulgas on turuletulekujärgselt teatatud pahaloomulistest kasvajatest, milledest mõned on lõppenud surmaga. Ligikaudu pooled neist olid lümfoomid. Teised juhud olid erinevad pahaloomulised kasvaja ja sealhulgas harva esinevad immunosupressiooniga seotud pahaloomulised kasvaja. Ei saa välistada pahaloomuliste kasvaja tekkimise riski TNF-i blokaatoritega ravitud lastel ja noorukitel.

Lümfoom ja leukeemia

Kõigi TNF-i blokeerivate ravimite (sh golimumab) kontrollitud osadega kliinilistes uuringutes täheldati patsientide hulgas, kes said TNF-i inhibeerivat ravi rohkem lümfoomi juhte, võrreldes kontrollgrupi patsientidega. Golimumabi IIb ja III faasi reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi kliinilistes uuringutes oli lümfoomi esinemissagedus golimumabiga ravitud patsientidel suurem kui eeldatav esinemissagedus üldpopulatsioonis. Golimumabiga ravitud patsientidel on teatatud leukeemia juhtudest. Pikaajalise, väga aktiivse põletikulise haigusega reumatoidartriidi patsientidel on haigusest tingituna suurenenud oht lümfoomi ja leukeemia tekkeks, mis raskendab võimaliku riski hindamist.

Turuletulekujärgselt on teatatud hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi (HSTCL – *hepatosplenic T-cell lymphoma*) harvade juhtudest patsientidel, kes on saanud ravi teiste TNF-blokaatoritega (vt lõik 4.8). See harvaesinev T-rakulise lümfoomi vorm on väga agressiivse kuluga ning üldjuhul fataalne. Enamus juhud on esinenud noorukitel ja noortel meessoost täiskasvanutel, kes peaaegu kõik samaaegselt said ka ravi asatiopriini (AZA) või 6-merkaptopuriiniga (6-MP) põletikulise soolehaiguse tõttu. Potentsiaalset riski AZA või 6-MP ja golimumabi kombinatsiooniga tuleb hoolikalt kaaluda. TNF-blokaatoritega ravi saavatel patsientidel ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi tekkeriski.

Muud pahaloomulised kasvaja, v.a lümfoom

Golimumabi IIb ja III faasi reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja haavandilise koliidi kontrollitud osadega kliinilistes uuringutes oli mittelümfoomsete pahaloomuliste kasvaja (v.a mittemelanoomne nahavähk) esinemissagedus sarnane golimumabi grupis ja kontrollgrupis.

Käärsoole düsplaasia/kartsinoom

Ei ole teada, kas ravi golimumabiga mõjutab düsplaasia või käärsoolevähi tekkeriski. Kõiki haavandilise koliidiga patsiente, kellel esineb suurenenud risk düsplaasia või käärsoolevähi tekkeks (nt patsiendid, kellel esineb pikaajaline haavandiline koliit või primaarne skleroseeruv kolangiit), või kellel on varem esinenud düsplaasia või käärsoolevähk, tuleb enne ravi alustamist ning kogu haiguse vältel regulaarsete intervallidega hinnata düsplaasia arengu suhtes. Selle hindamise hulka kuuluvad kolonoskoopia ning biopsiad kooskõlas kohalike soovitusetega. Esmaselt diagnoositud düsplaasiaga patsientidel, kes saavad ravi golimumabiga tuleb iga patsiendi puhul individuaalselt riski/kasu suhet

hoolikalt hinnata ning kaaluda kas ravi jätkata või mitte.

Uurimuslikus kliinilises uuringus, kus püsiva raske astmaga patsientide ravis hinnati golimumabi kasutamist, teatati golimumabiga ravitud patsientidel suuremast hulgast pahaloomulistest kasvajatest võrreldes kontrollgrupi patsientidega (vt lõik 4.8). Selle leiu tähtsus ei ole teada.

Uurimuslikus kliinilises uuringus, kus hinnati teise TNF-i inhibeeriva ravimi infliksimabi kasutamist, teatati mõõduka kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel suuremast hulgast pahaloomulistest kasvajatest (peamiselt kopsu- või pea- ja kaelapiirkonnas) infliksimabi saanud patsientidel võrreldes kontrollgrupiga. Kõik patsiendid olid minevikus palju suitsetanud. Seetõttu tuleb rakendada ettevaatust mis tahes TNF-i antagonistide kasutamisel KOK-iga patsientidel ja samuti patsientidel, kellel on pahaloomuliste kasvajate tekke risk suurenenud rohke suitsetamise tõttu.

Nahavähid

TNFi inhibiitoritega, sh golimumabiga ravitud patsientidel on teatatud melanoomist ja Merkeli raku kartsinoomist (vt lõik 4.8). Perioodiline naha ülevaatus on soovitatav, eriti nahakasvaja riskiteguritega patsientidel.

Südame paispuudulikkus

TNF-blokaatorite, sealhulgas golimumabi kasutamisel on teatatud südame paispuudulikkuse halvenemisest ning südame paispuudulikkuse tekkest. Mõned juhtumid lõppesid surmaga. Teise TNF-i antagonistiga teostatud kliinilises uuringus on täheldatud südame paispuudulikkuse süvenemist ja südame paispuudulikkusest tingitud suremuse suurenemist. Südame paispuudulikkusega patsientidel ei ole golimumabi kasutamist uuritud. Kerge südamepuudulikkusega (NYHA klass I/II) patsientidel tuleb golimumabi kasutada ettevaatusega. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja ravi golimumabiga tuleb katkestada patsientidel, kellel ilmnevad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (vt lõik 4.3).

Neuroloogilised häired

TNF-i blokeerivate ravimite (sealhulgas golimumab) kasutamist on seostatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate häirete, sh hulgiskleroosi ja perifeersete demüeliniseerivate haiguste kliiniliste sümptomite ja/või röntgenileiu uue avaldumise või süvenemisega. Enne ravi alustamist golimumabiga tuleb olemasoleva või hiljuti avaldunud demüeliniseeriva häirega patsientidel hoolikalt kaaluda TNF-i inhibeerivast ravist saadavat kasu ja riske. Nimetatud häirete tekkimisel tuleb kaaluda ravi lõpetamist golimumabiga (vt lõik 4.8).

Kirurgia

Golimumabiga ravi ohutust puudutav kogemus patsientidel, kellel on teostatud kirurgilisi protseduure, sh liigeseplastikat on piiratud. Kirurgilise protseduuri planeerimisel tuleb arvesse võtta ravimi pikka poolväärtusaega. Patsienti, kes vajab operatsiooni ravi ajal golimumabiga, tuleb hoolikalt infektsioonide suhtes jälgida ja kasutada kohaseid meetmeid.

Immunosupressioon

TNF-i blokaatorite, sh golimumabi kasutamisega seoses esineb infektsioonide ja pahaloomuliste kasvajate vastaste organismisüsteemide kaitsemehhanismide nõrgenemise võimalus, sest TNF vahendab põletikku ja moduleerib rakulist immuunvastust.

Autoimmuunprotsessid

TNF-i inhibeerivast ravist tingitud suhteline TNF α puudulikkus võib põhjustada autoimmuunprotsesside teket. Kui patsiendil tekivad pärast golimumab-ravi sümptomid, mis viitavad luupusetaolisele sündroomile ja patsiendil on tekkinud antikehad kaheaheelalise DNA suhtes, tuleb ravi golimumabiga katkestada (vt lõik 4.8).

Hematoloogilised häired

TNF-i blokaatoreid, sh golimumabi saavatel patsientidel on teatatud pantsütopeeniast, leukopeeniast, neutropeeniast, agranulotsütoosist, aplastilisest aneemiast ja trombotsütopeeniast. Kõigile patsientidele peab soovitama, et nad otsiksid vältimatut meditsiinilist abi, kui neil kujunevad vere düskraasiale viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, verejooksud, kahvatus). Patsientidel,

kellel on tuvastatud olulised hematoloogilised kõrvalekalded, tuleb kaaluda golimumabiga ravi katkestamist.

TNF-i antagonistide ja anakinra samaaegne manustamine

Anakinra ja teise TNF-i blokaatori etanertsepti samaaegsel kasutamisel täheldati kliinilistes uuringutes tõsiseid infektsioone ja neutropeeniat; täiendavat kliinilist kasu ei ilmnenud. Sellise kombinatsioonravi korral täheldatud kõrvaltoimete iseloomu tõttu võib sarnane toksilisus tekkida ka anakinra ja teiste TNF-i blokaatorite kombinatsiooni kasutamisel. Golimumabi ja anakinra kombinatsiooni ei ole soovitatav kasutada.

TNF-i antagonistide ja abatasepti samaaegne manustamine

Kliinilistes uuringutes on TNF-i antagonistide ja abatasepti samaaegset manustamist seostatud infektsioonide (sh tõsiste infektsioonide) tekkimise riski suurenemisega ilma suurenenud kliinilise kasuta, võrreldes ainult TNF-i antagonistide manustamisega. Golimumabi ja abatasepti kombinatsiooni ei ole soovitatav kasutada.

Samaaegne manustamine koos teiste bioloogiliste preparaatidega

Golimumabi samaaegse kasutamise kohta koos teiste bioloogiliste preparaatidega, mida kasutatakse samade seisundite raviks kui golimumabi, on ebapiisavalt teavet. Golimumabi samaaegset kasutamist koos nende bioloogiliste preparaatidega ei soovitata võimaliku infektsiooni suurenenud tekkeriski ja teiste võimalike farmakoloogiliste koostoimete tõttu.

Bioloogiliste DMARD-ide vahetamine

Üleminekul ühelt bioloogiliselt ravimilt teisele tuleb olla hoolikas ja jätkata patsientide jälgimist, sest kattuv bioloogiline aktiivsus võib veelgi suurendada kõrvaltoimete, sh infektsioonide riski.

Vaktsineerimised/terapeutilised nakkusetekitajad

Golimumabiga ravitavatele patsientidele võib samaaegselt manustada ka vaktsiine, v.a elusvaktsiine (vt lõigud 4.5 ja 4.6). Andmeid on piiratud elusvaktsiiniga vaktsineerimise reaktsiooni või elusvaktsiinidega sekundaarselt ülekantud infektsioonide kohta anti-TNF ravi saavatel patsientidel. Elusvaktsiinide kasutamine võib põhjustada kliinilisi infektsioone, sh levivaid infektsioone.

Terapeutiliste nakkusetekitajate, nagu nõrgestatud elusbakterite, muud kasutusotstarbed (nt BCG põiesisene instillatsioon vähi raviks) võivad põhjustada kliinilisi infektsioone, sh levivaid infektsioone. Soovitatav on terapeutilisi nakkusetekitajaid samaaegselt golimumabiga mitte manustada.

Allergilised reaktsioonid

Turuletoomise järgselt on pärast golimumabi manustamist teatatud tõsistest süsteemsetest ülitundlikkusreaktsioonidest (sealhulgas anafülaktiline reaktsioon). Mõned nimetatud reaktsioonid avaldusid juba pärast esmakordset golimumabi manustamist. Anafülaktilise reaktsiooni või muu tõsise allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb golimumabi manustamine otsekohe lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 -aastased)

III faasi reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja haavandilise koliidi uuringutes oli kõrvaltoimete, tõsiste kõrvaltoimete ja tõsiste infektsioonide esinemissagedus golimumabi saanud 65-aastastel või vanematel patsientidel üldiselt võrreldav nooremate patsientide puhul täheldatuga. Siiski tuleb rakendada ettevaatust, kui ravitakse eakaid ja pöörata erilist tähelepanu infektsioonide esinemisele. Nr-axSpA uuringus ei osalenud 45-aastaseid ja vanemaid patsiente.

Neeru- ja maksakahjustus

Neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole golimumabiga spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Maksafunktsiooni kahjustusega isikutel tuleb golimumabi kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Lapsed

Vaktsineerimised

Võimalusel on soovitatav, et enne golimumabiga ravi alustamist oleks lastel teostatud kõik kehtivale immuniseerimiskavale ja vanusele vastavad immuniseerimised (vt eespool lõik „Vaktsineerimised/terapeutilised nakkusetekitajad“).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Sorbitool

GOBIVAZ sisaldab sorbitooli (E420).. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatusega patsientidel tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimitega ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegselt kasutamisel tekkiva liittoimega (vt lõik 2).

Võimalikud ravimivead

GOBIVAZ on registreeritud tugevustena 50 mg ja 100 mg subkutaaneks manustamiseks. On oluline, et õige annuse manustamiseks kasutatakse õige tugevusega ravimit, nii nagu on kirjas annustamise lõigus (vt lõik 4.2). Õiget tugevust tuleb hoolikalt valida, et ei teki ravimi alaannustamist ega üleannustamist patsiendile.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Samaaegne kasutamine koos teiste bioloogiliste preparaatidega

Golimumabi kombineerimine teiste bioloogiliste preparaatidega (sh anakinra ja abataseptiga), mida kasutatakse samade seisundite ravimiseks kui golimumabi, ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Elusvaktsiinid/terapeutilised nakkusetekitajad

Elusvaktsiine ei tohi samaaegselt golimumabiga manustada (vt lõigud 4.4 ja 4.6). Terapeutilisi nakkusetekitajaid ei tohi samaaegselt golimumabiga manustada (vt lõik 4.4).

Metotreksaat

Kuigi metotreksaadi samaaegne kasutamine põhjustab reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi või anküloseeriva spondüliidiga patsientidel golimumabi minimaalsete tasakaalukontsentratsioonide suurenemist, ei viita andmed sellele, et golimumabi või metotreksaadi annust on vaja kohandada (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama adekvaatseid rasestumisvastaseid vahendeid ja jätkama nende kasutamist vähemalt 6 kuu jooksul pärast viimast ravitsükli golimumabiga.

Rasedus

Teada on mõõdukas hulk (ligikaudu 400) golimumabiga raseduse ajal kokku puutunud ja teadaoleva tulemusega lõppenud elussündide, sh 220 rasedust, mille puhul toimus ekspositsioon raseduse esimesel trimestril. Põhja-Euroopas läbiviidud populatsioonipõhises uuringus, mis hõlmas 131 rasedust (ja 134 imikut), esines golimumabiga emakasisese kokkupuute järgselt 6 juhul 134-st (4,5%) tõsine kaasasündinud arenguhäire. Mittebioloogilise süsteemse raviga kokkupuute korral esines seda 599-l juhul 10 823-st (5,5%) ja uuringu üldpopulatsioonis oli vastav näitaja 4,6%. Segavate muutujatega kohandatud šansside suhted olid vastavalt OR 0,79 (95% CI 0,35...1,81) golimumabi puhul võrreldes mittebioloogilise süsteemse raviga ja OR 0,95 (95% CI 0,42...2,16) golimumabi puhul võrreldes üldpopulatsiooniga.

TNF-i inhibeerimise tõttu võib raseduse ajal manustatud golimumab mõjutada vastsündinu normaalseid immuunvastuseid. Loomkatset ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Olemasolev kliiniline kogemus on piiratud. Golimumabi tohib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral.

Golimumab läbib platsenta. Raseduse ajal saadud TNF-i blokeeriva monoklonaalse antikeha ravi järel on märgatud antikeha ravitud naiste vastsündinute seerumis kuni 6 kuu jooksul. Sellest tulenevalt võib neil vastsündinutel olla kõrgeenenud infektsioonide tekkerisk. Elusate vaktsiinide kasutamine vastsündinutel, kes on emakasiseselt olnud kokkupuutes golimumabiga, ei ole soovitatav 6 kuud pärast emale raseduse ajal tehtud golimumabi süstet (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Imetamine

Ei ole teada, kas golimumab eritub rinnapiima või imendub pärast sissevõtmist süsteemselt. On näidatud, et golimumab eritub ahvide rinnapiima; kuna inimese immunoglobuliinid erituvad rinnapiima, ei tohi naised ravi ajal golimumabiga ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast seda last rinnaga toita.

Fertiilsus

Fertiilsusuuringuid katseloomadel ei ole golimumabiga läbi viidud. Fertiilsusuuring hiirtel, mis viidi läbi analoogilise antikehaga, mis inhibeerib selektiivselt hiire TNF α funktsionaalset aktiivsust, ei näidanud olulist toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

GOBIVAZ mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Pärast GOBIVAZ'i manustamist võib siiski tekkida pearinglus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi ja haavandilise koliidi kesksete uuringute kontrollitud perioodil oli kõige sagedasemaks kõrvaltoimeks ülemiste hingamisteede infektsioon, mida täheldati 12,6%-l golimumabiga ravitud patsientidest võrrelduna 11,0%-ga kontrollgrupi patsientidest. Kõige tõsisemateks kõrvaltoimeteks, mida golimumabi kasutamisel on täheldatud, on tõsised infektsioonid (sealhulgas sepsis, kopsupõletik, tuberkuloos, invasiivsed seeninfektsioonid ja oportunistlikud infektsioonid), demüeliniseerivad häired, HBV reaktivatsioon, südame paispuudulikkus, autoimmuunsed protsessid (luupuselaadne sündroom), hematoloogilised reaktsioonid, tõsine süsteemne ülitundlikkus (sh anafülaktiline reaktsioon), vaskuliit, lümfoom ja leukeemia (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete nimekiri tabelina

Tabelis 2 on loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati golimumabi kliinilistes uuringutes ning millest on teatatud golimumabi turuletoomise järgse kogemuse vältel kogu maailmas. Ravimi kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside kaupa esinemissageduste pealkirjade alla, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas sageduserühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2
Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabeli kujul

Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage:Ülemiste hingamisteede infektsioon (nasofarüngiit, farüngiit, larüngiit ja riniit) Sage:Bakteriaalsed infektsioonid (nt tselluliit), alumiste hingamisteede infektsioon (nt pneumoonia), viirusinfektsioonid (nt gripp ja herpes), bronhiit, sinusiit, pindmised seeninfektsioonid, abstsess Aeg-ajalt:Sepsis, sh septiline šokk, püelonefriit Harv:Tuberkuloos, oportunistlikud infektsioonid (nt invasiivsed seeninfektsioonid [histoplasmoos, koktsidioidmükoos, pneumotsütoos], bakteriaalne, atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon ja algloomadest põhjustatud infektsioon), B-hepatiidi reaktivatsioon, bakteriaalne artriit, infektsioosne bursiit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja	Aeg-ajalt:Kasvaja (nt nahavähk, skvamöösarakuline kartsinoom ja melanotsüütneevus) Harv:Lümfoom, leukeemia, melanoom, Merkeli raku kartsinoom Teadmata:Hepatospleeniline T-rakuline lümfoom*, Kaposi sarkoom
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage:Leukopeenia (sh neutropeenia), aneemia Aeg-ajalt:Trombotsütopeenia, pantsütopeenia Aplastiline aneemia, Harv:agranulotsütoos
Immuunsüsteemi häired	Sage:Allergilised reaktsioonid (bronhospasm, ülitundlikkus, urtikaaria), positiivsed autoantikehad Harv:Tõsised süsteemsed ülitundlikkusreaktsioonid (sealhulgas anafülaktiline reaktsioon), vaskuliit (süsteemne), sarkoidoos
Endokriinsüsteemi häired	Aeg-ajalt:Kilpnäärme häire (nt hüpötüreoidism, hüpertüreoidism ja struuma)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt:Vere glükoositaseme tõus, lipiidide taseme tõus
Psühhiaatrilised häired	Sage:Depressioon, unetus
Närvisüsteemi häired	Sage:Pearinglus, peavalu, paresteesia Aeg-ajalt:Tasakaaluhäired Harv:Demüeliniseerivad häired (tsentraalsed ja perifeersed), düsgeusia
Silma kahjustused	Aeg-ajalt:Nägemishäired (nt hägune nägemine ja vähenenud nägemisteravus), konjunktiviit, silma allergia (nt kihelus ja ärritus)
Südame häired	Aeg-ajalt:Arütmia, südame pärgarterite isheemilised häired Harv:Südame paispuudulikkus (uus haigestumine või halvenemine)
Vaskulaarsed häired	Sage:Hüpertensioon Aeg-ajalt:Tromboos (nt süvaveeni ja aordi), õhetus Harv:Raynaud' fenomen

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage: Astma ja kaasnevad sümptomid (nt vilisev hingamine ja bronhide hüperaktiivsus) Aeg-ajalt: Interstitsiaalne kopsuhaigus
Seedetrakti häired	Sage: Düspepsia, seedetrakti- ja kõhuvalu, iiveldus, seedetrakti põletikulised haigused (nt gastriit ja koliit), stomatiit Aeg-ajalt: Kõhukinnisus, gastro-ösofageaalne refluks
Maksa ja sapiteede häired	Sage: Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus Aeg-ajalt: Kolelitiaas, maksa häired
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage: Kihelus, lööve, alopeetsia, dermatiit Aeg-ajalt: Bulloossed naha reaktsioonid, psoriaas (uus haigestumine või olemasoleva psoriaasi halvenemine, palmaarne/plantaarne ja pustulaarne), urtikaaria Harv: Lihhenoidised reaktsioonid, naha eksfoliatsioon, vaskuliit Teadmata: (kutaanne) Dermatomüosiidi sümptomite süvenemine
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Harv: Luupusesarnane sündroom
Neerude ja kuseteede häired:	Harv: Põie häired, neerude häired
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt: Rinnanäärme häired, menstruatsioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage: Pürektsia, asteenia, süstekoha reaktsioon (nt süstekoha erüteem, urtikaaria, kõvastumine, valu, verevalum, kihelus, ärritus ja Harv: paresteesia), ebamugavustunne rinnus Paranemise aeglustumine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage: Luumurrud

* Täheldatud teiste TNF-i blokeerivate ainetega.

Selles lõigus esitatud jälgimisperioodi mediaan (ligikaudu 4 aastat) kehtib golimumabi üldise kasutamise kohta. Jälgimisperioodide kestuse mediaan on aga varieeruv, kui golimumabi kasutamist vaadelda kasutatud annuste järgi (50 mg annuse puhul ligikaudu 2 aastat ja 100 mg annuse puhul ligikaudu 3 aastat), sest patsiendid võisid ühelt annuselt teisele üle minna.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Kesksete uuringute kontrollitud perioodil oli kõige sagedasem kõrvaltoime ülemiste hingamisteede infektsioon, mis esines 12,6%-l golimumabi saanud patsientidest (esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 60,8 juhtu; 95% usaldusvahemik: 55,0; 67,1) võrreldes 11,0%-ga kontrollgrupi patsientide hulgas (esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 54,5 juhtu; 95% usaldusvahemik: 46,1; 64,0). Uuringute kontrollitud ja kontrollimata osades, mille mediaanne jälgimisperiood oli ligikaudu 4 aastat, oli ülemiste hingamisteede infektsioonide esinemissagedus 100 inimaasta kohta 34,9 juhtu; 95% usaldusvahemik: 33,8; 36,0 golimumabi saanud patsientide hulgas.

Kesksete uuringute kontrollitud perioodil täheldati infektsioone 23,0%-l golimumabi saanud

patsientidest (esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 132,0 juhtu; 95% usaldusvahemik: 123,3; 141,1) võrreldes 20,2%-ga kontrollgrupi patsientide hulgas (esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 122,3 juhtu; 95% usaldusvahemik: 109,5; 136,2). Uuringute kontrollitud ja kontrollimata osades, mille mediaanne jälgimisperiood oli ligikaudu 4 aastat, oli infektsioonide esinemissagedus 100 inimaasta kohta 81,1 juhtu; 95% usaldusvahemik: 79,5; 82,8 golimumabi saanud patsientide hulgas.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi uuringute kontrollitud perioodil täheldati tõsiseid infektsioone 1,2%-l golimumabi saanud patsientidest ja 1,2%-l kontrollgrupi patsientidest. Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi uuringute kontrollitud perioodil oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 7,3 juhtu (95% usaldusvahemik: 4,6; 11,1) golimumabi 100 mg saanute grupis; 2,9 juhtu (95% usaldusvahemik: 1,2; 6,0) golimumabi 50 mg saanute grupis ja 3,6 juhtu (95% usaldusvahemik: 1,5; 7,0) platseebogrupis. Haavandilise koliidi golimumabi induktsioonravi uuringute kontrollitud perioodil täheldati tõsiseid infektsioone 0,8%-l golimumabi saanud patsientidest ja 1,5%-l kontrollgrupi patsientidest. Golimumabi saanud patsientide hulgas täheldatud tõsiste infektsioonide hulka kuuluvad tuberkuloos, bakteriaalsed infektsioonid, sh sepsis ja pneumoonia, invasiivsed seeninfektsioonid ja teised oportunistlikud infektsioonid. Mõnel juhul on need infektsioonid olnud letaalsed. Kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata osades, mille mediaanne jälgimisperiood oli kuni 3 aastat, täheldati 100 mg golimumabi grupis 50 mg golimumabi grupiga võrreldes suuremat tõsiste infektsioonide, sh oportunistlike infektsioonide ja tuberkuloosi esinemissagedust. Kõigi tõsiste infektsioonide esinemissagedus 100 inimaasta kohta oli: 4,1 juhtu (95% usaldusvahemik: 3,6; 4,5) golimumabi 100 mg saanute grupis ja 2,5 juhtu (95% usaldusvahemik: 2,0; 3,1) golimumabi 50 mg saanute grupis.

Pahaloomulised kasvaja

Lümfoom

Kesksetes uuringutes oli lümfoomi esinemissagedus golimumabi saanud patsientide hulgas suurem kui eeldatav esinemissagedus üldpopulatsioonis. Nimetatud uuringute kontrollitud ja kontrollimata osades, mille mediaanne jälgimisperiood oli kuni 3 aastat, täheldati 100 mg golimumabi grupis 50 mg golimumabi grupiga võrreldes suuremat lümfoomi esinemissagedust. Lümfoom diagnoositi 11 isikul (1 oli 50 mg golimumabi grupis ja 10 olid 100 mg golimumabi grupis) ning selle esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 100 jälgitud inimaasta kohta oli 0,03 (0,00; 0,15) ja 0,13 (0,06; 0,24) juhtu vastavalt 50 mg ja 100 mg golimumabi grupis ning 0,00 (0,00; 0,57) juhtu platseebogrupis. Enamikku lümfoomi juhtudest täheldati uuringus GO-AFTER, millesse kaasati patsiendid, kes olid varem saanud ravi TNF-i antagonistidega ning kellel oli pikema kestusega ja ravile halvemini alluv haigus (vt lõik 4.4).

Muud pahaloomulised kasvaja, v.a lümfoom

Kesksete uuringute kontrollitud perioodidel ning ligikaudu 4-aastase jälgimisperioodi jooksul oli mittelümfoomsete pahaloomuliste kasvajate (v.a mittemelanoomne nahavähk) esinemissagedus golimumabi ja kontrollgrupis sarnane. Ligikaudu 4-aastase jälgimisperioodi jooksul oli mittelümfoomsete pahaloomuliste kasvajate (v.a mittemelanoomne nahavähk) esinemissagedus sarnane üldpopulatsiooniga.

Kesksete uuringute kontrolliga ja kontrollita perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga kuni 3 aastat, diagnoositi mittemelanoomset nahavähki 5-l platseebot saanud, 10-l golimumabi 50 mg saanud ja 31-l golimumabi 100 mg saanud patsiendil ning selle esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 100 jälgitud inimaasta kohta oli 0,36 juhtu (0,26; 0,49) kombineeritult golimumabi saanud patsientide hulgas ja 0,87 juhtu (0,28; 2,04) platseebot saanud patsientide hulgas.

Kesksete uuringute kontrolliga ja kontrollita perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga kuni 3 aastat, diagnoositi teisi pahaloomulisi kasvajaid peale melanoomi, mittemelanoomse nahavähi ja lümfoomi 5-l platseebot saanud, 21-l golimumabi 50 mg saanud ja 34-l golimumabi 100 mg saanud patsiendil ning nende esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 100 jälgitud inimaasta kohta oli 0,48 juhtu (0,36; 0,62) kombineeritult golimumabi saanud patsientide hulgas ja 0,87 juhtu (0,28; 2,04) platseebot saanud patsientide hulgas (vt lõik 4.4).

Juhud, millest teatati astma kliinilistes uuringutes

Uurimuslikus kliinilises uuringus said püsiva raskekujulise astmaga patsiendid golimumabi küllastusannuses (150% määratud raviannusest) subkutaanselt nädalal 0 ja seejärel 200 mg golimumabi, 100 mg golimumabi või 50 mg golimumabi subkutaanselt iga 4 nädala järel 52 nädala jooksul. Kombineeritud golimumabi ravigrupis (n = 230) esines 8 pahaloomulist kasvajat ja platseebogrupis (n = 79) ei teatatud ühestki juhust. Ühel patsiendil teatati lümfoomist, kahel patsiendil mittemelanoomsest nahavähist ja viiel patsiendil teatati muudest pahaloomulistest kasvajatest. Mis tahes tüüpi pahaloomuliste kasvajate spetsiifilist kuhjumist ei esinenud.

Uuringu platseebokontrollitud osas oli kõikide pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus (95% usaldusvahemik) golimumabi grupis 100 jälgitud inimaasta kohta 3,19 (1,38, 6,28) juhtu. Selles uuringus oli lümfoomi esinemissagedus (95% usaldusvahemik) golimumabi grupis 100 jälgitud inimaasta kohta 0,40 (0,01, 2,20) juhtu, mittemelanoomsete nahavähkide puhul oli see 0,79 (0,10, 2,86) juhtu ja teiste pahaloomuliste kasvajate puhul 1,99 (0,64, 4,63) juhtu. Platseebot saanud isikutel oli nende pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 100 jälgitud inimaasta kohta 0,00 (0,00, 2,94) juhtu. Selle leiu tähtsus ei ole teada.

Neuroloogilised reaktsioonid

Kesksete uuringute kontrolliga ja kontrollita perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga kuni 3 aastat, täheldati demüelinisatsiooni suuremat esinemissagedust 100 mg golimumabi saanud patsientide hulgas võrreldes 50 mg golimumabi saanud patsientidega (vt lõik 4.4).

Maksaensüümide aktiivsuse tõus

Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi kesksete uuringute kontrollitud perioodil esines kerge ALAT taseme tõus (> 1 ja < 3 x normi ülemine piir, (ULN)), mis oli sarnane nii golimumabi kui ka kontrollgrupi patsientide hulgas; anküloseeriva spondüliidi ja röntgenograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi uuringutes esines kerge ALAT taseme tõusu golimumabiga ravitud patsientide hulgas rohkem (26,9%), võrreldes kontrollgrupi patsientidega (10,6%). Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi kesksete uuringute kontrolliga ja kontrollita perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga ligikaudu 5 aastat, oli kerge ALAT tõusu esinemissagedus sarnane golimumabi grupi patsientide ja kontrollgrupi patsientide hulgas. Haavandilise koliidi golimumabi induktsioonravi kesksete uuringute kontrollitud perioodil esines kerge ALAT taseme tõus (> 1 ja < 3 x ULN), mis oli sarnane nii golimumabi kui ka kontrollgrupi patsientide hulgas (vastavalt 8,0% kuni 6,9%). Haavandilise koliidi kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga ligikaudu 2 aastat, oli ALAT aktiivsuse kerge tõusuga patsientide osakaal 24,7% kõigist haavandilise koliidi uuringu säilitusravi käigus golimumabiga ravitud patsientidest.

Reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi kesksete uuringute kontrollitud perioodil esines aeg-ajalt ALAT tõuse ≥ 5 x ULN; neid esines rohkem golimumabi grupi patsientide hulgas (0,4% kuni 0,9%) kui kontrollgrupi patsientide hulgas (0,0%). Psoriaatilise artriidi uuringu populatsioonis sellist suundumust ei täheldatud. Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga 5 aastat, oli ALAT tõusude ≥ 5 x ULN esinemissagedus sarnane golimumabi grupi ja kontrollgrupi patsientide hulgas. Üldiselt olid need suurenemised asümptomaatilised ja hálbed vähenesid või kadusid golimumab-ravi jätkamisel või selle lõpetamisel või samaaegselt manustatavate ravimpreparaatide muutmisel. Uuringu nr-AxSpA kontrolliga ja kontrollita perioodide jooksul ei teatatud ühestki haigusjuhust (kuni 1 aasta). Haavandilise koliidi golimumabi induktsioonravi kesksete uuringute kontrollitud perioodidel esines ALAT aktiivsuse tõuse ≥ 5 x ULN, mis olid sarnased nii golimumabi kui ka platseebogrupi patsientide hulgas (vastavalt 0,3% kuni 1,0%). Haavandilise koliidi kesksete uuringute kontrolliga ja kontrollita perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga ligikaudu 2 aastat, oli ALAT aktiivsuse tõusuga ≥ 5 x ULN patsientide osakaal 0,8% kõigist haavandilise koliidi uuringu säilitusravi käigus golimumabiga ravitud patsientidest.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi kesksetes uuringutes tekkis ühel olemasoleva maksakahjustusega ja vastandlike ravimpreparaatidega ravitud RA uuringu patsiendil golimumabiga mitteinfektsioosne surmaga lõppenud hepatiit koos ikterusega. Golimumabi rolli soodustava või süvendava faktorina ei saa

välistada.

Süstekoha reaktsioonid

Kesksete uuringute kontrollitud perioodidel esines süstekoha reaktsioone 5,4%-l golimumabi grupi patsientidest ja 2,0%-l kontrollgrupi patsientidest. Antikehade olemasolu golimumabile võib suurendada süstekoha reaktsioonide riski. Enamik süstekoha reaktsioonidest olid kerged ja mõõdukad; kõige sagedasem ilming oli süstekoha erüteem. Üldjuhul ei toonud süstekoha reaktsioonid kaasa ravi lõpetamise vajadust.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi, püsiva raskekujulise astma IIb ja/või III faasi ning haavandilise koliidi II/III faasi kontrollitud uuringutes ei tekkinud ühelgi golimumabi saanud patsiendil anafülaktilist reaktsiooni.

Autoimmuunsed antikehad

Kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel muutus 1-aastase jälgimisperioodi jooksul ANA (antinukleaarsete antikehade) test positiivseks 3,5%-l golimumabi saanud patsientidest ja 2,3%-l kontrollgrupi patsientidest (tiitrite juures 1:160 või suuremad). 1-aastase jälgimisperioodi jooksul oli kaheaheelalise DNA vastaste antikehade tekke esinemissagedus patsientidel, kellel neid algtasemel ei esinenud, 1,1%.

Lapsed

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Golimumabi ohutust on uuritud III faasi uuringus 173 pJIA patsiendil vanuses 2 kuni 17 aastat. Jälgimisperiood kestis keskmiselt ligikaudu kaks aastat. Selles uuringus teatatud kõrvaltoimete tüüp ja esinemissagedus olid üldiselt sarnased täiskasvanute RA uuringutes täheldatuga.

Haavandiline koliit

Golimumabi ohutust on uuritud III faasi uuringus 69 mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga patsiendil vanuses 4 kuni 17 aastat. Selles uuringus täheldatud kõrvaltoimed olid üldiselt kooskõlas täiskasvanute haavandilise koliidi uuringutes tuvastatud ohutusprofiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilises uuringus on annust piirava toksilisuse ilmnemiseta intravenoosselt manustatud ühekordseid annuseid kuni 10 mg/kg. Üleannustamise korral on soovitatav patsienti jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ja alustada otsekohe sobiva sümptomaatilise raviga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumorinekroosifaktori alfa (TNF-alfa) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB06.

GOBIVAZ on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

Toimemehhanism

Golimumab on inimese monoklonaalne antikeha, mis moodustab kõrge afiinsusega stabiilseid komplekse nii lahustuvate kui ka transmembraansete inimese TNF- α bioaktiivsete vormidega, mis takistab TNF- α seondumist selle retseptoritega.

Farmakodünaamilised toimed

On näidatud, et inimese TNF- α seondumine golimumabiga neutraliseerib TNF- α poolt indutseeritud rakupinna adhesioonimolekuli E-selektiini, veresoone seina adhesioonimolekuli (VCAM)-1 ja intertsellulaarse adhesioonimolekuli (ICAM)-1 ekspressiooni inimese endoteelirakkudes. *In vitro* inhibeeris golimumab ka TNF- α poolt indutseeritud interleukiin (IL)-6, IL-8 ja granuloetsüütide-makrofaagide kolooniaid stimuleeriva faktori (GM-CSF) sekretsiooni inimese endoteelirakkudes.

Võrreldes platseebogrupiga täheldati C-reaktiivse valguga (CRV) taseme normaliseerumist. Ravi golimumabiga vähendas võrreldes lähteväärtustega olulisel määral IL-6, ICAM-1, maatriks-metalloproteiin-3 (MMP-3) ja vaskulaarse endoteeliaalse kasvufaktori (VEGF) sisaldust seerumis võrreldes kontrollgrupiga. Lisaks vähenes reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidiga patsientidel TNF- α ja psoriaatilise artriidiga patsientidel IL-8 sisaldus. Neid muutusi täheldati esmasel hindamisel (4. nädalal) pärast golimumabi esimest manustamist ja need säilisid üldiselt 24 nädala jooksul.

Kliiniline efektiivsus

Reumatoidartriit täiskasvanutel

Golimumabi efektiivsust on demonstreeritud kolmes mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus, milles osales enam kui 1500 patsienti vanuses ≥ 18 aasta, kellel oli mõõdukal kuni raskel kujul aktiivne reumatoidartriit diagnoositud Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (ACR) kriteeriumite järgi vähemalt 3 kuud enne sõeluuringut. Patsientidel oli vähemalt 4 turses ja 4 valulikku liigest. Golimumabi või platseebot manustati subkutaanselt iga 4 nädala järel.

Uuringus GO-FORWARD hinnati 444 patsienti, kellel esines aktiivne reumatoidartriit vaatamata stabiilsete metotreksaadi annuste manustamisele (vähemalt 15 mg nädalas) ja keda ei olnud enne TNF- α inhibeeriva ravimiga ravitud. Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati järgmisi ravimikombinatsioone: platseebo + metotreksaat, golimumab 50 mg + metotreksaat, golimumab 100 mg + metotreksaat või golimumab 100 mg + platseebo. Patsiendid, kellele manustati platseebot + metotreksaati, lülitati golimumab 50 mg + metotreksaat ravigruppi pärast 24. nädalat. 52. nädalast jätkasid patsiendid avatud pikaajalises jätku-uuringus.

Uuringus GO-AFTER hinnati 445 patsienti, keda oli eelnevalt ravitud ühe või mitme TNF- α inhibeeriva ravimiga (adalimumab, etanercept või infliximab). Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati platseebot, golimumabi annuses 50 mg või golimumabi annuses 100 mg. Patsientidel lubati uuringu ajal jätkata samaaegset DMARD-ravi metotreksaadi, sulfasalasiini (SSZ) ja/või hüdroksüklorokviiniga (HCQ). Eelneva TNF- α inhibeeriva ravi katkestamise põhjused olid efektiivsuse puudumine (58%), talumatus (13%) ja/või muud põhjused peale ohutuse või efektiivsuse (29%, enamasti rahalised põhjused).

Uuringus GO-BEFORE hinnati 637 aktiivse reumatoidartriidiga patsienti, keda ei olnud varem ravitud metotreksaadiga ja kes ei olnud saanud varem ravi ka TNF- α antagonistiga. Patsiendid said randomiseeritult kas platseebot + metotreksaati, 50 mg golimumabi + metotreksaati, 100 mg golimumabi + metotreksaati või 100 mg golimumabi + platseebot. Pärast 52. nädalat kaasati patsiendid pikaajasse avatud jätku-uuringusse, kus varem platseebot + metotreksaati saanud patsiendid said 50 mg golimumabi + metotreksaati, kui neil oli vähemalt üks valulik või turses liiges.

Uuringu GO-FORWARD esmane (ühis-)tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid 14. nädalaks ACR-i kriteeriumide järgi vastuse 20 ja tervise hindamise küsimustiku (HAQ) tulemuse paranemise 24. nädalal võrreldes lähteväärtustega. Uuringu GO-AFTER esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid 14. nädalaks ACR-i kriteeriumide järgi vastuse 20. Uuringu GO-BEFORE esmane (ühis-)tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid 24. nädalaks ACR-i kriteeriumide järgi vastuse 50 ning 52. nädalaks paranemise võrreldes lähteväärtusega van der Heijde modifitseeritud Sharp'i skoori (vdH-S) osas. Lisaks esmas(t)ele tulemusnäitaja(te)le hinnati täiendavalt golimumabi mõju artriidi nähtudele ja sümptomitele, radiograafilist vastust ning mõju füüsilisele funktsioonile ja tervisega seotud elukvaliteedile.

Üldiselt ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi golimumabi 50 mg ja 100 mg (koos samaaegselt manustatava metotreksaadiga) annustamisskeemide efektiivsuses uuringutes GO-FORWARD ja GO-BEFORE 104. nädalani ja uuringus GO-AFTER 24. nädalani. Uuringu kava järgi võis igas reumatoidartriidi uuringus uuringu arst oma äranägemise järgi pikaajalises jätku- uuringus olevate patsientide annuseid vahetada golimumab 50 mg ja 100 mg vahel.

Nähud ja sümptomid

ACR-i vastuse võtmetulemused golimumabi 50 mg annuse puhul 14., 24. ja 52. nädalal GO-FORWARD, GO-AFTER ja GO-BEFORE uuringutes on näidatud tabelis 3 ja kirjeldatud allpool. Vastuseid täheldati esmasel hindamisel (4. nädalal) pärast esimese golimumabi annuse manustamist.

GO-FORWARD uuringus jätkas golimumab 50 mg + metotreksaat ravigruppi randomiseeritud 89 uuringus osalejast ravi 104. nädalal 48. Nende hulgas 40, 33 ja 24 patsiendil oli 104. nädalaks ravivastus vastavalt ACR 20/50/70. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel täheldati 104. nädalast 256. nädalani ACR 20/50/70 ravivastust sarnastes määrades.

Uuringus GO-AFTER oli ACR 20 vastuse saavutanute protsent suurem golimumabi saanud patsientide hulgas võrreldes platseebot saanud patsientidega, olenemata põhjusest, miks üks või mitu eelnevat TNF-i inhibeerivat ravikuuri katkestati.

Tabel 3
Uuringute GO-FORWARD, GO-AFTER ja GO-BEFORE kontrollitud osade efektiivsuse võtmetulemused.

	Uuring GO-FORWARD Aktiivne reumatoidartriit vaatamata ravile metotreksaadiga		Uuring GO-AFTER Aktiivne reumatoidartriit, eelnevalt ravitud ühe või mitme TNF-i inhibeeriva ravimiga		Uuring GO-BEFORE Aktiivne reumatoidartriit, varem metotreksaadiga mitteravitud	
	Platseebo + metotreksaat	Golimumab 50 mg + metotreksaat	Platseebo	Golimumab 50 mg	Platseebo + metotreksaat	Golimumab 50 mg + metotreksaat
n ^a	133	89	150	147	160	159
Ravile reageerinud patsiendid, %						
ACR 20						
14. nädal	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
24. nädal	28%	60%*	16%	31% P = 0,002	49%	62%
52. nädal	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
14. nädal	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
24. nädal	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%

52. nädal	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
14. nädal	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
24. nädal	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
52. nädal	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n viitab randomiseeritud patsientidele; iga kord hinnatud patsientide tegelik arv võib erinevatel ajahetkedel erinev olla.

* p ≤ 0,001

NA: pole asjakohane

GO-BEFORE uuringus ei täheldatud mõõduka kuni raske reumatoidartriidiga patsientidel esmase analüüsi osas (ACR 50 kombineeritud golimumab 50 mg ja 100 mg + metotreksaadi grupis vs. ainult metotreksaadi grupp) 24. nädalal statistiliselt olulist erinevust (p = 0,053). 52. nädalal täheldati patsientide üldpopulatsioonis golimumab 50 mg + metotreksaadi grupis ainult metotreksaadi grupiga võrreldes suuremat patsientide protsenti, kellel saavutati ACR-i vastus, aga see erinevus ei olnud statistiliselt oluline (vt tabel 3). Lisaks sellele viidi läbi täiendavad analüüsid patsientide alamgruppides, mis esindasid raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidiga patsientide populatsioone. Nimetatud patsientide populatsioonides täheldati üldpopulatsiooniga võrreldes golimumab 50 mg + metotreksaadi grupis üldiselt suuremat toimet kui ainult metotreksaadi grupis.

GO-FORWARD ja GO-AFTER uuringutes täheldati haiguse aktiivsuse skaalal (DAS)28 kliiniliselt tähenduslikke ja statistiliselt olulisi vastuseid igal eelnevalt määratletud ajahetkel 14. ja 24. ravinädalal (p ≤ 0,001). Nende patsientide hulgas, kes jäid neile uuringu alguses randomiseeritud golimumabi ravile, säilisid (DAS)28 ravivastused 104 nädala jooksul. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel olid (DAS)28 ravivastused sarnased 104. nädalast 256. nädalani.

GO-BEFORE uuringus hinnati olulist kliinilist vastust, mis oli defineeritud kui ACR 70 vastuse säilimine 6-kuulise pideva perioodi vältel. 52. nädalal saavutati oluline kliiniline vastus 15%-l patsientidest golimumab 50 mg + metotreksaadi grupis võrrelduna 7%-ga patsientidest platseebo + metotreksaadi grupis (p = 0,018). 96 patsienti 159-st, kes olid randomiseeritud golimumab 50 mg + metotreksaadi gruppi, said 104. nädalal veel seda ravi. Neist oli 104. nädalal ACR 20/50/70 vastusega tegemist vastavalt 85, 66 ja 53 patsiendil. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel täheldati 104. nädalast 256. nädalani ACR 20/50/70 ravivastust sarnastes määrades.

Radiograafiline vastus

GO-BEFORE uuringus kasutati struktuursete kahjustuste raskusastme hindamiseks vdH-S skoori muutust võrreldes lähtetasemega, mis kujutab endast struktuursete muutuste ühendskoori, mis radiograafiliste näitajate alusel mõõdab liigese erosioonide arvu ja raskusastet ning liigeseõõne ahenemist käte/randme ja jala liigestes. Võtmetulemused golimumabi 50 mg annuse kohta on esitatud tabelis 4.

Patsientide arv, kellel ei täheldatud uusi erosioone, või kellel vdH-S üldskoori muutus võrreldes lähtetasemega oli ≤ 0, oli golimumabi ravigrupis oluliselt suurem kui kontrollgrupis (p = 0,003). Röntgenograafilised muutused, mida täheldati 52. nädalal, püsisid kuni 104. nädalani. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel olid röntgenograafilised muutused 104. nädalast 256. nädalani sarnased.

Tabel 4

Keskmised röntgenograafilised muutused (SD) vdH-S üldskoori osas võrreldes lähtetasemega 52. nädalal uuringu GO-BEFORE üldpopulatsioonis

	Platseebo + metotreksaat	Golimumab 50 mg + metotreksaat
n ^a	160	159
Üldskoor		
Lähtetase	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Muutus võrreldes lähtetasemega	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erosioonide skoor		

Lähtetase	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Muutus võrreldes lähtetasemega	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
JSN-i skoor		
Lähtetase	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Muutus võrreldes lähtetasemega	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n tähistab randomiseeritud patsiente

* p = 0,015

** p = 0,044

Füüsiline funktsioon ja tervisega seotud elukvaliteet

Uuringutes GO-FORWARD ja GO-AFTER kasutati füüsilise funktsiooni ja invaliidisuse hindamisel eraldi tulemusnäitajana puude indeksit (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*, HAQ-DI). Nendes uuringutes näidati võrreldes kontrollgrupiga golimumabi kasutamisel 24. nädalaks kliiniliselt tähendusriikast ja statistiliselt olulist HAQ-DI väärtuse paranemist võrreldes lähteväärtusega. Nende patsientide hulgas, kes jäid neile uuringu alguses randomiseeritud golimumabi ravile, säilis HAQ-DI väärtuse paranemine 104 nädala jooksul. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel olid HAQ-DI väärtuste paranemine 104. nädalast 256. nädalani sarnane.

Uuringus GO-FORWARD näidati golimumabi puhul võrreldes platseeboga kliiniliselt tähendusriikast ja statistiliselt olulist paranemist tervisega seotud elukvaliteedis, mõõdetuna SF-36 füüsilise komponendi skoori alusel 24. nädalaks. Nende patsientide hulgas, kes jäid neile uuringu alguses randomiseeritud golimumabi ravile, säilis SF-36 füüsilise komponendi paranemine 104 nädala jooksul. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel olid SF-36 füüsilise komponendi paranemine 104. nädalast 256. nädalani sarnane. Uuringutes GO-FORWARD ja GO-AFTER täheldati statistiliselt olulist väsimuse vähenemist, mõõdetuna kroonilise haiguse ravi funktsionaalse hindamise väsimuse (FACIT-F) skaala abil.

Psoriaatiline artriit täiskasvanutel

Golimumabi efektiivsust ja ohutust on hinnatud mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimeas, platseebokontrolliga uuringus (GO-REVEAL), milles osales 405 täiskasvanud patsienti, kellel esines aktiivne psoriaatiline artriit (≥ 3 turses liigest ja ≥ 3 valulikku liigest) vaatamata ravile mittesteroidse põletikuvastase aine (NSAID) või DMARD-iga. Selles uuringus osalenud patsientidel oli psoriaatilist artriiti diagnoositud vähemalt 6 kuud varem ja neil esines uuringu ajal vähemalt kerge psoriaatiline haigus. Uuringusse kaasati kõigi psoriaatilise artriidi alatüüpidega patsiendid, sh polüartikulaarne artriit, mille puhul reumatoidsõlmekesi ei esinenud (43%), asümmeetriline perifeerne artriit (30%), distaalsete interfalangeaalliigeste (DIP) artriit (15%), spondüliit koos perifeerse artriidiga (11%) ja mutileeriv artriit (1%). Eelnev ravi TNF-i inhibeeriava ravimiga ei olnud lubatud. Golimumabi või platseebot manustati subkutaanselt iga 4 nädala järel. Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati platseebot, golimumab 50 mg või golimumab 100 mg. Patsientidele, kes said platseebot, hakati 24 nädala möödudes manustama golimumab 50 mg. 52. nädalast jätkasid patsiendid avatud pikaajalises jätku-uuringus. Ligikaudu 48% patsientidest jätkas stabiilsete metotreksaadi annuste (≤ 25 mg nädalas) kasutamist. Uuringu esmased ühistulemusnäitajad oli patsientide protsent, kes saavutas ACR 20 vastuse 14. nädalaks ja muutuse psoriaatilise artriidi modifitseeritud vdH-S üldskooris 24. nädalal võrreldes lähteväärtustega.

Üldiselt ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi golimumab 50 mg ja 100 mg annustamisskeemide efektiivsuses 104. nädalani. Uuringu kava järgi võis uuringu arst oma äranägemise järgi pikaajalises jätku-uuringus olevate patsientide annuseid vahetada golimumab 50 mg ja 100 mg vahel.

Nähud ja sümptomid

Võtmetulemused 14. ja 24. nädalal 50 mg annuse puhul on näidatud tabelis 5 ja kirjeldatud allpool.

Tabel 5
Uuringu GO-REVEAL efektiivsuse võtmetulemused

	Platseebo	Golimumab 50 mg*
--	-----------	------------------

n ^a	113	146
Ravile reageerinud patsiendid, %		
ACR 20		
14. nädal	9%	51%
24. nädal	12%	52%
ACR 50		
14. nädal	2%	30%
24. nädal	4%	32%
ACR 70		
14. nädal	1%	12%
24. nädal	1%	19%
PASI^b 75^c		
14. nädal	3%	40%
24. nädal	1%	56%

* $p < 0,05$ kõigi võrdluste puhul;

^a n viitab randomiseeritud patsientidele; iga kord hinnatud patsientide tegelik arv võib erinevatel ajahetkedel erinev olla

^b Psoriaasist haaratud pinna ja selle raskusastme indeks

^c Põhineb patsientide alagrupil, kelle kehapindala haaratus oli algtasemel $\geq 3\%$ – platseebogrupis 79 patsienti (69,9%) ja golimumabi 50 mg grupis 109 patsienti (74,3%).

Vastust täheldati esmasel hindamisel (4. nädalal) pärast golimumabi esimest manustamist. 14. nädalal täheldati sarnaseid ACR 20 vastuseid patsientidel, kellel esinesid järgmised psoriaatilise artriidi alatüübid: polüartikulaarne artriit, mille puhul reumatoidsõlmekesi ei esinenud ja asümmeetriline perifeerne artriit. Teiste psoriaatilise artriidi alatüüpidega patsientide arv oli liiga väike, et selle põhjal tähendusriikast hinnangut anda. Golimumabi saanud patsientide gruppides täheldatud ravivastused olid sarnased olenemata sellest, kas patsiendid kasutasid samaaegselt metotreksaati või mitte. 146 patsiendi hulgast, kes olid randomiseeritud gruppi, kus neile manustati golimumab 50 mg, olid 104. nädalal sellel samal ravil 70 neist. Neist 70 patsiendist oli ACR 20/50/70 vastus vastavalt 64, 46 ja 31 patsiendil. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel täheldati 104. nädalast 256. nädalani ACR 20/50/70 ravivastust sarnastes määrades.

14. ja 24. nädalal täheldati ka DAS 28 skaalal statistiliselt olulist vastust ($p < 0,05$).

Golimumabiga ravitud patsientidel täheldati 24. nädalal psoriaatilisele artriidile iseloomulike perifeersete aktiivsuse näitajate paranemist (nt turses liigeste hulk, valulike/õrnade liigeste hulk, daktüliit ja enteesiit). Ravi golimumabiga parandas märkimisväärselt füüsilist funktsiooni, hinnatuna HAQ-DI alusel, samuti parandas märkimisväärselt terviseiga seotud elukvaliteeti, mõõdetuna SF-36 küsimustiku füüsilise ja vaimse komponendi summaarse skoori alusel. Patsientide hulgast, kes jätkasid ravi golimumabiga grupis, kuhu oli neid uuringu alguses randomiseeritud, säilisid 104. nädalal vastused DAS 28 ja HAQ-DI skaalal. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel olid (DAS)28 ja HAQ-DI väärtuste paranemine 104. nädalast 256. nädalani sarnane.

Radiograafiline vastus

Käte ja jalgade struktuurseid kahjustusi hinnati radiograafiliste näitajate alusel, vdH-S skoori lähteväärtuste muutuste alusel, modifitseeritud psoriaatilise artriidi jaoks käe distaalsete interfalangeaalliigestega (*distal interphalangeal*, DIP).

Ravi golimumab 50 mg-ga pidurdas perifeerse liigesekahjustuse progresseerumise kiirust võrreldes platsebo raviga 24. nädalal mõõdetuna modifitseeritud vdH-S üldskoori lähteväärtuste muutuste alusel (keskmine $\pm$ SD skoor oli platsebo grupis $0,27 \pm 1,3$ võrreldes näitajatega $-0,16 \pm 1,3$ golimumabi grupis; $p = 0,011$). 146 patsiendi hulgast, kes olid randomiseeritud gruppi, kus neile manustati golimumab 50 mg, oli 126 patsiendi kohta olemas röntgeni andmed 52. nädalast – neist 77%-l ei täheldatud progresseerumist võrreldes lähteväärtustega. 104. nädalal olid olemas röntgeni andmed 114 patsiendi kohta, kellest 77%-l ei täheldatud progresseerumist võrreldes lähteväärtustega. Sarnasel määral patsientidel ei täheldatud progresseerumist võrreldes lähteväärtusega 104. nädalast 256. nädalani uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel.

Aksiaalne spondüloartriit täiskasvanutel

Anküloseeriv spondüliit täiskasvanutel

Golimumabi efektiivsust ja ohutust hinnati mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus (GO-RAISE), milles osales 356 aktiivse anküloseeriva spondüliidiga (kus Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks BASDAI oli ≥ 4 ja seljavalu visuaalse analoogskaala (VAS) üldskoor oli ≥ 4 skaalal 0 kuni 10 cm) täiskasvanud patsienti. Sellesse uuringusse kaasatud patsientidel oli aktiivne haigus vaatamata käimasolevale või eelnevale ravile NSAID või DMARD-iga ja neid ei olnud varem ravitud TNF-i inhibeeriva ravimiga. Golimumabi või platseebot manustati subkutaanselt iga 4 nädala järel. Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati kas platseebot, golimumab 50 mg või golimumab 100 mg. Neil lubati jätkata samaaegset ravi DMARD-iga (metotreksaadi, sulfasalasiini ja/või hüdroksüklorokviiniga). Uuringu esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutas 14. nädalal anküloseeriva spondüliidi hindamise uuringu grupis (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group, ASAS*) vastuse 20. Platseebokontrollitud efektiivsuse andmeid koguti ja analüüsiti 24 nädala jooksul.

ACR-i vastuse võtmetulemused 50 mg annuse puhul on näidatud tabelis 6 ja kirjeldatud allpool. Üldiselt ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi golimumab 50 mg ja 100 mg annustamisskeemide efektiivsuses 24 nädalani. Uuringu kava järgi võis uuringu arst oma äranägemise järgi pikaajalises jätku-uuringus olevate patsientide annuseid vahetada golimumab 50 mg ja 100 mg vahel.

Tabel 6
Uuringu GO-RAISE efektiivsuse võtmetulemused.

	Platseebo	Golimumab 50 mg*
n ^a	78	138
Ravile reageerinud patsiendid, %		
ASAS 20		
14. nädal	22%	59%
24. nädal	23%	56%
ASAS 40		
14. nädal	15%	45%
24. nädal	15%	44%
ASAS 5/6		
14. nädal	8%	50%
24. nädal	13%	49%

* $p \leq 0,001$ kõigi võrdluste puhul

^a n viitab randomiseeritud patsientidele; iga kord hinnatud patsientide tegelik arv võib erinevatel ajahetkedel erinev olla

Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel oli patsientide osakaal ASAS 20 ja ASAS 40 ravivastusega 24. nädalast 256. nädalani sarnane.

14. ja 24. nädalal täheldati statistiliselt olulisi ravivastuseid ka BASDAI 50, 70 ning 90 ($p \leq 0,017$) hindamisel. Haiguse aktiivsuse võtmenäitajate paranemist täheldati esmasel hindamisel (4. nädalal) pärast golimumabi esimest manustamist ja need säilisid 24 nädala jooksul. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel olid BASDAI muutuse määrad lähteväärtusest 24. nädalast 256. nädalani sarnased.

14. nädalal täheldati püsivat efektiivsust ASAS 20 vastuste abil hinnatud HLA-B27 antigeeni taseme või CRV tasemete lähteväärtuste osas sõltumata sellest, kas patsiendid kasutasid samal ajal DMARD-e (metotreksaadi, sulfasalasiini ja/või hüdroksüklorokviini) või mitte.

Golimumabi ravi tagajärjel paranes märkimisväärselt füüsiline funktsioon, hinnatuna BASFI muutustena 14. ja 24. ravinädalal, võrreldes lähteväärtusega. Terviseiga seotud elukvaliteet, mõõdetuna SF-36 füüsilise komponendi skoori alusel oli samuti 14. ja 24. nädalaks märkimisväärselt paranenud. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel olid füüsilise funktsiooni ja terviseiga seotud elukvaliteedi paranemised 24. nädalast 256. nädalani sarnased.

GO-AHEAD

Golimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus (GO-AHEAD), milles osales 197 täiskasvanud patsienti, kellel oli raske aktiivne nr-axSpA (patsiendid, kes vastavad ASAS-klassifikatsiooni aksiaalse spondüloartriidi kriteeriumidele, kuid ei vasta anküloseeriva spondüliidi modifitseeritud New Yorgi kriteeriumidele). Sellesse uuringusse kaasatud patsientidel oli aktiivne haigus (kus BASDAI oli ≥ 4 ja seljavalu visuaalse analoogskaala (VAS) üldskoor ≥ 4 , mõlemad skaalal 0 kuni 10 cm) vaatamata käimasolevale või eelnevale ravile NSAID-ga ning nad ei olnud eelnevalt saanud bioloogilist ravi, sh TNF-i vastast ravi. Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati kas platseebot või golimumab 50 mg subkutaanselt iga 4 nädala järel. 16. nädalal algas uuringu avatud faas, kus kõikidele patsientidele manustati golimumab 50 mg iga 4 nädala järel kuni 48. nädalani ning milles efektiivsuse hindamine toimus 52. nädalani ja ohutusalaselt jälgiti 60. nädalani. Ligikaudu 93% patsientidest, kes said golimumabi avatud jätku-uuringu algul (16. nädalal), jätkasid seda ravi kuni uuringu lõpuni (52. nädalal). Analüüsiti nii üldpopulatsiooni (AT, N = 197) kui ka objektiivsete põletikunäitajatega (OSI, N = 158, defineeritud CRV taseme tõusu ja/või algandmetes sakroiliidi esinemisega MRT käigus) populatsiooni. Platseebokontrollitud efektiivsuse andmeid koguti ja analüüsiti 16 nädala jooksul. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli patsientide hulk, kes saavutas 16. nädalal anküloseeriva spondüliidi hindamise uuringu grupis (ASAS) vastuse 20. Peamised tulemused on toodud tabelis 7 ja kirjeldatud allpool.

Tabel 7
Uuringu GO-AHEAD põhilised efektiivsuse tulemused 16. nädalal

Nähtude ja sümptomite paranemine				
	Kogu ravitud populatsioon (AT)		Objektiivsete põletikunähtudega populatsioon (OSI)	
	Platseebo	Golimumab 50 mg	Platseebo	Golimumab 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Ravile reageerinud patsiendid, %				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS osaline remissioon	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Põletiku vähenemine sakroiliikaalses liigeses (SI) MRT põhjal				
	Platseebo	Golimumab 50 mg	Platseebo	Golimumab 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Keskmine muutus SPARCC ^d MRT Sakroiliikaalse liigese skooris	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n tähistab randomiseeritud ja ravitud patsiente

^b Anküloseeriva spondüliidi haigusaktiivsuse skoor, C-reaktiivne valk (AT-Platseebo, N = 90; AT-golimumab 50 mg, N = 88; OSI-Platseebo, N = 71; OSI-golimumab 50 mg, N = 71)

^c n tähistab patsientide arvu, kellel on MRT andmed nii algtasemel kui ka 16. nädalal

^d SPARCC (Kanada Spondüloartriidi Uurimise Konsortsium)

** p < 0,0001 golimumab vs. platseebo

* p < 0,05 golimumab vs. platseebo

Raskelt kulgeva aktiivse nr-axSpA nähtude ja sümptomite statistiliselt oluline paranemine võrreldes platseebogrupiga ilmnas golimumab 50 mg saanud patsientidel 16. nädalaks (tabel 7). Paranemist täheldati esimesel hindamisel (4. nädal) pärast golimumabi esmast manustamist. MRT-ga mõõdetud SPARCC skoor näitas golimumab 50 mg saanud patsientidel statistiliselt olulist SI liigesepõletiku vähenemist 16. nädalal võrreldes platseebogrupiga (tabel 7). Valu näitajates, hinnatuna üldise seljavalu

ja öise seljavalu visuaalsel analoogskaalal, ning haiguse aktiivsuses, mõõdetuna ASDAS-C järgi, täheldati samuti statistiliselt olulist paranemist 16. nädalal võrreldes algtasemega patsientidel, kes said golimumab 50 mg võrreldes platseebot saanutega ($p < 0,0001$).

Golimumab 50 mg ravi saanud patsientidel täheldati võrreldes platseebot saanud patsientidega statistiliselt olulist paranemist selja liikuvuses, hinnatuna BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) järgi ja füüsilises võimekuses, hinnatuna BASFI järgi ($p < 0,0001$). Golimumabiga ravitud patsientide tervisega seotud elukvaliteet paranes oluliselt, hinnatuna ASQoL-i ja EQ-5D järgi, ning täheldati füüsiliste ja vaimsete parameetrite paranemist SF-36 järgi. Võrreldes platseebogrupiga paranes oluliselt ka nende produktiivsus, mida hinnati üldise töövõime tõusu järgi ja aktiivsus, mida hinnati WPAI küsimustiku alusel.

Kõik eespool kirjeldatud tulemusnäitajad ilmnesisid statistiliselt olulistena ka OSI populatsioonis 16. nädalal.

Nähtude ja sümptomite, selja liikuvuse, füüsilise võimekuse, elukvaliteedi ja produktiivsuse paranemine, mida täheldati nii AT kui OSI populatsioonides golimumab 50 mg annusega ravitud patsientidel 16. nädalal, püsis uuringusse jäänutel ka 52. nädalal.

GO-BACK

Golimumabiga ravi jätkamise (täielik raviskeem või vähendatud annustamissagedus) efektiivsust ja ohutust võrreldes ravi ärajätmisega hinnati aktiivse nr-axSpA-ga täiskasvanud patsientidel (18...45-aastased), kellel esines püsiv remissioon 10 kuud kestnud iga kuu manustatava avatud ravi ajal golimumabiga (GO-BACK). Sobivad patsiendid (kes saavutasid kliinilise ravivastuse 4. kuuks ja haiguse mitteaktiivse staatuse ($ASDAS < 1,3$) nii 7. kui ka 10. kuuks), kes sisenesid topeltpimedasse ravi ärajätmise faasi, randomiseeriti jätkama iga kuu manustatavat ravi golimumabiga (täielik raviskeem, $N = 63$), saama iga 2 kuu järel ravi golimumabiga (vähendatud raviskeem, $N = 63$) või saama iga kuu manustatavat platseebot (ravi ärajätmine, $N = 62$) kuni ligikaudu 12 kuu jooksul.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel ei esinenud haiguse ägenemist. Patsientidel, kellel esines ägenemine, st kellel oli 2 järjestikusel hindamisel tuvastatud ASDAS, mis mõlemal korral näitas kas absoluutset skoori $\geq 2,1$ või ravi ärajätmise järgset suurenemist $\geq 1,1$ võrreldes 10. kuuga (avatud perioodi lõpp), alustati kliinilise ravivastuse kirjeldamiseks taas golimumabi manustamist üks kord kuus avatud korduvravi faasis.

Kliiniline ravivastus pärast topeltpimeda ravi ärajätmist

188 mitteaktiivse haigusega patsiendi seas, kes said vähemalt ühe annuse topeltpimeda ravi, ei esinenud haiguse ägenemist oluliselt ($p < 0,001$) suuremal osakaalul patsientidest, kui nad jätkasid golimumabi kasutamist kas täieliku (84,1%) või vähendatud (68,3%) raviskeemi järgi võrreldes ravi ärajätmisega (33,9%) (tabel 8).

Tabel 8
Ägenemiseta osalejate osakaalu analüüs^a
Täieliku analüüsivalimi populatsioon (2. periood – topeltpime)

Ravi	n/N	%	% erinevus vs. platseebo	
			Hinnanguline (95% CI) ^b	p-väärtus ^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
Platseebo	21/62	33,9		

Täielik analüüsivalim hõlmab kõiki randomiseeritud osalejaid, kes saavutasid 1. perioodil mitteaktiivse haiguse ja said vähemalt ühe annuse pimendatud uuringu ravi.

^a Määratletud kui ASDAS kahel järjestikusel visiibil, mis mõlemal korral näitas kas absoluutset skoori $\geq 2,1$ või ravi ärajätmise järgset suurenemist $\geq 1,1$ võrreldes 10. kuuga (23. visiit).

^b I tüüpi veamäära mitme ravivõrdluse (GLM SC QMT vs. platseebo ja GLM SC Q2MT vs. platseebo) puhul kontrolliti järjestikuse (astmelise vähendamise) testimise protseduuri abil. Tuletatud stratifitseeritud Miettineni ja Nurminen meetodi põhjal, kusjuures stratifitseerimistegur oli CRV tase (> 6 mg/l või ≤ 6 mg/l).

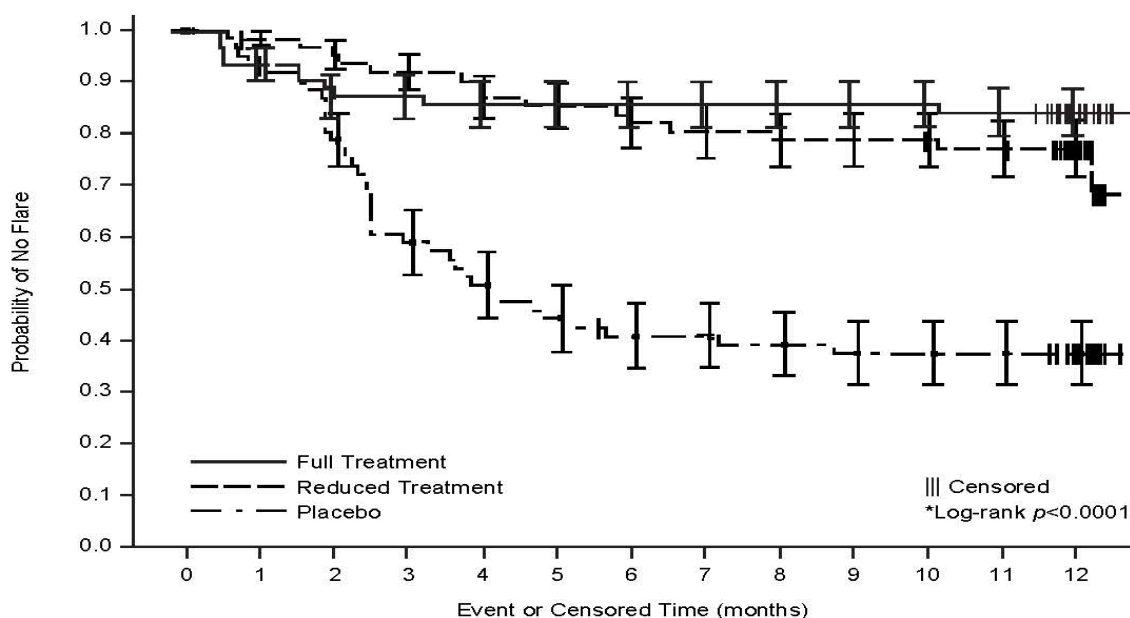
Osalejad, kes katkestasid ravi 2. perioodil enneaegselt ja enne „ägenemist“, loetakse „ägenemisega“ uuritavateks.

N = osalejate koguarv; n = ägenemiseta osalejate arv; GLM = golimumab; SC = subkutaanne, QMT = manustamine üks kord

kuus; Q2MT = manustamine iga kahe kuu järel.

Joonisel 1 on näidatud esimese ägenemiseni kulunud aja erinevus ravi ärajätmise rühma ja kummagi golimumabi ravirühma vahel (logaritmilise astak testi (*log-rank*) $p < 0,0001$ kummagi võrdluse puhul). Platseeborühmas algasid ägenemised ligikaudu 2 kuud pärast golimumabi kasutamise lõpetamist, kusjuures enamik ägenemisi esinesid 4 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist (joonis 1).

Joonis 1: Kaplani-Meieri analüüs: aeg esimese ägenemiseni



Participants at risk

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

*Endpoint not adjusted for multiplicity. Stratified by CRP level (> 6 mg/L or ≤ 6 mg/L). Flare was defined as an ASDAS at 2 consecutive visits that both showed either an absolute score of ≥ 2.1 or a post-withdrawal increase of ≥ 1.1 relative to Month 10 (Visit 23). Participants who did not flare were censored at the time of discontinuation or Month 13 of Period 2 double-blind treatment. Start of Period 2 represents Day 1 of the Kaplan-Meier analysis for the full analysis set.

Kliiniline ravivastus pärast haiguse ägenemise korduvravi

Kliiniline ravivastus määratleti BASDAI paranemisena ≥ 2 või $\geq 50\%$ võrreldes kahele järjestikusele haiguse ägenemisele omistatud BASDAI skoori keskmisega. Vähendatud annustamise või ravi ärajätmise skeemides osalenud 53 patsiendist, kellel oli kinnitatud haiguse ägenemine, saavutas 51 (96,2%) kliinilise ravivastuse golimumabile esimese 3 kuu jooksul pärast korduvravi, ehkki kõigi 3 kuu kestel suutis seda säilitada väiksem hulk patsiente (71,7%).

Haavandiline koliit täiskasvanutel

Golimumabi efektiivsust hinnati kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus täiskasvanud patsientidel.

Induktsioonravi uuringus (*PURSUIT-Induction*) hinnati mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga (Mayo skoor 6 kuni 12; endoskoopia alaskoor ≥ 2) patsiente, kes ei allunud adekvaatselt tavapärasele ravile või kellel esines tavapärase ravi suhtes talumatust või kes pidid võtma kortikosteroide. Uuringu annuse määramise osas randomiseeriti 761 patsienti saama kas subkutaanselt 400 mg golimumabi 0. nädalal ja 200 mg 2. nädalal või subkutaanselt 200 mg golimumabi 0. nädalal ja 100 mg 2. nädalal või subkutaanselt platseebot 0. ja 2. nädalal. Samal ajal olid lubatud püsivates annustes suu kaudu manustatud aminosalitsülaadid, kortikosteroidid ja/või immunomoduleerivad ained. Antud uuringus hinnati golimumabi efektiivsust 6 nädala jooksul.

Säilitusravi uuringu (*PURSUIT-Maintenance*) tulemused põhinesid 456 patsiendi hindamisel, kes saavutasid kliinilise ravivastuse pärast eelnevat induktsioonravi golimumabiga. Patsiendid randomiseeriti saama subkutaanselt golimumab 50 mg, golimumab 100 mg või platseebot iga 4 nädala

järel. Samal ajal olid lubatud püsivates annustes suu kaudu manustatud aminosalitsülaadid ja/või immunomoduleerivad ained.

Kortikosteroidide annust vähendati säilitusravi uuringu alguses. Antud uuringus hinnati golimumabi efektiivsust 54 nädala jooksul. Patsiendid, kes läbisid kogu säilitusravi uuringu 54. nädalani, jätkasid ravi jätku-uuringus, mille efektiivsust hinnati 216. nädalani. Jätku-uuringu efektiivsuse hindamisel lähtuti muutustest kortikosteroidide kasutamises, arsti üldhinnangust (PGA, *Physician's Global Assessment*) haiguse aktiivsusele ning elukvaliteedi paranemisest põletikulise soolehaiguse küsimustiku (IBDQ, *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) alusel.

Tabel 9
Uuringute PURSUIT-Induction ja PURSUIT-Maintenance peamised efektiivsuse näitajad

PURSUIT-Induction			
	Platseebo N = 251	Golimumab 200/100 mg N = 253	
Patsientide protsent			
Kliinilise ravivastusega patsiendid 6. nädalal ^a	30%	51%**	
Kliinilise remissiooniga patsiendid 6. nädalal ^b	6%	18%**	
Limaskesta paranemisega patsiendid 6. nädalal ^c	29%	42%*	
PURSUIT-Maintenance			
	Platseebo ^d N = 154	Golimumab 50 mg N = 151	Golimumab 100 mg N = 151
Patsientide protsent			
Ravivastuse säilitamine (kliinilise ravivastusega patsiendid 54 nädala jooksul) ^e	31%	47%*	50%**
Püsiv remissioon (kliinilise remissiooniga patsiendid nii 30. nädalal kui ka 54. nädalal) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = patsientide arv

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a Defineeritud kui Mayo skoori langus ≥ 30% ja ≥ 3 punkti võrra võrreldes lähtetasemega, millega kaasneb pärasoole veritsuse alaskoori langus ≥ 1 võrra, või pärasoole veritsuse alaskoor 0 või 1.

^b Defineeritud kui Mayo skoor ≤ 2 punkti, millest ükski individuaalne alaskoor ei ole > 1.

^c Defineeritud kui 0 või 1 Mayo skoori endoskoopia alaskooril.

^d Ainult golimumabi induktioon.

^e Patsientidel hinnati haavandilise koliidi aktiivsust osalise Mayo skoori abil iga 4 nädala järel (endoskoopia kinnitas ravivastuse kadu). Seega patsient, kellel ravivastus säilis, näitas pidevat kliinilist ravivastust igal hindamisel 54 nädala jooksul.

^f Patsient pidi olema remissioonis nii 30. kui ka 54. nädalal (ilma et ravivastus oleks kordagi kadunud 54 nädala jooksul), et saavutada püsiv remissioon.

^g Alla 80 kg kehakaaluga patsientide seas saavutas püsiva kliinilise remissiooni suurem osa 50 mg säilitusravi saanud patsientidest võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Golimumabi ravi saanud patsientidest 50 mg grupis (42%, nominaalne p-väärtus < 0,05) ja 100 mg grupis (42%, p < 0,005) saavutas võrreldes platseebo grupi patsientidega (27%) suurem osa püsiva limaskesta paranemise (patsiendid limaskesta paranemisega nii 30. kui ka 54. nädalal).

PURSUIT-Maintenance uuringu alguses sai 54% patsientidest (247/456) kortikosteroide. Neist säilitas kliinilise vastuse 54. nädalaks ega võtnud 54. nädalal kortikosteroide 50 mg grupis (38%, 30/78) ja 100 mg grupis (30%, 25/82) suurem protsent patsiente kui platseebogrupis (21%, 18/87). Patsientide protsent, kes lõpetas kortikosteroidide võtmise 54. nädalaks oli suurem 50 mg grupis (41%, 32/78) ja

100 mg grupis (33%, 27/82) võrreldes platseebogrupiga (22%, 19/87). Kõigi jätku-uuringusse sisenenud patsientide seas püsis isikute osakaal, kes kortikosteroide enam kasutama ei hakanud, üldiselt samasugusena 216. nädalani.

Patsientidele, kes ei saavutanud kliinilist ravivastust 6. nädalaks uuringus PURSUIT-*Induction*, annustati 100 mg golimumabi iga 4 nädala järel uuringus PURSUIT-*Maintenance*. 14. nädalal oli 28% neist patsientidest saavutanud ravivastuse, mis defineeriti osalise Mayo skoorina (vähenemine ≥ 3 punkti võrreldes induktsiooni algusega). 54. nädalal olid nendel patsientidel täheldatud kliinilised tulemused sarnased kliiniliste tulemustega, millest teatati 6. nädalaks kliinilise ravivastuse saavutanud patsientidel.

Golimumab parandas võrreldes ravi algusega 6. nädalaks oluliselt elukvaliteeti, mida mõõdeti haigusspetsiifilise küsimustiku IBDQ (*inflammatory bowel disease questionnaire*, põletikulise soolehaiguse küsimustik) abil. Golimumabi säilitusravi saanud patsientidel säilis IBDQ abil mõõdetud elukvaliteedi paranemine 54 nädala jooksul.

Ligikaudu 63% patsientidest, kes said golimumabi jätku-uuringu alguses, jätkasid ravi kuni uuringu lõpuni (viimane golimumabi annus manustati 212. nädalal).

Lapsed

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Golimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga ärajätu-uuringus (GO-KIDS) 173 lapsel vanuses 2 kuni 17 eluaastat, kellel oli aktiivne pJIA vähemalt 5 aktiivsest haigusest haaratud liigesega ning ebaadekvaatne ravivastus metotreksaadile. Uuringusse kaasati JIA polüartikulaarse kuluga lapsed (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne polüartriit, edasiarenenud oligoartriit, juveniilne psoriaatiline artriit või antud hetkel ilma süsteemsete sümptomiteta süsteemne JIA). Ravieelselt aktiivsest haigusest haaratud liigeste arvu mediaan oli 12 ning CRV mediaanväärtus oli 0,17 mg/dl.

Uuringu 1. osa moodustas 16-nädalane avatud faas, milles 173 kaasatud last said iga 4 nädala järel subkutaanse süstena golimumabi annuse 30 mg/m² (maksimaalselt 50 mg) ning metotreksaati. 154 last, kellel 16. nädalaks saavutati ACR Ped 30 ravivastus, jätkasid uuringu 2. osaga, mis oli randomiseeritud ärajätufaas, ning said iga 4 nädala järel subkutaanse süstena golimumabi annuse 30 mg/m² (maksimaalselt 50 mg) ja metotreksaati või platseebot ja metotreksaati. Haiguse ägenemise järel manustati golimumabi annus 30 mg/m² (maksimaalselt 50 mg) ja metotreksaati. 48. nädalal viidi lapsed üle pikaajalisse jätku-uuringusse.

Selles uuringus esinesid lastel ACR Ped 30, 50, 70 ja 90 ravivastused alates 4. nädalast.

16. nädalal oli 87% lastest saavutanud ACR Ped 30 ravivastuse ning 79%, 66% ja 36% lastest oli saavutanud vastavalt ACR Ped 50, ACR Ped 70 või ACR Ped 90 ravivastuse. 16. nädalal oli haigus inaktiivne 34%-l lastest, mis defineeriti järgnevalt: üheski liigeses ei ole aktiivset põletikku; puudub palavik, lööve, serosiit, splenomegalia, hepatomegalia või generaliseerunud lümfadenopaatia, mille põhjuseks on JIA; puudub aktiivne uveit; ESR (< 20 mm/h) või CRV ($< 1,0$ mg/dl) normaalne tase; arsti üldhinnang haiguse aktiivsusele (≤ 5 mm visuaalanaloogskaalal); hommikuse jäikuse kestus < 15 minutit.

16. nädalal esines kõigi ACR Ped komponentide osas kliiniliselt oluline paranemine ravieelsiga võrreldes (vt tabel 10).

Tabel 10
ACR Ped komponentide paranemine 16. nädalal ravieelsiga^a võrreldes

	Protsentuaalse paranemise mediaan
--	--

	Golimumab 30 mg/m ² n ^b = 173
Arsti üldhinnang haiguse aktiivsusele (VAS ^c 0...10 cm)	88%
Uuritava/lapsevanema hinnang üldisele heaolule (VAS 0...10 cm)	67%
Aktiivsest haigusest haaratud liigeste arv	92%
Piiratud liikumisulatusega liigeste arv	80%
Füüsiline funktsioon CHAQ ^d alusel	50%
ESR (mm/h) ^e	33%

^a ravieelne = 0. nädalal

^b „n“ = kaasatud patsientide arv

^c VAS: visuaalanaloogskaala

^d CHAQ: *Child Health Assessment Questionnaire*, küsimustik lapse tervise hindamiseks

^e ESR (mm/h): erütrotsüütide settekiirus (millimeetrit tunnis)

Esmase tulemusnäitajani, milleks oli 16. nädalaks ACR Ped 30 ravivastuse saavutanud laste osakaal, kellel ei esinenud haiguse ägenemisi ajavahemikus 16. kuni 48. nädalani, ei jõutud. Enamikul lastest ei esinenud haiguse ägenemisi ajavahemikus 16. kuni 48. nädalani (59%-l golimumabi + metotreksaadi ja 53%-l platseebo + metotreksaadi rühmas; $p = 0,41$).

Analüüsides esmast tulemusnäitajat eelnevalt defineeritud alarühmas ravieelse CRV taseme järgi (≥ 1 mg/dl vs < 1 mg/dl), leiti, et ravieelse CRV tasemega ≥ 1 mg/dl patsientidel oli ägenemiste esinemissagedus suurem platseebo + metotreksaadi rühmas, võrreldes golimumabi + metotreksaadiga ravitud isikutega (vastavalt 87% ja 40%, $p = 0,0068$).

48. nädalal oli ACR Ped 30 ravivastuse saavutanud 53% golimumabi + metotreksaadi rühma lastest ning 55% platseebo + metotreksaadi rühma lastest. Haigus oli muutunud inaktiivseks 40%-l golimumabi + metotreksaadi rühma lastest ning 28%-l platseebo + metotreksaadi rühma lastest.

Haavandiline koliit lastel

Golimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati III faasi mitmekeskuselises avatud uuringus (PURSUIT 2), millesse kaasati 2...17-aastased lapsed, kellel oli mõõdukas kuni raske aktiivne haavandiline koliit, mida määratleti kui ravieelset Mayo koguskoori 6 kuni 12 (kaasa arvatud), endoskoopia alaskooriga ≥ 2 . Varem TNF- α vastaste ainete ravi saanud lapsed uuringusse ei sobinud. Enamik neist 69 osalejast (97,1%) said haavandilise koliidi tõttu ravimeid (kortikosteroidid, immunomodulaatorid ja/või 5-ASA); 52,2% osalejatest said kortikosteroidide ning 88,4% said suukaudset 5-ASA-t. Osalejate keskmine vanus oli 13,4 aastat (vahemik 4...17). 53,6% (37) osalejatest olid naissoost. Keskmine kehakaal oli 52,4 kg (vahemik 16...107). Kogu golimumabi populatsiooni ravieelsed haiguse omadused olid representatiivsed ka mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga laste puhul.

Induktsioonravi faasis (0-nädal kuni 6. nädal) manustati lastele 0-nädalal ja 2. nädalal subkutaanselt golimumabi annus vastavalt kehakaalule. Lapsed kehakaaluga ≥ 45 kg said fikseeritud induktsioonannused 200 mg subkutaanselt 0-nädalal ja 100 mg 2. nädalal. Lapsed kehakaaluga < 45 kg said kehapiinna alusel kohandatud induktsioonannused 120 mg/m² (kuni maksimaalse annuseni 200 mg) subkutaanselt 0-nädalal ja 60 mg/m² (kuni maksimaalse annuseni 100 mg) subkutaanselt 2. nädalal. 6. nädalal hinnati lapsi ravimi efektiivsuse ja ohutuse osas.

Golimumabile kliinilise ravivastuse (Mayo koguskoori langus $\geq 30\%$ ja ≥ 3 punkti võrra võrreldes lähtetasemega, millega kaasneb pärasoole veritsuse alaskoori langus ≥ 1 võrra või pärasoole veritsuse alaskoor 0 või 1 kohaliku endoskoopia alaskoori järgi) saavutanud lapsed jätkasid säilitusravi faasis (6. nädal kuni 54. nädal) ravi subkutaanse golimumabi annusega 100 mg (lapsed kehakaaluga ≥ 45 kg) või 60 mg/m² (lapsed kehakaaluga < 45 kg) iga 4 nädala järel kuni 50. nädalani. Lastele, kes ei olnud 6. nädalaks ravivastust saavutanud, võidi manustada lisaannused 6. nädalal ja 10. nädalal, millele järgnes ravivastuse hindamine 14. nädalal, et teha kindlaks, kas need lapsed jätkavad golimumabi manustamist iga 4 nädala järel kuni 50. nädalani. Säilitusravi faasi alustanud 41 lapsest püsisid 54. nädalani uuringus 39 last (neile tehti Mayo koguskoori efektiivsushindamine).

Mayo skoori abil mõõdetud kliinilise remissiooni esmane tulemusnäitaja määratleti Mayo skoorina ≤ 2 punkti, millest ükski individuaalne alaskoor ei olnud > 1 (kohaliku endoskoopia spetsialisti poolt hinnatud Mayo endoskoopia alaskoori alusel). 6. nädalal esines kliiniline remissioon kokku 22 lapsel (31,9%). 54. nädalal oli kliinilises remissioonis 31,7% lastest, kellel esines kliiniline remissioon 6. nädalal.

Tabel 11
Uuringute PURSUIT 2–Induction ja PURSUIT 2–Maintenance peamised efektiivsuse näitajad

PURSUIT 2–Induction	
Esmane tulemusnäitaja	Golimumab n = 69
Isikud, kes olid 6. nädalal Mayo skoori alusel kliinilises remissioonis	22 (31,9%)
Peamised teised tulemusnäitajad	
6. nädalal kliinilises remissioonis isikud ^b	39 (56,5%)
6. nädalal endoskoopilise paranemisega isikud ^c	28 (40,6%)
PURSUIT 2–Maintenance	
Peamised teised tulemusnäitajad	Golimumab n = 41
Isikud, kes olid 54. nädalal Mayo skoori alusel kliinilises remissioonis ^{a,e}	13 (31,7%)
54. nädalal endoskoopilise paranemisega isikud ^c	15 (36,6%)
54. nädalal Mayo skoori alusel kliinilises remissioonis isikud, osalejatest, kes olid kliinilises remissioonis 6. nädalal ^{a,d,e}	12 (54,5%)

n = patsientide arv

^a Kliinilist remissiooni määratleti kui Mayo skoori ≤ 2 punkti, millest ükski individuaalne alaskoor ei ole > 1 .

^b Kliinilist ravivastust määratleti kui Mayo skoori langust $\geq 30\%$ ja ≥ 3 punkti võrra võrreldes lähtetasemega, millega kaasneb püroole veritsuse alaskoori langus ≥ 1 võrra või püroole veritsuse alaskoor 0 või 1.

^c Endoskoopilist paranemist määratleti kui endoskoopia alaskoori 0 või 1 kohaliku endoskoopia järgi.

^d Nimetaja moodustavad patsiendid, kes olid 6. nädalal kliinilises remissioonis.

^e Isikud, kellel puudus 54. nädalal endoskoopia skoor, loeti nende hulka, kellel puudus kliiniline remissioon.

Immunogeensus

Ravi ajal golimumabiga võivad tekkida golimumabivastased antikehad. Golimumabivastaste antikehade teke võib olla seotud golimumabi süsteemse ekspositsiooni vähenemisega, kuid antikehade teke ja efektiivsuse vahel ei ole täheldatud ilmset korrelatsiooni. Golimumabivastaste antikehade olemasolu võib suurendada süstekoha reaktsioonide riski (vt lõik 4.8).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast ühekordse annuse subkutaanset manustamist tervetele isikutele või reumatoidartriidiga patsientidele oli mediaanne golimumabi maksimaalse plasmakontsentratsiooni (T_{max}) saavutamise aeg 2...6 ööpäeva. Pärast ühekordse 50 mg golimumabi annuse subkutaanset manustamist tervetele isikutele saavutati keskmine ($\pm$ standardhälve) maksimaalne seerumikontsentratsioon (C_{max}) $3,1 \pm 1,4$ µg/ml.

Pärast ühekordse 100 mg subkutaanse annuse manustamist oli golimumabi imendumine sarnane nii manustamisel õlavarde, kõhupiirkonda kui ka reide ja keskmine absoluutne biosaadavus oli 51%. Kuna golimumabi farmakokineetika oli pärast subkutaanset manustamist ligikaudu proportsionaalne annusega, arvatakse, et golimumabi 50 mg ja 200 mg annuse absoluutne biosaadavus on sarnane.

Jaotumine

Pärast ühekordset intravenoosset manustamist oli keskmine jaotusruumala 115 ± 19 ml/kg kohta.

Eritumine

Golimumabi süsteemne kliirens oli hinnanguliselt $6,9 \pm 2,0$ ml ööpäevas kg kohta. Terminaalne poolväärtusaeg oli tervetel isikutel hinnanguliselt ligikaudu 12 ± 3 päeva ja samasuguseid väärtusi täheldati ka reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi või haavandilise koliidiga patsientidel.

Kui 50 mg golimumabi manustati subkutaanselt reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi või anküloseeriva spondüliidiga patsientidele iga 4 nädala järel, saavutati ravimi tasakaalukontsentratsioon vereseerumis 12. nädalaks. Pärast 50 mg golimumabi subkutaanset manustamist iga 4 nädala järel (samaaegselt metotreksaatraviga) reumatoidartriidiga patsientidele (kelle reumatoidartriit oli aktiivne vaatamata ravile metotreksaadiga) oli keskmine ($\pm$ standardhälve) minimaalne tasakaalukontsentratsioon seerumis ligikaudu $0,6 \pm 0,4$ µg/ml, ligikaudu $0,5 \pm 0,4$ µg/ml aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidel ning ligikaudu $0,8 \pm 0,4$ µg/ml anküloseeriva spondüliidiga patsientidel. Golimumabi keskmine minimaalne tasakaalukontsentratsioon seerumis nr-axSpA patsientidel oli sarnane anküloseeriva spondüliidiga patsientidega, kes kasutasid 50 mg golimumabi iga 4 nädala järel.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi või anküloseeriva spondüliidiga patsientidel, kes ei saanud samaaegselt metotreksaati, olid golimumabi minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid vereplasmas ligikaudu 30% võrra väiksemad kui patsientidel, kes said golimumabi koos metotreksaadiga. Piiratud arvul reumatoidartriidiga patsientidel, keda raviti subkutaanse golimumabiga 6 kuu jooksul, vähendas metotreksaadi samaaegne kasutamine golimumabi näivat kliirensit umbes 36% võrra. Samas näitas populatsiooni farmakokineetiline analüüs, et NSAID-de, suukaudselt manustatavate kortikosteroidide või sulfasalasiini samaaegne kasutamine ei mõjutanud golimumabi näivat kliirensit.

Pärast 200 mg ja 100 mg golimumabi induktsioonannuseid vastavalt 0. ja 2. nädalal ning seejärel 50 mg või 100 mg golimumabi säilitusannuste subkutaanset manustamist iga nelja nädala järel haavandilise koliidiga patsientidele, saavutati golimumabi tasakaalukontsentratsioon seerumis ligikaudu 14 nädalat peale ravi algust. Säilitusravi ajal iga nelja nädala järel subkutaanselt manustatud 50 mg või 100 mg golimumabi tulemusel oli püsiseisundi keskmine miinimumkontsentratsioon seerumis vastavalt $0,9 \pm 0,5$ µg/ml ja $1,8 \pm 1,1$ µg/ml.

Haavandilise koliidiga patsientidele, keda raviti iga nelja nädala järel subkutaanselt manustatud 50 mg või 100 mg golimumabi annustega, ei avaldanud samaaegne immunomodulaatorite manustamine olulist mõju golimumabi püsiseisundi miinimumkontsentratsioonile.

Patsientidel, kellel olid tekkinud antikehad golimumabi suhtes, oli golimumabi minimaalne tasakaalukontsentratsioon üldiselt väike (vt lõik 5.1).

Lineaarsus

Pärast ühekordse intravenoosse annuse (annusevahemikus 0,1...10,0 mg/kg) manustamist reumatoidartriidiga patsientidele oli golimumabi farmakokineetika ligikaudu proportsionaalne annusega. Ka pärast ühekordse subkutaanse annuse (annusevahemikus 50 mg...400 mg) manustamist tervetele isikutele oli golimumabi farmakokineetika ligikaudu proportsionaalne annusega.

Kehakaalu mõju farmakokineetikale

Esines kalduvus golimumabi suuremale näivale kliirensile suurema kehakaalu puhul (vt lõik 4.2).

Lapsed

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Golimumabi farmakokineetikat uuriti 173 pJIA diagnoosiga lapsel vanuses 2 kuni 17 eluaastat. pJIA uuringus, kus manustati iga 4 nädala järel subkutaanselt golimumabi annuses 30 mg/m^2 (maksimaalselt 50 mg), olid golimumabi minimaalsete tasakaaluseisundi kontsentratsioonide mediaanid erinevates vanuserühmades läbivalt sarnased ning sarnased või veidi kõrgemad võrreldes täiskasvanud RA patsientidega, kes said 50 mg golimumabi iga 4 nädala järel.

Populatsiooni farmakokineetika/farmakodünaamika modelleerimine ja simulatsioon pJIA diagnoosiga lastel kinnitas seost golimumabi seerumitaseme ja kliinilise efektiivsuse vahel ning näitab, et golimumabi annustamisskeem 50 mg iga 4 nädala järel pJIA diagnoosiga vähemalt 40 kg kehakaaluga lastele tagab samaväärse biosaadavuse täiskasvanutel efektiivseteks hinnatud kontsentratsioonidega.

Haavandiline koliit

Golimumabi farmakokineetika oli haavandilise koliidiga lastel ja täiskasvanud patsientidel sarnane. Populatsiooni farmakokineetika kinnitas, et Golimumabi soovitatava raviskeemiga saavutati lastel täiskasvanutega sarnased või veidi suuremad golimumabi seerumikontsentratsioonid kogu kehakaaluvahemiku lõikes.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, reproduktiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Mutageensuse uuringuid, fertiilsuse uuringuid loomadel ega pikaajalisi kartsinogeensuse uuringuid ei ole golimumabi läbi viidud.

Hiirtel teostatud fertiilsuse ja üldise reproduktiivse funktsiooni uuringutes, kus kasutati analoogseid hiire TNF- α funktsionaalset aktiivsust selektiivselt inhibeerivaid antikehi, vähenes tiinete hiirte arv. Ei ole teada, kas see leid oli põhjustatud toimest isastele ja/või emastele isenditele. Hiirtel teostatud arengutoksilisuse uuringus, kus kasutati samu analoogseid antikehi, ja uuringus, kus *Cynomolgus*'e ahvidele manustati golimumabi, ei täheldatud toksilisust emasloomale, embrüotoksilisust ega teratogeensust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sorbitool (E-420)
Histidiin
Histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat
Poloksameer 188
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

GOBIVAZ'i võib ühekordselt hoida kuni 30 päeva temperatuuril kuni 25 °C, kuid mitte ületada kõlblikkusaeg, mis on trükitud karbile. Karbile tuleb kirjutada uus kõlblikkusaeg (kuni 30 päeva pärast külmkapist välja võtmist).

Kui GOBIVAZ'i on säilitatud toatemperatuuril, ei tohi seda enam külmkappi tagasi panna. GOBIVAZ

tuleb hävitada, kui seda ei ole kasutatud toatemperatuuril hoidmise 30 päeva jooksul.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

GOBIVAZ 50 mg süstelahus süstlis

0,5 ml lahust (I tüüpi klaasist) süstlis, millele on kinnitatud nõel (roostevabast terasest) ja nõelakate. GOBIVAZ on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 süstlit ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 3 süstlit (3 pakendit ühe süstliga).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

GOBIVAZ on ühekordseks kasutamiseks mõeldud ühekordseks kasutamiseks mõeldud süstlis. Igas pakendis on juhised, kus kirjeldatakse põhjalikult süstli kasutamist. Pärast külmpapist väljavõtmist tuleb süstlil lasta soojeneda toatemperatuurini, oodates ligikaudu 30 minutit enne GOBIVAZ'i süstimist. Süstlit ei tohi loksutada.

Lahus on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvusetu kuni helekollane ja võib sisaldada veidi väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi. Selline välimus ei ole valku sisaldavate lahuste puhul ebaharilik. GOBIVAZ'i ei tohi kasutada, kui lahus on muutnud värvi, on hägune või sisaldab nähtavaid võõrosakesi.

Üldised juhised GOBIVAZ'i süstli ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1988/003 1 süstel
EU/1/25/1988/004 3 süstlit

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. november 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GOBIVAZ 50 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

GOBIVAZ 50 mg süstelahus pen-süstlis

Üks 0,5 ml pen-süstel sisaldab 50 mg golimumabi*.

* Inimese IgG1κ monoklonaalne antikeha, mida toodetakse hiire hübriidoomi rakuliinil rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga pen-süstel sisaldab 20,5 mg sorbitooli (E420) 50 mg annuse kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Lahus on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvusetu kuni helekollane.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Gobivaz kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud:

- mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, kellel ravivastus haigust modifitseerivatele ravimitele, sh metotreksaadile, on olnud ebapiisav;
- raske aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, kes ei ole varem saanud ravi metotreksaadiga.

On näidatud, et golimumab kombinatsioonis metotreksaadiga vähendab röntgenoloogiliselt hinnatud liigesekahjustuse progresseerumise kiirust ning parandab füüsilist funktsiooni.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

GOBIVAZ kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks 2-aastastel ja vanematel lastel, kellel ravivastus eelnevale ravile metotreksaadiga on olnud ebapiisav.

Psoriaatiline artriit

GOBIVAZ monoterapiana või kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel, kellel ravivastus haigust modifitseerivatele ravimitele on olnud ebapiisav. On näidatud, et golimumab vähendab röntgenoloogiliselt hinnatud haiguse sümmeetrilise polüartikuliidi alatüüpidega (vt lõik 5.1) patsientidel perifeerset

liigesekahjustuste progresseerumise kiirust ja parandab füüsilist funktsiooni.

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit

GOBIVAZ on näidustatud raske aktiivse anküloseeriva spondüliidi raviks täiskasvanutel, kellel ravivastus tavaravile on olnud ebapiisav.

Röntgenograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

GOBIVAZ on näidustatud röntgenograafilise leiuta raske, aktiivse aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutel, kellel esinevad põletiku objektiivsed tunnused, millele viitavad C-reaktiivse valguga taseme tõus ja/või magnetresonantstomograafia leiud ning kellel ravivastus mittesteroidsetele põletikuvastastele ainetele on olnud ebapiisav või esineb nende talumatus.

Haavandiline koliit

GOBIVAZ on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel ravivastus tavaravile, sh kortikosteroididele ja 6-merkaptopuriinile või asatiopriinile, on olnud ebapiisav või esineb nende talumatus või vastunäidustused.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peavad alustama ning ravi kulgu jälgima reumatoidartriidi (RA), polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi (pJIA), psoriaatilise artriidi (PsA), anküloseeriva spondüliidi (AS), röntgenograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi (nr-axSpA) või haavandilise koliidi diagnoosimise ja ravi kogemustega spetsialistid. GOBIVAZ'iga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendi kaart.

Annustamine

Reumatoidartriit

GOBIVAZ 50 mg manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval. GOBIVAZ'i tuleb manustada samaaegselt metotreksaadiga.

Psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit või röntgenograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

GOBIVAZ 50 mg manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval.

Olemasolevate andmete kohaselt saavutatakse kõigil eelpool loetletud näidustustel kliiniline vastus tavaliselt 12...14 ravinädala jooksul (pärast 3...4 annust). Ravi jätkamist peab hoolikalt kaaluma patsientide puhul, kes selle aja jooksul ravile ei reageeri.

Patsiendid kehakaaluga üle 100 kg

Kui üle 100 kg kehakaaluga patsientidel, kellel on RA, PsA, AS või nr-axSpA, ei avaldu piisav kliiniline vastus kõigil eelpool loetletud näidustustel pärast 3 või 4 annuse manustamist, võib kaaluda golimumabi annuse suurendamist 100 mg-ni üks kord kuus, võttes arvesse teatud tõsiste kõrvaltoimete suuremat tekkeriski 100 mg annuse kasutamisel võrreldes 50 mg annusega (vt lõik 4.8). Ravi jätkamist peab hoolikalt kaaluma patsientide puhul, kes ei reageeri ravile ka pärast 3...4 täiendavat 100 mg annust.

Haavandiline koliit täiskasvanutel

Patsiendid kehakaaluga alla 80 kg

GOBIVAZ'i manustamisel on algannus 200 mg, millele järgneb 100 mg 2. nädalal. Piisava ravivastusega patsientidele tuleb manustada 50 mg 6. nädalal ja seejärel iga 4 nädala järel. Ebapiisava ravivastusega patsientidel võib olla kasu ravi jätkamisest annusega 100 mg 6. nädalal ja seejärel iga 4 nädala järel (vt lõik 5.1).

Patsiendid kehakaaluga 80 kg ja rohkem

GOBIVAZi manustatakse algannuses 200 mg, millele järgneb 100 mg 2. nädalal ning seejärel 100 mg

iga 4 nädala järel (vt lõik 5.1).

Säilitusravi ajal võib kortikosteroidide annust vähendada vastavalt ravijuhenditele.

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 12...14 ravinädala jooksul (peale 4 annust). Kui selle aja jooksul ei ole terapeutilist efekti ilmnenud, tuleb edasine raviskeem üle vaadata.

Annuse vahelejäätmine

Kui patsient unustab süstida GOBIVAZ'i ettenähtud kuupäeval, tuleb ununenud annus süstida niipea, kui see patsiendile meenub. Patsientidele tuleb öelda, et nad ei tohi süstida kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Järgmine annus tuleb manustada järgnevate juhiste kohaselt:

- kui annusega on hilinetud vähem kui 2 nädalat, peab patsient süstima ununenud annuse ja püsima esialgses ajagraafikus;
- kui annusega on hilinetud rohkem kui 2 nädalat, peab patsient süstima ununenud annuse ja selle süstimise kuupäeva alusel tuleb paika panna uus ajagraafik.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 -aastased)

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Neeru- ja maksakahjustus

Nendel patsiendirühmadel ei ole golimumabi kasutamist uuritud. Annustamissoovitusi anda ei saa.

Lapsed

GOBIVAZ'i ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel patsientidel ei ole tõestatud muudel näidustustel kui pJIA ja pUC. Andmed puuduvad. Puudub GOBIVAZ asjakohane kasutus alla 2-aastastel pJIA või laste haavandilise koliidiga patsientidel. GOBIVAZ 50 mg pen-süstlit ei ole uuritud laste haavandilise koliidi korral ja seda ei ole soovitatav selles laste populatsioonis kasutada. Annustamise ja manustamise kohta laste haavandilise koliidiga patsientidele (alates 2-aastastest ja kehakaaluga üle 15 kg) vt 50 mg või 100 mg süstli ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Lastele kehakaaluga vähemalt 40 kg manustatakse GOBIVAZ'i 50 mg annus üks kord kuus, iga kuu samal kuupäeval.

Gobivaz'i jaoks puudub ravimvorm, mis võimaldaks kehakaalupõhist annustamist polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel, kelle kehakaal on alla 40 kg. Seetõttu ei ole võimalik Gobivaz'i manustada patsientidele, kes vajavad väiksemat annust kui 50 mg. Kui on vajalik teistsugune annus, tuleb kasutada mõnda teist golimumabi sisaldavat ravimit.

Olemasolevad andmed näitavad, et tavaliselt saabub kliiniline vastus 12...14 ravinädala järel (pärast 3...4 annuse manustamist). Lastel, kellel selle aja jooksul terapeutilist kasu ei ilmne, tuleb ravi jätkamist uuesti kaaluda.

Manustamisviis

GOBIVAZ on subkutaanseks manustamiseks. Pärast õige subkutaanse süstimistehnika omandamist võivad patsiendid ravimit ise süstida, kui arst leiab, et see on sobiv. Vajaduse korral tagatakse meditsiiniline jälgimine. Patsientidele tuleb öelda, et nad süstiksid GOBIVAZ'i täieliku annuse üldise kasutusjuhendi kohaselt, mis on toodud pakendi infolehes. Kui on vaja teha mitu süstet, siis tuleb need teha keha erinevatesse kohtadesse. Iga pen-süstel on ühekordseks kasutamiseks ühel patsiendil ja tuleb kohe pärast kasutamist ära visata.

Juhendit ravimi manustamiseks vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivne tuberkuloos või muud rasked infektsioonid, nagu sepsis ja oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4).

Mõõdukas ja raske südamepuudulikkus (NYHA klass III/IV) (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infektsioonid

Patsiente tuleb enne ja pärast ravi golimumabiga ning selle ajal hoolikalt jälgida infektsioonide, sh tuberkuloosi suhtes. Kuna golimumabi eliminatsioon võib kesta kuni 5 kuud, peab patsiente jälgima kogu selle aja jooksul. Ravi golimumabiga ei tohi jätkata patsiendid, kellel tekib tõsine infektsioon või sepsis (vt lõik 4.3).

Golimumabi ei tohi manustada kliiniliselt olulise aktiivse infektsiooniga patsientidele. Golimumabi määramisel patsientidele, kellel on anamneesis korduvad või kroonilised infektsioonid tuleb rakendada ettevaatust. Patsientidele tuleb öelda, et nad peavad võimaluse korral vältima kokkupuudet infektsioonide võimalike riskiteguritega.

TNF-i blokaatoreid võtavad patsiendid on tõsistele infektsioonidele vastuvõtlikumad.

Golimumabi saavatel patsientidel on teatatud bakteriaalsete (sh sepsise ja pneumoonia), mükobakteriaalsete (sh tuberkuloosi), invasiivsete seeninfektsioonide ja oportunistlike infektsioonide tekkest, millest mõned on lõppenud ka surmaga. Mõned nendest tõsistest infektsioonidest on esinenud patsientidel, kes said samaaegselt immunosupressioonravi, mis võis lisaks nende põhihaigusele soodustada infektsioonide teket. Patsiente, kellel tekib ravi ajal golimumabiga uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida ja neil tuleb teha täielik diagnostiline hindamine. Golimumabi manustamine tuleb lõpetada, kui patsiendil tekib uus tõsine infektsioon või sepsis. Sobivat mikroobi- või seentevastast ravi tuleb alustada ja jätkata niikaua, kuni infektsioon on kontrolli alla saadud.

Invasiivsete seeninfektsioonide (nt histoplasmoos, koktsidioidmükoos või blastomükoos) suure levimusega piirkondades elanud või reisinud patsientide puhul tuleb enne golimumabiga ravi alustamist hoolikalt kaaluda golimumab-ravist saadava kasu ja riskide suhet. Golimumabiga ravitud riskirühma patsientidel tuleb kahtlustada invasiivset seeninfektsiooni, kui neil tekib tõsine süsteemne haigus. Kui võimalik, peab diagnoosimine ja empiirilise seenvastase ravi manustamine neil patsientidel toimuma koostöös arstiga, kellel on kogemus invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide ravimisel.

Tuberkuloos

Golimumabi saanud patsientidel on teatatud tuberkuloosi juhtudest. Tuleb märkida, et enamikul nendest juhtudest oli tegemist kopsuvälise tuberkuloosiga, mis oli lokaalne või dissemineerunud.

Enne ravi alustamist golimumabiga tuleb kõiki patsiente hinnata nii aktiivse kui ka inaktiivse („latentse“) tuberkuloosi suhtes. See hindamine peab sisaldama põhjalikku patsiendi meditsiinilise anamneesi koostamist koos küsimustega põetud tuberkuloosi või võimaliku eelneva kokkupuute kohta tuberkuloosiga ning varasema ja/või praeguse immunosupressiivse ravi kohta. Kõigile patsientidele tuleb teha vajalikud sõeluuringud, s.o naha või vere tuberkuliinitest ja röntgenülevõtte rindkerest (kehtida võivad kohalikud soovitusel). Need uuringud on soovitatav kirja panna patsiendi kaardile. Ravimi väljakirjutajad peavad meeles pidama naha tuberkuliinitesti valenegatiivsete tulemuste riski, eriti raskesti haigete või immuunpuudulikkusega patsientide puhul.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi ravi golimumabiga alustada (vt lõik 4.3).

Kui patsiendil kahtlustatakse latentset tuberkuloosi, tuleb nõu pidada tuberkuloosi ravis kogenud arstiga. Kõikide allpool kirjeldatud olukordade puhul tuleb golimumabiga ravist saadava kasu ja riski suhet väga hoolikalt kaaluda.

Inaktiivse („latentse“) tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb enne ravi alustamist golimumabiga alustada latentse tuberkuloosi vastast ravi vastavalt kohalikele soovitudele.

Patsientide puhul, kellel on mitmed või olulised tuberkuloosi riskitegurid ja kelle latentse tuberkuloosi testi vastus on negatiivne, tuleb kaaluda tuberkuloosivastase ravi määramist enne ravi alustamist golimumabiga. Tuberkuloosivastase ravi kasutamist enne ravi alustamist golimumabiga tuleb kaaluda ka patsientide puhul, kellel on minevikus anamneesis latentne või aktiivne tuberkuloos ja kelle puhul kohase ravikuuri läbimist ei saa kinnitada.

Golimumabiga ravitud patsientidel on ilmnenud aktiivne tuberkuloos latentse tuberkuloosi ravi ajal ja pärast ravi. Golimumabi saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida aktiivse tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes, sh patsiente, kelle latentse tuberkuloosi testi vastus oli negatiivne; patsiente, kes saavad latentse tuberkuloosi ravi või patsiente, kellel on eelnevalt ravitud tuberkuloosi infektsiooni.

Kõigile patsientidele tuleb öelda, et nad pöörduksid arsti poole, kui ravi ajal golimumabiga või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud/sümptomid (nt püsiv köha, kõhnumine/kehakaalu langus, subfebrilne palavik).

Hepatiit B viiruse (HBV) reaktivatsioon

Hepatiit B reaktivatsiooni on esinenud patsientidel, kes on selle viiruse kroonilised kandjad (st pinnaantigeen-positiivne) ja saavad TNF-i antagonistide, sh golimumabi. Mõned juhud on lõppenud surmaga.

Enne ravi alustamist golimumabiga tuleb patsiente kontrollida HBV infektsiooni suhtes. HBV positiivsete patsientide osas on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravi kogemust omava arstiga.

Golimumab-ravi vajavaid HBV kandjaid tuleb kogu ravi ajal ning mitme kuu jooksul pärast ravi lõppu hoolikalt jälgida aktiivse HBV infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Puuduvad piisavad andmed HBV reaktivatsiooni vältimiseks samaaegselt viirusevastast ravi ja ravi TNF-i antagonistiga saavate HBV kandjatest patsientide ravimise kohta. Patsientidel, kellel areneb HBV reaktivatsioon, tuleb ravi golimumabiga katkestada ja alustada tõhusat viirusevastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

TNF-i blokeeriva ravi võimalik roll pahaloomuliste kasvaja tekkes ei ole teada. Praeguste teadmiste kohaselt ei saa TNF-i antagonistidega ravitud patsientidel lümfoomide, leukeemia ja teiste pahaloomuliste kasvaja võimalikku riski välistada. Ettevaatust tuleb rakendada, kui TNF-i blokeeriva ravi kasutamist kaalutakse patsientide puhul, kellel on anamneesis pahaloomulisi kasvaja, või kui kaalutakse ravi jätkamist patsientidel, kellel on tekkinud pahaloomuline kasvaja.

Pahaloomulised kasvaja lastel

TNF-i blokeerivate ravimitega (ravi alustamine $\leq$ 18-aastastel) ravitud laste, noorukite ja noorte täiskasvanute (kuni 22-aastaste) hulgas on turuletulekujärgselt teatatud pahaloomulistest kasvajatest, milledest mõned on lõppenud surmaga. Ligikaudu pooled neist olid lümfoomid. Teised juhud olid erinevad pahaloomulised kasvaja ja sealhulgas harva esinevad immunosupressiooniga seotud pahaloomulised kasvaja. Ei saa välistada pahaloomuliste kasvaja tekkimise riski TNF-i blokaatoritega ravitud lastel ja noorukitel.

Lümfoom ja leukeemia

Kõigi TNF-i blokeerivate ravimite (sh golimumab) kontrollitud osadega kliinilistes uuringutes täheldati patsientide hulgas, kes said TNF-i inhibeerivat ravi rohkem lümfoomi juhte, võrreldes

kontrollgrupi patsientidega. Golimumabi IIb ja III faasi reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi kliinilistes uuringutes oli lümfoomi esinemissagedus golimumabiga ravitud patsientidel suurem kui eeldatav esinemissagedus üldpopulatsioonis. Golimumabiga ravitud patsientidel on teatatud leukeemia juhtudest. Pikaajalise, väga aktiivse põletikulise haigusega reumatoidartriidi patsientidel on haigusest tingituna suurenenud oht lümfoomi ja leukeemia tekkeks, mis raskendab võimaliku riski hindamist.

Turuletulekujärgselt on teatatud hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi (HSTCL – *hepatosplenic T-cell lymphoma*) harvadest juhtudest patsientidel, kes on saanud ravi teiste TNF-blokaatoritega (vt lõik 4.8). See harvaesinev T-rakulise lümfoomi vorm on väga agressiivse kuluga ning üldjuhul fataalne. Enamus juhud on esinenud noorukitel ja noortel meessoost täiskasvanutel, kes peaaegu kõik samaaegselt said ka ravi asatiopriini (AZA) või 6-merkaptopuriiniga (6-MP) põletikulise soolehaiguse tõttu. Potentsiaalset riski AZA või 6-MP ja golimumabi kombinatsiooniga tuleb hoolikalt kaaluda. TNF-blokaatoritega ravi saavatel patsientidel ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi tekkeriski.

Muud pahaloolumulised kasvaja, v.a lümfoom

Golimumabi IIb ja III faasi reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja haavandilise koliidi kontrollitud osadega kliinilistes uuringutes oli mittelümfoomsete pahaloolumuliste kasvajate (v.a mittemelanoomne nahavähk) esinemissagedus sarnane golimumabi grupis ja kontrollgrupis.

Käärsoole düsplaasia/kartsinoom

Ei ole teada, kas ravi golimumabiga mõjutab düsplaasia või käärsoolevähi tekkeriski. Kõiki haavandilise koliidiga patsiente, kellel esineb suurenenud risk düsplaasia või käärsoolevähi tekkeks (nt patsiendid, kellel esineb pikaajaline haavandiline koliit või primaarne skleroseeruv kolangiit), või kellel on varem esinenud düsplaasia või käärsoolevähk, tuleb enne ravi alustamist ning kogu haiguse vältel regulaarsete intervallidega hinnata düsplaasia arengu suhtes. Selle hindamise hulka kuuluvad kolonoskoopia ning biopsiad kooskõlas kohalike soovitusetega. Esmaselt diagnoositud düsplaasiaga patsientidel, kes saavad ravi golimumabiga tuleb iga patsiendi puhul individuaalselt riski/kasu suhet hoolikalt hinnata ning kaaluda kas ravi jätkata või mitte.

Uurimuslikus kliinilises uuringus, kus püsiva raske astmaga patsientide ravis hinnati golimumabi kasutamist, teatati golimumabiga ravitud patsientidel suuremast hulgast pahaloolumulistest kasvajatest võrreldes kontrollgrupi patsientidega (vt lõik 4.8). Selle leiu tähtsus ei ole teada. Uurimuslikus kliinilises uuringus, kus hinnati teise TNF-i inhibiitoriga ravimi infliksimabi kasutamist, teatati mõõduka kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel suuremast hulgast pahaloolumulistest kasvajatest (peamiselt kopsu- või pea- ja kaelapiirkonnas) infliksimabi saanud patsientidel võrreldes kontrollgrupiga. Kõik patsiendid olid minevikus palju suitsetanud. Seetõttu tuleb rakendada ettevaatust mis tahes TNF-i antagonistiga kasutamisel KOK-iga patsientidel ja samuti patsientidel, kellel on pahaloolumuliste kasvajate tekke risk suurenenud rohke suitsetamise tõttu.

Nahavähid

TNFi inhibiitoritega, sh golimumabiga ravitud patsientidel on teatatud melanoomist ja Merkeli raku kartsinoomist (vt lõik 4.8). Perioodiline naha ülevaatus on soovitatav, eriti nahakasvaja riskiteguritega patsientidel.

Südame paispuudulikkus

TNF-blokaatorite, sealhulgas golimumabi kasutamisel on teatatud südame paispuudulikkuse halvenemisest ning südame paispuudulikkuse tekkest. Mõned juhtumid lõppesid surmaga. Teise TNF-i antagonistiga teostatud kliinilises uuringus on täheldatud südame paispuudulikkuse süvenemist ja südame paispuudulikkusest tingitud suremuse suurenemist. Südame paispuudulikkusega patsientidel ei ole golimumabi kasutamist uuritud. Kerge südamepuudulikkusega (NYHA klass I/II) patsientidel tuleb golimumabi kasutada ettevaatusega. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja ravi golimumabiga tuleb katkestada patsientidel, kellel ilmnevad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (vt lõik 4.3).

Neuroloogilised häired

TNF-i blokeerivate ravimite (sealhulgas golimumab) kasutamist on seostatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate häirete, sh hulgiskleroosi ja perifeerset demüeliniseerivate haiguste kliiniliste sümptomite ja/või röntgenileiu uue avaldumise või süvenemisega. Enne ravi alustamist golimumabiga tuleb olemasoleva või hiljuti avaldunud demüeliniseeriva häirega patsientidel hoolikalt kaaluda TNF-i inhibeerivast ravist saadavat kasu ja riske. Nimetatud häirete tekkimisel tuleb kaaluda ravi lõpetamist golimumabiga (vt lõik 4.8).

Kirurgia

Golimumabiga ravi ohutust puudutav kogemus patsientidel, kellel on teostatud kirurgilisi protseduure, sh liigeseplastikat on piiratud. Kirurgilise protseduuri planeerimisel tuleb arvesse võtta ravimi pikka poolväärtusaega. Patsienti, kes vajab operatsiooni ravi ajal golimumabiga, tuleb hoolikalt infektsioonide suhtes jälgida ja kasutada kohaseid meetmeid.

Immunosupressioon

TNF-i blokaatoreid, sh golimumabi kasutamisega seoses esineb infektsioonide ja pahaloomuliste kasvaja vastaste organismisüsteemide kaitsemehhanismide nõrgenemise võimalus, sest TNF vahendab põletikku ja moduleerib rakulist immuunvastust.

Autoimmuunprotsessid

TNF-i inhibeerivast ravist tingitud suhteline TNF α puudulikkus võib põhjustada autoimmuunprotsesside teket. Kui patsiendil tekivad pärast golimumab-ravi sümptomid, mis viitavad luupusetaolisele sündroomile ja patsiendil on tekkinud antikehad kaheaheelalise DNA suhtes, tuleb ravi golimumabiga katkestada (vt lõik 4.8).

Hematoloogilised häired

TNF-i blokaatoreid, sh golimumabi saavatel patsientidel on teatatud pantsütopeeniast, leukopeeniast, neutropeeniast, agranulotsütoosist, aplastilisest aneemiast ja trombotsütopeeniast. Kõigile patsientidele peab soovitama, et nad otsiksid vältimatut meditsiinilist abi, kui neil kujunevad vere düskraasiale viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, verejooksud, kahvatus). Patsientidel, kellel on tuvastatud olulised hematoloogilised kõrvalekalded, tuleb kaaluda golimumabiga ravi katkestamist.

TNF-i antagonistide ja anakinra samaaegne manustamine

Anakinra ja teise TNF-i blokaatori etanertsepti samaaegsel kasutamisel täheldati kliinilistes uuringutes tõsiseid infektsioone ja neutropeeniat; täiendavat kliinilist kasu ei ilmnenud. Sellise kombinatsioonravi korral täheldatud kõrvaltoimete iseloomu tõttu võib sarnane toksilisus tekkida ka anakinra ja teiste TNF-i blokaatorite kombinatsiooni kasutamisel. Golimumabi ja anakinra kombinatsiooni ei ole soovitatav kasutada.

TNF-i antagonistide ja abatsepti samaaegne manustamine

Kliinilistes uuringutes on TNF-i antagonistide ja abatsepti samaaegset manustamist seostatud infektsioonide (sh tõsiste infektsioonide) tekkemise riski suurenemisega ilma suurenenud kliinilise kasuta, võrreldes ainult TNF-i antagonistide manustamisega. Golimumabi ja abatsepti kombinatsiooni ei ole soovitatav kasutada.

Samaaegne manustamine koos teiste bioloogiliste preparaatidega

Golimumabi samaaegse kasutamise kohta koos teiste bioloogiliste preparaatidega, mida kasutatakse samade seisundite raviks kui golimumabi, on ebapiisavalt teavet. Golimumabi samaaegset kasutamist koos nende bioloogiliste preparaatidega ei soovitata võimaliku infektsiooni suurenenud tekkeriski ja teiste võimalike farmakoloogiliste koostoimete tõttu.

Bioloogiliste DMARD-ide vahetamine

Üleminekul ühelt bioloogiliselt ravimilt teisele tuleb olla hoolikas ja jätkata patsientide jälgimist, sest kattuv bioloogiline aktiivsus võib veelgi suurendada kõrvaltoimete, sh infektsioonide riski.

Vaktsineerimised/terapeutilised nakkusetekitajad

Golimumabiga ravitavatele patsientidele võib samaaegselt manustada ka vaktsiine, v.a elusvaktsiine (vt lõigud 4.5 ja 4.6). Andmeid on piiratud elusvaktsiiniga vaktsineerimise reaktsiooni või elusvaktsiinidega sekundaarselt ülekantud infektsioonide kohta anti-TNF ravi saavatel patsientidel. Elusvaktsiinide kasutamine võib põhjustada kliinilisi infektsioone, sh levivaid infektsioone.

Terapeutiliste nakkusetekitajate, nagu nõrgestatud elusbakterite, muud kasutusotstarbed (nt BCG põiesisene instillatsioon vähi raviks) võivad põhjustada kliinilisi infektsioone, sh levivaid infektsioone. Soovitatav on terapeutilisi nakkusetekitajaid samaaegselt golimumabiga mitte manustada.

Allergilised reaktsioonid

Turuletoomise järgselt on pärast golimumabi manustamist teatatud tõsistest süsteemsetest ülitundlikkusreaktsioonidest (sealhulgas anafülaktiline reaktsioon). Mõned nimetatud reaktsioonid avaldusid juba pärast esmakordset golimumabi manustamist. Anafülaktilise reaktsiooni või muu tõsise allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb golimumabi manustamine otsekohe lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 -aastased)

III faasi reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja haavandilise koliidi uuringutes oli kõrvaltoimete, tõsiste kõrvaltoimete ja tõsiste infektsioonide esinemissagedus golimumabi saanud 65-aastastel või vanematel patsientidel üldiselt võrreldav nooremate patsientide puhul täheldatuga. Siiski tuleb rakendada ettevaatust, kui ravitakse eakaid ja pöörata erilist tähelepanu infektsioonide esinemisele. Nr-axSpA uuringus ei osalenud 45-aastaseid ja vanemaid patsiente.

Neeru- ja maksakahjustus

Neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole golimumabiga spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Maksafunktsiooni kahjustusega isikutel tuleb golimumabi kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Lapsed

Vaktsineerimised

Võimalusel on soovitatav, et enne golimumabiga ravi alustamist oleks lastel teostatud kõik kehtivale immuniseerimiskavale ja vanusele vastavad immuniseerimised (vt eespool lõik „Vaktsineerimised/terapeutilised nakkusetekitajad“).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Sorbitool

GOBIVAZ sisaldab sorbitooli (E420).. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatusega patsientidel tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimitega ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegselt kasutamisel tekkiva liittoimega (vt lõik 2).

Võimalikud ravimivead

GOBIVAZ on registreeritud tugevustena 50 mg ja 100 mg subkutaanseks manustamiseks. On oluline, et õige annuse manustamiseks kasutatakse õige tugevusega ravimit, nii nagu on kirjas annustamise lõigus (vt lõik 4.2). Õiget tugevust tuleb hoolikalt valida, et ei teki ravimi alaannustamist ega üleannustamist patsiendile.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Samaaegne kasutamine koos teiste bioloogiliste preparaatidega

Golimumabi kombineerimine teiste bioloogiliste preparaatidega (sh anakinra ja abatseptiga), mida kasutatakse samade seisundite ravimiseks kui golimumabi, ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Elusvaktsiinid/terapeutilised nakkusetekitajad

Elusvaktsiine ei tohi samaaegselt golimumabiga manustada (vt lõigud 4.4 ja 4.6). Terapeutilisi

nakkusetekitajaid ei tohi samaaegselt golimumabiga manustada (vt lõik 4.4).

Metotreksaat

Kuigi metotreksaadi samaaegne kasutamine põhjustab reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi või anküloseeriva spondüliidiga patsientidel golimumabi minimaalsete tasakaalukontsentratsioonide suurenemist, ei viita andmed sellele, et golimumabi või metotreksaadi annust on vaja kohandada (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama adekvaatseid rasestumisvastaseid vahendeid ja jätkama nende kasutamist vähemalt 6 kuu jooksul pärast viimast ravitsükli golimumabiga.

Rasedus

Teada on mõõdukas hulk (ligikaudu 400) golimumabiga raseduse ajal kokku puutunud ja teadaoleva tulemusega lõppenud elussünde, sh 220 rasedust, mille puhul toimus ekspositsioon raseduse esimesel trimestril. Põhja-Euroopas läbiviidud populatsioonipõhises uuringus, mis hõlmas 131 rasedust (ja 134 imikut), esines golimumabiga emakasiseses kokkupuute järgselt 6 juhul 134-st (4,5%) tõsine kaasasündinud arenguhäire. Mittebioloogilise süsteemse raviga kokkupuute korral esines seda 599-l juhul 10 823-st (5,5%) ja uuringu üldpopulatsioonis oli vastav näitaja 4,6%. Segavate muutujatega kohandatud šansside suhted olid vastavalt OR 0,79 (95% CI 0,35...1,81) golimumabi puhul võrreldes mittebioloogilise süsteemse raviga ja OR 0,95 (95% CI 0,42...2,16) golimumabi puhul võrreldes üldpopulatsiooniga.

TNF-i inhibeerimise tõttu võib raseduse ajal manustatud golimumab mõjutada vastsündinu normaalseid immuunvastuseid. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Olemasolev kliiniline kogemus on piiratud. Golimumabi tohib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral.

Golimumab läbib platsenta. Raseduse ajal saadud TNF-i blokeeriva monoklonaalse antikeha ravi järel on märgatud antikeha ravitud naiste vastsündinute seerumis kuni 6 kuu jooksul. Sellest tulenevalt võib neil vastsündinutel olla kõrgeenenud infektsioonide tekkerisk. Elusate vaktsiinide kasutamine vastsündinutel, kes on emakasiseselt olnud kokkupuutes golimumabiga, ei ole soovitatav 6 kuud pärast emale raseduse ajal tehtud golimumabi süstet (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Imetamine

Ei ole teada, kas golimumab eritub rinnapiima või imendub pärast sissevõtmist süsteemselt. On näidatud, et golimumab eritub ahvide rinnapiima; kuna inimese immunoglobuliinid erituvad rinnapiima, ei tohi naised ravi ajal golimumabiga ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast seda last rinnaga toita.

Fertiilsus

Fertiilsusuuringuid katseloomadel ei ole golimumabiga läbi viidud. Fertiilsusuuring hiirtel, mis viidi läbi analoogilise antikehaga, mis inhibeerib selektiivselt hiire TNF α funktsionaalset aktiivsust, ei näidanud olulist toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

GOBIVAZ mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Pärast GOBIVAZ'i manustamist võib siiski tekkida pearinglus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi ja haavandilise koliidi kesksete uuringute kontrollitud perioodil oli kõige

sagedasemaks kõrvaltoimeks ülemiste hingamisteede infektsioon, mida täheldati 12,6%-l golimumabiga ravitud patsientidest võrrelduna 11,0%-ga kontrollgrupi patsientidest. Kõige tõsisemateks kõrvaltoimeteks, mida golimumabi kasutamisel on täheldatud, on tõsised infektsioonid (sealhulgas sepsis, kopsupõletik, tuberkuloos, invasiivsed seeninfektsioonid ja oportunistlikud infektsioonid), demüeliniseerivad häired, HBV reaktivatsioon, südame paispuudulikkus, autoimmuunsed protsessid (luupuselaadne sündroom), hematoloogilised reaktsioonid, tõsine süsteemne ülitundlikkus (sh anafülaktiline reaktsioon), vaskuliit, lümfoom ja leukeemia (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete nimekiri tabelina

Tabelis 1 on loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati golimumabi kliinilistes uuringutes ning millest on teatatud golimumabi turuletoomise järgse kogemuse vältel kogu maailmas. Ravimi kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside kaupa esinemissageduste pealkirjade alla, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas sageduserühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1
Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabeli kujul

Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage: Ülemiste hingamisteede infektsioon (nasofarüngiit, farüngiit, larüngiit ja riniit) Sage: Bakteriaalsed infektsioonid (nt tselluliit), alumiste hingamisteede infektsioon (nt pneumoonia), viirusinfektsioonid (nt gripp ja herpes), bronhiit, sinusiit, pindmised seeninfektsioonid, abstsess Aeg-ajalt: Sepsis, sh septiline šokk, püelonefriit Harv: Tuberkuloos, oportunistlikud infektsioonid (nt invasiivsed seeninfektsioonid [histoplasmoos, koktsidioidmükoos, pneumotsütoos], bakteriaalne, atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon ja algloomadest põhjustatud infektsioon), B-hepatiidi reaktivatsioon, bakteriaalne artriit, infektsioosne bursiit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja	Aeg-ajalt: Kasvaja (nt nahavähk, skvamoosrakuline kartsinoom ja melanotsüütneevus) Harv: Lümfoom, leukeemia, melanoom, Merkeli raku kartsinoom Teadmata: Hepatospleeniline T-rakuline lümfoom*, Kaposi sarkoom
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage: Leukopeenia (sh neutropeenias), aneemia Aeg-ajalt: Trombotsütopeenias, pantsütopeenias Aplastiline aneemia, Harv: agranulotsütoos
Immuunsüsteemi häired	Sage: Allergilised reaktsioonid (bronhospasm, ülitundlikkus, urtikaaria), positiivsed autoantikehad Harv: Tõsised süsteemsed ülitundlikkusreaktsioonid (sealhulgas anafülaktiline reaktsioon), vaskuliit (süsteemne), sarkoidoos
Endokriinsüsteemi häired	Aeg-ajalt: Kilpnäärme häire (nt hüpötüreoidism, hüpertüreoidism ja struuma)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt: Vere glükoositaseme tõus, lipiidide taseme tõus
Psühhiaatrilised häired	Sage: Depressioon, unetus
Närvisüsteemi häired	Sage: Pearinglus, peavalu, paresteesia Aeg-ajalt: Tasakaaluhäired

	Harv:Demüeliniseerivad häired (tsentraalsed ja perifeersed), düsgeusia
Silma kahjustused	Aeg-ajalt:Nägemishäired (nt hägune nägemine ja vähenenud nägemisteravus), konjunktiviit, silma allergia (nt kihelus ja ärritus)
Südame häired	Aeg-ajalt:Arütmia, südame pärgarterite isheemilised häired Harv:Südame paispuudulikkus (uus haigestumine või halvenemine)
Vaskulaarsed häired	Sage:Hüpertensioon Aeg-ajalt:Tromboos (nt süvaveeni ja aordi), õhetus Harv:Raynaud' fenomen
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage:Astma ja kaasnevad sümptomid (nt vilisev hingamine ja bronhide hüperaktiivsus) Aeg-ajalt:Interstitsiaalne kopsuhaigus
Seedetrakti häired	Sage:Düspepsia, seedetrakti- ja kõhuvalu, iiveldus, seedetrakti põletikulised haigused (nt gastriit ja koliit), stomatiit Aeg-ajalt:Kõhukinnisus, gastro-ösofageaalne refluks
Maksa ja sapiteede häired	Sage:Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus, aspartaaminotransferaasi aktiivsuse tõus Aeg-ajalt:Kolelitiaas, maksa häired
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage:Kihelus, lööve, alopeetsia, dermatiit Aeg-ajalt:Bulloossed naha reaktsioonid, psoriaas (uus haigestumine või olemasoleva psoriaasi halvenemine, palmaarne/plantaarne ja pustulaarne), urtikaaria Harv:Lihhenoidsed reaktsioonid, naha eksfoliatsioon, vaskuliit Teadmata:(kutaanne) Dermatomüosiidi sümptomite süvenemine
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Harv:Luupusesarnane sündroom
Neerude ja kuseteede häired:	Harv:Põie häired, neerude häired
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt:Rinnanäärme häired, menstruatsioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage:Pürekсия, asteenia, süstekoha reaktsioon (nt süstekoha erütem, urtikaaria, kõvastumine, valu, verevalum, kihelus, ärritus ja Harv:paresteesia), ebamugavustunne rinnus Paranemise aeglustumine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage:Luumurrud

* Täheldatud teiste TNF-i blokeerivate ainetege.

Selles lõigus esitatud jälgimisperioodi mediaan (ligikaudu 4 aastat) kehtib golimumabi üldise kasutamise kohta. Jälgimisperioodide kestuse mediaan on aga varieeruv, kui golimumabi kasutamist vaadelda kasutatud annuste järgi (50 mg annuse puhul ligikaudu 2 aastat ja 100 mg annuse puhul

ligikaudu 3 aastat), sest patsiendid võisid ühelt annuselt teisele üle minna.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Kesksete uuringute kontrollitud perioodil oli kõige sagedasem kõrvaltoime ülemiste hingamisteede infektsioon, mis esines 12,6%-l golimumabi saanud patsientidest (esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 60,8 juhtu; 95% usaldusvahemik: 55,0; 67,1) võrreldes 11,0%-ga kontrollgrupi patsientide hulgas (esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 54,5 juhtu; 95% usaldusvahemik: 46,1; 64,0).

Uuringute kontrollitud ja kontrollimata osades, mille mediaanne jälgimisperiood oli ligikaudu 4 aastat, oli ülemiste hingamisteede infektsioonide esinemissagedus 100 inimaasta kohta 34,9 juhtu; 95% usaldusvahemik: 33,8; 36,0 golimumabi saanud patsientide hulgas.

Kesksete uuringute kontrollitud perioodil täheldati infektsioone 23,0%-l golimumabi saanud patsientidest (esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 132,0 juhtu; 95% usaldusvahemik: 123,3; 141,1) võrreldes 20,2%-ga kontrollgrupi patsientide hulgas (esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 122,3 juhtu; 95% usaldusvahemik: 109,5; 136,2). Uuringute kontrollitud ja kontrollimata osades, mille mediaanne jälgimisperiood oli ligikaudu 4 aastat, oli infektsioonide esinemissagedus 100 inimaasta kohta 81,1 juhtu; 95% usaldusvahemik: 79,5; 82,8 golimumabi saanud patsientide hulgas.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi uuringute kontrollitud perioodil täheldati tõsiseid infektsioone 1,2%-l golimumabi saanud patsientidest ja 1,2%-l kontrollgrupi patsientidest. Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi uuringute kontrollitud perioodil oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 7,3 juhtu (95% usaldusvahemik: 4,6; 11,1) golimumabi 100 mg saanute grupis; 2,9 juhtu (95% usaldusvahemik: 1,2; 6,0) golimumabi 50 mg saanute grupis ja 3,6 juhtu (95% usaldusvahemik: 1,5; 7,0) platseebogrupis. Haavandilise koliidi golimumabi induktsioonravi uuringute kontrollitud perioodil täheldati tõsiseid infektsioone 0,8%-l golimumabi saanud patsientidest ja 1,5%-l kontrollgrupi patsientidest. Golimumabi saanud patsientide hulgas täheldatud tõsiste infektsioonide hulka kuuluvad tuberkuloos, bakteriaalsed infektsioonid, sh sepsis ja pneumoonia, invasiivsed seeninfektsioonid ja teised oportunistlikud infektsioonid. Mõnel juhul on need infektsioonid olnud letaalsed. Kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata osades, mille mediaanne jälgimisperiood oli kuni 3 aastat, täheldati 100 mg golimumabi grupis 50 mg golimumabi grupiga võrreldes suuremat tõsiste infektsioonide, sh oportunistlike infektsioonide ja tuberkuloosi esinemissagedust. Kõigi tõsiste infektsioonide esinemissagedus 100 inimaasta kohta oli: 4,1 juhtu (95% usaldusvahemik: 3,6; 4,5) golimumabi 100 mg saanute grupis ja 2,5 juhtu (95% usaldusvahemik: 2,0; 3,1) golimumabi 50 mg saanute grupis.

Pahaloomulised kasvaja

Lümfoom

Kesksetes uuringutes oli lümfoomi esinemissagedus golimumabi saanud patsientide hulgas suurem kui eeldatav esinemissagedus üldpopulatsioonis. Nimetatud uuringute kontrollitud ja kontrollimata osades, mille mediaanne jälgimisperiood oli kuni 3 aastat, täheldati 100 mg golimumabi grupis 50 mg golimumabi grupiga võrreldes suuremat lümfoomi esinemissagedust. Lümfoom diagnoositi 11 isikul (1 oli 50 mg golimumabi grupis ja 10 olid 100 mg golimumabi grupis) ning selle esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 100 jälgitud inimaasta kohta oli 0,03 (0,00; 0,15) ja 0,13 (0,06; 0,24) juhtu vastavalt 50 mg ja 100 mg golimumabi grupis ning 0,00 (0,00; 0,57) juhtu platseebogrupis. Enamikku lümfoomi juhtudest täheldati uuringus GO-AFTER, millesse kaasati patsiendid, kes olid varem saanud ravi TNF-i antagonistidega ning kellel oli pikema kestusega ja ravile halvemini alluv haigus (vt lõik 4.4).

Muud pahaloomulised kasvaja, v.a lümfoom

Kesksete uuringute kontrollitud perioodidel ning ligikaudu 4-aastase jälgimisperioodi jooksul oli mittelümfoomsete pahaloomuliste kasvaja (v.a mittemelanoomne nahavähk) esinemissagedus golimumabi ja kontrollgrupis sarnane. Ligikaudu 4-aastase jälgimisperioodi jooksul oli mittelümfoomsete pahaloomuliste kasvaja (v.a mittemelanoomne nahavähk) esinemissagedus sarnane üldpopulatsiooniga.

Kesksete uuringute kontrolliga ja kontrollita perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga kuni 3 aastat, diagnoositi mittemelanoomset nahavähki 5-l platseebot saanud, 10-l golimumabi 50 mg saanud ja 31-l golimumabi 100 mg saanud patsiendil ning selle esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 100 jälgitud inimaasta kohta oli 0,36 juhtu (0,26; 0,49) kombineeritult golimumabi saanud patsientide hulgas ja 0,87 juhtu (0,28; 2,04) platseebot saanud patsientide hulgas.

Kesksete uuringute kontrolliga ja kontrollita perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga kuni 3 aastat, diagnoositi teisi pahaloolumulisi kasvajaid peale melanoomi, mittemelanoomse nahavähi ja lümfoomi 5-l platseebot saanud, 21-l golimumabi 50 mg saanud ja 34-l golimumabi 100 mg saanud patsiendil ning nende esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 100 jälgitud inimaasta kohta oli 0,48 juhtu (0,36; 0,62) kombineeritult golimumabi saanud patsientide hulgas ja 0,87 juhtu (0,28; 2,04) platseebot saanud patsientide hulgas (vt lõik 4.4).

Juhud, millest teatati astma kliinilistes uuringutes

Uurimuslikus kliinilises uuringus said püsiva raskekujulise astmaga patsiendid golimumabi küllastusannuses (150% määratud raviannusest) subkutaanselt nädalal 0 ja seejärel 200 mg golimumabi, 100 mg golimumabi või 50 mg golimumabi subkutaanselt iga 4 nädala järel 52 nädala jooksul. Kombineeritud golimumabi ravigrupis (n = 230) esines 8 pahaloolumulist kasvajat ja platseebogrupis (n = 79) ei teatatud ühestki juhust. Ühel patsiendil teatati lümfoomist, kahel patsiendil mittemelanoomsest nahavähist ja viiel patsiendil teatati muudest pahaloolumulistest kasvajatest. Mis tahes tüüpi pahaloolumuliste kasvajate spetsiifilist kuhjumist ei esinenud.

Uuringu platseebokontrollitud osas oli kõikide pahaloolumuliste kasvajate esinemissagedus (95% usaldusvahemik) golimumabi grupis 100 jälgitud inimaasta kohta 3,19 (1,38, 6,28) juhtu. Selles uuringus oli lümfoomi esinemissagedus (95% usaldusvahemik) golimumabi grupis 100 jälgitud inimaasta kohta 0,40 (0,01, 2,20) juhtu, mittemelanoomsete nahavähkide puhul oli see 0,79 (0,10, 2,86) juhtu ja teiste pahaloolumuliste kasvajate puhul 1,99 (0,64, 4,63) juhtu. Platseebot saanud isikutel oli nende pahaloolumuliste kasvajate esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 100 jälgitud inimaasta kohta 0,00 (0,00, 2,94) juhtu. Selle leiu tähtsus ei ole teada.

Neuroloogilised reaktsioonid

Kesksete uuringute kontrolliga ja kontrollita perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga kuni 3 aastat, täheldati demüelinisatsiooni suuremat esinemissagedust 100 mg golimumabi saanud patsientide hulgas võrreldes 50 mg golimumabi saanud patsientidega (vt lõik 4.4).

Maksaensüümide aktiivsuse tõus

Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi kesksete uuringute kontrollitud perioodil esines kerge ALAT taseme tõus (> 1 ja < 3 x normi ülemine piir, (ULN)), mis oli sarnane nii golimumabi kui ka kontrollgrupi patsientide hulgas; anküloseeriva spondüliidi ja röntgenograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi uuringutes esines kergelt ALAT taseme tõusu golimumabiga ravitud patsientide hulgas rohkem (26,9%), võrreldes kontrollgrupi patsientidega (10,6%). Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi kesksete uuringute kontrolliga ja kontrollita perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga ligikaudu 5 aastat, oli kerge ALAT tõusu esinemissagedus sarnane golimumabi grupi patsientide ja kontrollgrupi patsientide hulgas. Haavandilise koliidi golimumabi induksioonravi kesksete uuringute kontrollitud perioodil esines kerge ALAT taseme tõus (> 1 ja < 3 x ULN), mis oli sarnane nii golimumabi kui ka kontrollgrupi patsientide hulgas (vastavalt 8,0% kuni 6,9%). Haavandilise koliidi kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga ligikaudu 2 aastat, oli ALAT aktiivsuse kerge tõusuga patsientide osakaal 24,7% kõigist haavandilise koliidi uuringu säilitusravi käigus golimumabiga ravitud patsientidest.

Reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi kesksete uuringute kontrollitud perioodil esines aeg-ajalt ALAT tõuse ≥ 5 x ULN; neid esines rohkem golimumabi grupi patsientide hulgas (0,4% kuni 0,9%) kui kontrollgrupi patsientide hulgas (0,0%). Psoriaatilise artriidi uuringu populatsioonis sellist suundumust ei täheldatud. Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga 5 aastat, oli ALAT tõusude ≥ 5 x ULN esinemissagedus sarnane golimumabi grupi ja kontrollgrupi patsientide hulgas.

Üldiselt olid need suurenemised asümptomaatilised ja hälbed vähenesid või kadusid golimumab-ravi jätkamisel või selle lõpetamisel või samaaegselt manustatavate ravimpreparaatide muutmisel. Uuringu nr-AxSpA kontrolliga ja kontrollita perioodide jooksul ei teatatud ühestki haigusjuhust (kuni 1 aasta). Haavandilise koliidi golimumabi induktsioonravi kesksete uuringute kontrollitud perioodidel esines ALAT aktiivsuse tõuse $\geq 5 \times \text{ULN}$, mis olid sarnased nii golimumabi kui ka platseebogrupi patsientide hulgas (vastavalt 0,3% kuni 1,0%). Haavandilise koliidi kesksete uuringute kontrolliga ja kontrollita perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga ligikaudu 2 aastat, oli ALAT aktiivsuse tõusuga $\geq 5 \times \text{ULN}$ patsientide osakaal 0,8% kõigist haavandilise koliidi uuringu säilitusravi käigus golimumabiga ravitud patsientidest.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi kesksetes uuringutes tekkis ühel olemasoleva maksakahjustusega ja vastandlike ravimpreparaatidega ravitud RA uuringu patsiendil golimumabiga mitteinfektsiosne surmaga lõppenud hepatiit koos ikterusega. Golimumabi rolli soodustava või süvendava faktorina ei saa välistada.

Süstekoha reaktsioonid

Kesksete uuringute kontrollitud perioodidel esines süstekoha reaktsioone 5,4%-l golimumabi grupi patsientidest ja 2,0%-l kontrollgrupi patsientidest. Antikehade olemasolu golimumabile võib suurendada süstekoha reaktsioonide riski. Enamik süstekoha reaktsioonidest olid kerged ja möödukad; kõige sagedasem ilming oli süstekoha erüteem. Üldjuhul ei toonud süstekoha reaktsioonid kaasa ravi lõpetamise vajadust.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi, püsiva raskekujulise astma IIb ja/või III faasi ning haavandilise koliidi II/III faasi kontrollitud uuringutes ei tekkinud ühelgi golimumabi saanud patsiendil anafülaktilist reaktsiooni.

Autoimmuunsed antikehad

Kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel muutus 1-aastase jälgimisperioodi jooksul ANA (antinukleaarsete antikehade) test positiivseks 3,5%-l golimumabi saanud patsientidest ja 2,3%-l kontrollgrupi patsientidest (tiitrite juures 1:160 või suuremad). 1-aastase jälgimisperioodi jooksul oli kaheahelalise DNA vastaste antikehade tekke esinemissagedus patsientidel, kellel neid algtasemel ei esinenud, 1,1%.

Lapsed

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Golimumabi ohutust on uuritud III faasi uuringus 173 pJIA patsiendil vanuses 2 kuni 17 aastat. Jälgimisperiood kestis keskmiselt ligikaudu kaks aastat. Selles uuringus teatatud kõrvaltoimete tüüp ja esinemissagedus olid üldiselt sarnased täiskasvanute RA uuringutes täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilises uuringus on annust piirava toksilisuse ilmnemiseta intravenoosselt manustatud ühekordseid annuseid kuni 10 mg/kg. Üleannustamise korral on soovitatav patsienti jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ja alustada otsekohe sobiva sümptomaatilise raviga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumorinekroosifaktori alfa (TNF-alfa) inhibiitorid,

ATC-kood: L04AB06.

GOBIVAZ on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

Toimemehhanism

Golimumab on inimese monoklonaalne antikeha, mis moodustab kõrge afiinsusega stabiilseid komplekse nii lahustuvate kui ka transmembraansete inimese TNF- α bioaktiivsete vormidega, mis takistab TNF- α seondumist selle retseptoritega.

Farmakodünaamilised toimed

On näidatud, et inimese TNF-i seondumine golimumabiga neutraliseerib TNF- α poolt indutseeritud rakupinna adhesioonimolekuli E-selektiini, veresoone seina adhesioonimolekuli (VCAM)-1 ja intertsellulaarse adhesioonimolekuli (ICAM)-1 ekspressiooni inimese endoteelirakkudes. *In vitro* inhibeeris golimumab ka TNF-i poolt indutseeritud interleukiini (IL)-6, IL-8 ja granulotsüütide-makrofaagide kolooniaid stimuleeriva faktori (GM-CSF) sekretsiooni inimese endoteelirakkudes.

Võrreldes platseebogrupiga täheldati C-reaktiivse valgu (CRV) taseme normaliseerumist. Ravi golimumabiga vähendas võrreldes lähteväärtustega olulisel määral IL-6, ICAM-1, maatriks-metalloproteiin-3 (MMP-3) ja vaskulaarse endoteeliaalse kasvufaktori (VEGF) sisaldust seerumis võrreldes kontrollgrupiga. Lisaks vähenes reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidiga patsientidel TNF- α ja psoriaatilise artriidiga patsientidel IL-8 sisaldus. Neid muutusi täheldati esmasel hindamisel (4. nädalal) pärast golimumabi esimest manustamist ja need säilisid üldiselt 24 nädala jooksul.

Kliiniline efektiivsus

Reumatoidartriit täiskasvanutel

Golimumabi efektiivsust on demonstreeritud kolmes mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus, milles osales enam kui 1500 patsienti vanuses ≥ 18 aasta, kellel oli mõõdukal kuni raskel kujul aktiivne reumatoidartriit diagnoositud Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (ACR) kriteeriumite järgi vähemalt 3 kuud enne sõeluuringut. Patsientidel oli vähemalt 4 turses ja 4 valulikku liigest. Golimumabi või platseebot manustati subkutaanselt iga 4 nädala järel.

Uuringus GO-FORWARD hinnati 444 patsienti, kellel esines aktiivne reumatoidartriit vaatamata stabiilsete metotreksaadi annuste manustamisele (vähemalt 15 mg nädalas) ja keda ei olnud enne TNF-i inhibeeriva ravimiga ravitud. Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati järgmisi ravimikombinatsioone: platseebo + metotreksaat, golimumab 50 mg + metotreksaat, golimumab 100 mg + metotreksaat või golimumab 100 mg + platseebo. Patsiendid, kellele manustati platseebot + metotreksaati, lülitati golimumab 50 mg + metotreksaat ravigruppi pärast 24. nädalat. 52. nädalast jätkasid patsiendid avatud pikaajalises jätku-uuringus.

Uuringus GO-AFTER hinnati 445 patsienti, keda oli eelnevalt ravitud ühe või mitme TNF-i inhibeeriva ravimiga (adalimumab, etanertsept või infliksimab). Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati platseebot, golimumabi annuses 50 mg või golimumabi annuses 100 mg. Patsientidel lubati uuringu ajal jätkata samaaegset DMARD-ravi metotreksaadi, sulfasalasiini (SSZ) ja/või hüdroksüklorokviiniga (HCQ). Eelneva TNF-i inhibeeriva ravi katkestamise põhjused olid efektiivsuse puudumine (58%), talumatus (13%) ja/või muud põhjused peale ohutuse või efektiivsuse (29%, enamasti rahalised põhjused).

Uuringus GO-BEFORE hinnati 637 aktiivse reumatoidartriidiga patsienti, keda ei olnud varem ravitud metotreksaadiga ja kes ei olnud saanud varem ravi ka TNF-i antagonistiga. Patsiendid said randomiseeritult kas platseebot + metotreksaati, 50 mg golimumabi + metotreksaati, 100 mg golimumabi + metotreksaati või 100 mg golimumabi + platseebot. Pärast 52. nädalat kaasati patsiendid pikaajasse avatud jätku-uuringusse, kus varem platseebot + metotreksaati saanud patsiendid said 50 mg golimumabi + metotreksaati, kui neil oli vähemalt üks valulik või turses liiges.

Uuringu GO-FORWARD esmane (ühis-)tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid 14. nädalaks ACR-i kriteeriumide järgi vastuse 20 ja tervise hindamise küsimustiku (HAQ) tulemuse paranemise 24. nädalal võrreldes lähteväärtustega. Uuringu GO-AFTER esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid 14. nädalaks ACR-i kriteeriumide järgi vastuse 20. Uuringu GO-BEFORE esmane (ühis-)tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid 24. nädalaks ACR-i kriteeriumide järgi vastuse 50 ning 52. nädalaks paranemise võrreldes lähteväärtusega van der Heijde modifitseeritud Sharp'i skoori (vdH-S) osas. Lisaks esmas(t)ele tulemusnäitaja(te)le hinnati täiendavalt golimumabi mõju artriidi nähtudele ja sümptomitele, radiograafilist vastust ning mõju füüsilisele funktsioonile ja tervisega seotud elukvaliteedile.

Üldiselt ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi golimumabi 50 mg ja 100 mg (koos samaaegselt manustatava metotreksaadiga) annustamisskeemide efektiivsuses uuringutes GO-FORWARD ja GO-BEFORE 104. nädalani ja uuringus GO-AFTER 24. nädalani. Uuringu kava järgi võis igas reumatoidartriidi uuringus uuringu arst oma äranägemise järgi pikaajalises jätku- uuringus olevate patsientide annuseid vahetada golimumab 50 mg ja 100 mg vahel.

Nähud ja sümptomid

ACR-i vastuse võtmetulemused golimumabi 50 mg annuse puhul 14., 24. ja 52. nädalal GO-FORWARD, GO-AFTER ja GO-BEFORE uuringutes on näidatud tabelis 2 ja kirjeldatud allpool. Vastuseid täheldati esmasel hindamisel (4. nädalal) pärast esimese golimumabi annuse manustamist.

GO-FORWARD uuringus jätkas golimumab 50 mg + metotreksaat ravigruppi randomiseeritud 89 uuringus osalejast ravi 104. nädalal 48. Nende hulgas 40, 33 ja 24 patsiendil oli 104. nädalaks ravivastus vastavalt ACR 20/50/70. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel täheldati 104. nädalast 256. nädalani ACR 20/50/70 ravivastust sarnastes määrades.

Uuringus GO-AFTER oli ACR 20 vastuse saavutanute protsent suurem golimumabi saanud patsientide hulgas võrreldes platseebot saanud patsientidega, olenemata põhjusest, miks üks või mitu eelnevat TNF-i inhibeerivat ravikuuri katkestati.

Tabel 2
Uuringute GO-FORWARD, GO-AFTER ja GO-BEFORE kontrollitud osade efektiivsuse võtmetulemused.

	Uuring GO-FORWARD Aktiivne reumatoidartriit vaatamata ravile metotreksaadiga		Uuring GO-AFTER Aktiivne reumatoidartriit, eelnevalt ravitud ühe või mitme TNF-i inhibeeriva ravimiga		Uuring GO-BEFORE Aktiivne reumatoidartriit, varem metotreksaadiga mitteravitud	
	Platseebo + metotreksaat	Golimumab 50 mg + metotreksaat	Platseebo	Golimumab 50 mg	Platseebo + metotreksaat	Golimumab 50 mg + metotreksaat
n ^a	133	89	150	147	160	159
Ravile reageerinud patsiendid, %						
ACR 20						
14. nädal	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
24. nädal	28%	60%*	16%	31% P = 0,002	49%	62%
52. nädal	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
14. nädal	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
24. nädal	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%

52. nädal	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
14. nädal	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
24. nädal	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
52. nädal	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n viitab randomiseeritud patsientidele; iga kord hinnatud patsientide tegelik arv võib erinevatel ajahetkedel erinev olla.

* p ≤ 0,001

NA: pole asjakohane

GO-BEFORE uuringus ei täheldatud mõõduka kuni raske reumatoidartriidiga patsientidel esmase analüüsi osas (ACR 50 kombineeritud golimumab 50 mg ja 100 mg + metotreksaadi grupis vs. ainult metotreksaadi grupp) 24. nädalal statistiliselt olulist erinevust ($p = 0,053$). 52. nädalal täheldati patsientide üldpopulatsioonis golimumab 50 mg + metotreksaadi grupis ainult metotreksaadi grupiga võrreldes suuremat patsientide protsenti, kellel saavutati ACR-i vastus, aga see erinevus ei olnud statistiliselt oluline (vt tabel 3). Lisaks sellele viidi läbi täiendavad analüüsid patsientide alamgruppides, mis esindasid raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidiga patsientide populatsioone. Nimetatud patsientide populatsioonides täheldati üldpopulatsiooniga võrreldes golimumab 50 mg + metotreksaadi grupis üldiselt suuremat toimet kui ainult metotreksaadi grupis.

GO-FORWARD ja GO-AFTER uuringutes täheldati haiguse aktiivsuse skaalal (DAS)28 kliiniliselt tähenduslikke ja statistiliselt olulisi vastuseid igal eelnevalt määratletud ajahetkel 14. ja 24. ravinädalal ($p \leq 0,001$). Nende patsientide hulgas, kes jäid neile uuringu alguses randomiseeritud golimumabi ravile, säilisid (DAS)28 ravivastused 104 nädala jooksul. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel olid (DAS)28 ravivastused sarnased 104. nädalast 256. nädalani.

GO-BEFORE uuringus hinnati olulist kliinilist vastust, mis oli defineeritud kui ACR 70 vastuse säilimine 6-kuulise pideva perioodi vältel. 52. nädalal saavutati oluline kliiniline vastus 15%-l patsientidest golimumab 50 mg + metotreksaadi grupis võrrelduna 7%-ga patsientidest platseebo + metotreksaadi grupis ($p = 0,018$). 96 patsienti 159-st, kes olid randomiseeritud golimumab 50 mg + metotreksaadi gruppi, said 104. nädalal veel seda ravi. Neist oli 104. nädalal ACR 20/50/70 vastusega tegemist vastavalt 85, 66 ja 53 patsiendil. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel täheldati 104. nädalast 256. nädalani ACR 20/50/70 ravivastust sarnastes määrides.

Radiograafiline vastus

GO-BEFORE uuringus kasutati struktuursete kahjustuste raskusastme hindamiseks vdH-S skoori muutust võrreldes lähtetasemega, mis kujutab endast struktuursete muutuste ühendskoori, mis radiograafiliste näitajate alusel mõõdab liigese erosioonide arvu ja raskusastet ning liigeseõõne ahenemist käte/randme ja jala liigestes. Võtmetulemused golimumabi 50 mg annuse kohta on esitatud tabelis 3.

Patsientide arv, kellel ei täheldatud uusi erosioone, või kellel vdH-S üldskoori muutus võrreldes lähtetasemega oli ≤ 0 , oli golimumabi ravigrupis oluliselt suurem kui kontrollgrupis ($p = 0,003$). Röntgenograafilised muutused, mida täheldati 52. nädalal, püsisid kuni 104. nädalani. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel olid röntgenograafilised muutused 104. nädalast 256. nädalani sarnased.

Tabel 3

Keskmised röntgenograafilised muutused (SD) vdH-S üldskoori osas võrreldes lähtetasemega 52. nädalal uuringu GO-BEFORE üldpopulatsioonis

	Platseebo + metotreksaat	Golimumab 50 mg + metotreksaat
n ^a	160	159
Üldskoor		
Lähtetase	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Muutus võrreldes lähtetasemega	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erosioonide skoor		

Lähtetase	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Muutus võrreldes lähtetasemega	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
JSN-i skoor		
Lähtetase	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Muutus võrreldes lähtetasemega	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n tähistab randomiseeritud patsiente

* p = 0,015

** p = 0,044

Füüsiline funktsioon ja tervisega seotud elukvaliteet

Uuringutes GO-FORWARD ja GO-AFTER kasutati füüsilise funktsiooni ja invaliidisuse hindamisel eraldi tulemusnäitajana puude indeksit (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*, HAQ-DI). Nendes uuringutes näidati võrreldes kontrollgrupiga golimumabi kasutamisel 24. nädalaks kliiniliselt tähendusriikast ja statistiliselt olulist HAQ-DI väärtuse paranemist võrreldes lähteväärtusega. Nende patsientide hulgas, kes jäid neile uuringu alguses randomiseeritud golimumabi ravile, säilis HAQ-DI väärtuse paranemine 104 nädala jooksul. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel olid HAQ-DI väärtuste paranemine 104. nädalast 256. nädalani sarnane.

Uuringus GO-FORWARD näidati golimumabi puhul võrreldes platseeboga kliiniliselt tähendusriikast ja statistiliselt olulist paranemist tervisega seotud elukvaliteedis, mõõdetuna SF-36 füüsilise komponendi skoori alusel 24. nädalaks. Nende patsientide hulgas, kes jäid neile uuringu alguses randomiseeritud golimumabi ravile, säilis SF-36 füüsilise komponendi paranemine 104 nädala jooksul. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel olid SF-36 füüsilise komponendi paranemine 104. nädalast 256. nädalani sarnane. Uuringutes GO-FORWARD ja GO-AFTER täheldati statistiliselt olulist väsimuse vähenemist, mõõdetuna kroonilise haiguse ravi funktsionaalse hindamise väsimuse (FACIT-F) skaala abil.

Psoriaatiline artriit täiskasvanutel

Golimumabi efektiivsust ja ohutust on hinnatud mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimeas, platseebokontrolliga uuringus (GO-REVEAL), milles osales 405 täiskasvanud patsienti, kellel esines aktiivne psoriaatiline artriit (≥ 3 turses liigest ja ≥ 3 valulikku liigest) vaatamata ravile mittesteroidse põletikuvastase aine (NSAID) või DMARD-iga. Selles uuringus osalenud patsientidel oli psoriaatilist artriiti diagnoositud vähemalt 6 kuud varem ja neil esines uuringu ajal vähemalt kerge psoriaatiline haigus. Uuringusse kaasati kõigi psoriaatilise artriidi alatüüpidega patsiendid, sh polüartikulaarne artriit, mille puhul reumatoidsõlmekesi ei esinenud (43%), asümmeetriline perifeerne artriit (30%), distaalsete interfalangeaalliigete (DIP) artriit (15%), spondüliit koos perifeerse artriidiga (11%) ja mutileeriv artriit (1%). Eelnev ravi TNF-i inhibeeriva ravimiga ei olnud lubatud. Golimumabi või platseebot manustati subkutaanselt iga 4 nädala järel. Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati platseebot, golimumab 50 mg või golimumab 100 mg. Patsientidele, kes said platseebot, hakati 24 nädala möödudes manustama golimumab 50 mg. 52. nädalast jätkasid patsiendid avatud pikaajalises jätku-uuringus. Ligikaudu 48% patsientidest jätkas stabiilsete metotreksaadi annuste (≤ 25 mg nädalas) kasutamist. Uuringu esmased ühistulemusnäitajad oli patsientide protsent, kes saavutas ACR 20 vastuse 14. nädalaks ja muutuse psoriaatilise artriidi modifitseeritud vdH-S üldskooris 24. nädalal võrreldes lähteväärtustega.

Üldiselt ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi golimumab 50 mg ja 100 mg annustamisskeemide efektiivsuses 104. nädalani. Uuringu kava järgi võis uuringu arst oma äranägemise järgi pikaajalises jätku-uuringus olevate patsientide annuseid vahetada golimumab 50 mg ja 100 mg vahel.

Nähud ja sümptomid

Võtmetulemused 14. ja 24. nädalal 50 mg annuse puhul on näidatud tabelis 4 ja kirjeldatud allpool.

Tabel 4
Uuringu GO-REVEAL efektiivsuse võtmetulemused

	Platseebo	Golimumab 50 mg*
--	-----------	------------------

n ^a	113	146
Ravile reageerinud patsiendid, %		
ACR 20		
14. nädal	9%	51%
24. nädal	12%	52%
ACR 50		
14. nädal	2%	30%
24. nädal	4%	32%
ACR 70		
14. nädal	1%	12%
24. nädal	1%	19%
PASI^b 75^c		
14. nädal	3%	40%
24. nädal	1%	56%

* p < 0,05 kõigi võrdluste puhul;

^d n viitab randomiseeritud patsientidele; iga kord hinnatud patsientide tegelik arv võib erinevatel ajahetkedel erinev olla

^e Psoriaasist haaratud pinna ja selle raskusastme indeks

^f Põhineb patsientide alagrupil, kelle kehapindala haaratus oli algtasemel $\geq 3\%$ – platseebogrupis 79 patsienti (69,9%) ja golimumabi 50 mg grupis 109 patsienti (74,3%).

Vastust täheldati esmasel hindamisel (4. nädalal) pärast golimumabi esimest manustamist. 14. nädalal täheldati sarnaseid ACR 20 vastuseid patsientidel, kellel esinesid järgmised psoriaatilise artriidi alatüübid: polüartikulaarne artriit, mille puhul reumatoidsõlmekesi ei esinenud ja asümmeetriline perifeerne artriit. Teiste psoriaatilise artriidi alatüüpidega patsientide arv oli liiga väike, et selle põhjal tähendusriikast hinnangut anda. Golimumabi saanud patsientide gruppides täheldatud ravivastused olid sarnased olenemata sellest, kas patsiendid kasutasid samaaegselt metotreksaati või mitte. 146 patsiendi hulgast, kes olid randomiseeritud gruppi, kus neile manustati golimumab 50 mg, olid 104. nädalal sellel samal ravil 70 neist. Neist 70 patsiendist oli ACR 20/50/70 vastus vastavalt 64, 46 ja 31 patsiendil. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel täheldati 104. nädalast 256. nädalani ACR 20/50/70 ravivastust sarnastes määrades.

14. ja 24. nädalal täheldati ka DAS 28 skaalal statistiliselt olulist vastust ($p < 0,05$).

Golimumabiga ravitud patsientidel täheldati 24. nädalal psoriaatilisele artriidile iseloomulike perifeersete aktiivsuse näitajate paranemist (nt turses liigeste hulk, valulike/õrnade liigeste hulk, daktüliit ja enteesiit). Ravi golimumabiga parandas märkimisväärselt füüsilist funktsiooni, hinnatuna HAQ-DI alusel, samuti parandas märkimisväärselt terviseiga seotud elukvaliteeti, mõõdetuna SF-36 küsimustiku füüsilise ja vaimse komponendi summaarse skoori alusel. Patsientide hulgast, kes jätkasid ravi golimumabiga grupis, kuhu oli neid uuringu alguses randomiseeritud, säilisid 104. nädalal vastused DAS 28 ja HAQ-DI skaalal. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel olid (DAS)28 ja HAQ-DI väärtuste paranemine 104. nädalast 256. nädalani sarnane.

Radiograafiline vastus

Käte ja jalgade struktuurseid kahjustusi hinnati radiograafiliste näitajate alusel, vdH-S skoori lähteväärtuste muutuste alusel, modifitseeritud psoriaatilise artriidi jaoks käe distaalsete interfalangeaalliigestega (*distal interphalangeal*, DIP).

Ravi golimumab 50 mg-ga pidurdas perifeerse liigesekahjustuse progresseerumise kiirust võrreldes platseebo raviga 24. nädalal mõõdetuna modifitseeritud vdH-S üldskoori lähteväärtuste muutuste alusel (keskmine $\pm$ SD skoor oli platseebo grupis $0,27 \pm 1,3$ võrreldes näitajatega $-0,16 \pm 1,3$ golimumabi grupis; $p = 0,011$). 146 patsiendi hulgast, kes olid randomiseeritud gruppi, kus neile manustati golimumab 50 mg, oli 126 patsiendi kohta olemas röntgeni andmed 52. nädalast – neist 77%-l ei täheldatud progresseerumist võrreldes lähteväärtustega. 104. nädalal olid olemas röntgeni andmed 114 patsiendi kohta, kellest 77%-l ei täheldatud progresseerumist võrreldes lähteväärtustega. Sarnasel määral patsientidel ei täheldatud progresseerumist võrreldes lähteväärtusega 104. nädalast 256. nädalani uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel.

Aksiaalne spondüloartriit täiskasvanutel

Anküloseeriv spondüliit täiskasvanutel

Golimumabi efektiivsust ja ohutust hinnati mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus (GO-RAISE), milles osales 356 aktiivse anküloseeriva spondüliidiga (kus Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks BASDAI oli ≥ 4 ja seljavalu visuaalse analoogskaala (VAS) üldskoor oli ≥ 4 skaalal 0 kuni 10 cm) täiskasvanud patsienti. Sellesse uuringusse kaasatud patsientidel oli aktiivne haigus vaatamata käimasolevale või eelnevale ravile NSAID või DMARD-iga ja neid ei olnud varem ravitud TNF-i inhibeeriva ravimiga. Golimumabi või platseebot manustati subkutaanselt iga 4 nädala järel. Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati kas platseebot, golimumab 50 mg või golimumab 100 mg. Neil lubati jätkata samaaegset ravi DMARD-iga (metotreksaadi, sulfasalasiini ja/või hüdroksüklorokviiniga). Uuringu esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutas 14. nädalal anküloseeriva spondüliidi hindamise uuringu grupis (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group, ASAS*) vastuse 20. Platseebokontrollitud efektiivsuse andmeid koguti ja analüüsiti 24 nädala jooksul.

ACR-i vastuse võtmetulemused 50 mg annuse puhul on näidatud tabelis 5 ja kirjeldatud allpool. Üldiselt ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi golimumab 50 mg ja 100 mg annustamisskeemide efektiivsuses 24 nädalani. Uuringu kava järgi võis uuringu arst oma äranägemise järgi pikaajalises jätku-uuringus olevate patsientide annuseid vahetada golimumab 50 mg ja 100 mg vahel.

Tabel 5
Uuringu GO-RAISE efektiivsuse võtmetulemused.

	Platseebo	Golimumab 50 mg*
n ^a	78	138
Ravile reageerinud patsiendid, %		
ASAS 20		
14. nädal	22%	59%
24. nädal	23%	56%
ASAS 40		
14. nädal	15%	45%
24. nädal	15%	44%
ASAS 5/6		
14. nädal	8%	50%
24. nädal	13%	49%

* $p \leq 0,001$ kõigi võrdluste puhul

^a n viitab randomiseeritud patsientidele; iga kord hinnatud patsientide tegelik arv võib erinevatel ajahetkedel erinev olla

Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel oli patsientide osakaal ASAS 20 ja ASAS 40 ravivastusega 24. nädalast 256. nädalani sarnane.

14. ja 24. nädalal täheldati statistiliselt olulisi ravivastuseid ka BASDAI 50, 70 ning 90 ($p \leq 0,017$) hindamisel. Haiguse aktiivsuse võtmenäitajate paranemist täheldati esmasel hindamisel (4. nädalal) pärast golimumabi esimest manustamist ja need säilisid 24 nädala jooksul. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel olid BASDAI muutuse määrad lähteväärtusest 24. nädalast 256. nädalani sarnased.

14. nädalal täheldati püsivat efektiivsust ASAS 20 vastuste abil hinnatud HLA-B27 antigeeni taseme või CRV tasemete lähteväärtuste osas sõltumata sellest, kas patsiendid kasutasid samal ajal DMARD-e (metotreksaati, sulfasalasiini ja/või hüdroksüklorokviini) või mitte.

Golimumabi ravi tagajärjel paranes märkimisväärselt füüsiline funktsioon, hinnatuna BASFI muutustena 14. ja 24. ravinädalal, võrreldes lähteväärtusega. Tervisega seotud elukvaliteet, mõõdetuna SF-36 füüsilise komponendi skoori alusel oli samuti 14. ja 24. nädalaks märkimisväärselt paranenud. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel olid füüsilise funktsiooni ja tervisega seotud elukvaliteedi paranemised 24. nädalast 256. nädalani sarnased.

GO-AHEAD

Golimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus (GO-AHEAD), milles osales 197 täiskasvanud patsienti, kellel oli raske aktiivne nr-axSpA (patsiendid, kes vastavad ASAS-klassifikatsiooni aksiaalse spondüloartriidi kriteeriumidele, kuid ei vasta anküloseeriva spondüliidi modifitseeritud New Yorgi kriteeriumidele). Sellesse uuringusse kaasatud patsientidel oli aktiivne haigus (kus BASDAI oli ≥ 4 ja seljavalu visuaalse analoogskaala (VAS) üldskoor ≥ 4 , mõlemad skaalal 0 kuni 10 cm) vaatamata käimasolevale või eelnevale ravile NSAID-ga ning nad ei olnud eelnevalt saanud bioloogilist ravi, sh TNF-i vastast ravi. Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati kas platseebot või golimumab 50 mg subkutaanselt iga 4 nädala järel. 16. nädalal algas uuringu avatud faas, kus kõikidele patsientidele manustati golimumab 50 mg iga 4 nädala järel kuni 48. nädalani ning milles efektiivsuse hindamine toimus 52. nädalani ja ohutusalaselt jälgiti 60. nädalani. Ligikaudu 93% patsientidest, kes said golimumabi avatud jätku-uuringu algul (16. nädalal), jätkasid seda ravi kuni uuringu lõpuni (52. nädalal). Analüüsiti nii üldpopulatsiooni (AT, N = 197) kui ka objektiivsete põletikunäitajatega (OSI, N = 158, defineeritud CRV taseme tõusu ja/või algandmetes sakroiliidi esinemisega MRT käigus) populatsiooni. Platseebokontrollitud efektiivsuse andmeid koguti ja analüüsiti 16 nädala jooksul. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli patsientide hulk, kes saavutas 16. nädalal anküloseeriva spondüliidi hindamise uuringu grupis (ASAS) vastuse 20. Peamised tulemused on toodud tabelis 6 ja kirjeldatud allpool.

Tabel 6
Uuringu GO-AHEAD põhilised efektiivsuse tulemused 16. nädalal

Nähtude ja sümptomite paranemine				
	Kogu ravitud populatsioon (AT)		Objektiivsete põletikunähtudega populatsioon (OSI)	
	Platseebo	Golimumab 50 mg	Platseebo	Golimumab 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Ravile reageerinud patsiendid, %				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS osaline remissioon	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Põletiku vähenemine sakroiliikaalses liigeses (SI) MRT põhjal				
	Platseebo	Golimumab 50 mg	Platseebo	Golimumab 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Keskmine muutus SPARCC ^d MRT Sakroiliikaalse liigese skooris	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n tähistab randomiseeritud ja ravitud patsiente

^b Anküloseeriva spondüliidi haigusaktiivsuse skoor, C-reaktiivne valk (AT-Platseebo, N = 90; AT-golimumab 50 mg, N = 88; OSI-Platseebo, N = 71; OSI-golimumab 50 mg, N = 71)

^c n tähistab patsientide arvu, kellel on MRT andmed nii algtasemel kui ka 16. nädalal

^d SPARCC (Kanada Spondüloartriidi Uurimise Konsortium)

** p < 0,0001 golimumab vs. platseebo

* p < 0,05 golimumab vs. platseebo

Raskelt kulgeva aktiivse nr-axSpA nähtude ja sümptomite statistiliselt oluline paranemine võrreldes platseebogrupiga ilmnas golimumab 50 mg saanud patsientidel 16. nädalaks (tabel 6). Paranemist täheldati esimesel hindamisel (4. nädal) pärast golimumabi esmast manustamist. MRT-ga mõõdetud SPARCC skoor näitas golimumab 50 mg saanud patsientidel statistiliselt olulist SI liigesepõletiku vähenemist 16. nädalal võrreldes platseebogrupiga (tabel 7). Valu näitajates, hinnatuna üldise seljavalu

ja öise seljavalu visuaalsel analoogskaalal, ning haiguse aktiivsuses, mõõdetuna ASDAS-C järgi, täheldati samuti statistiliselt olulist paranemist 16. nädalal võrreldes algtasemega patsientidel, kes said golimumab 50 mg võrreldes platseebot saanutega ($p < 0,0001$).

Golimumab 50 mg ravi saanud patsientidel täheldati võrreldes platseebot saanud patsientidega statistiliselt olulist paranemist selja liikuvuses, hinnatuna BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) järgi ja füüsilises võimekuses, hinnatuna BASFI järgi ($p < 0,0001$). Golimumabiga ravitud patsientide tervisega seotud elukvaliteet paranes oluliselt, hinnatuna ASQoL-i ja EQ-5D järgi, ning täheldati füüsiliste ja vaimsete parameetrite paranemist SF-36 järgi. Võrreldes platseebogrupiga paranes oluliselt ka nende produktiivsus, mida hinnati üldise töövõime tõusu järgi ja aktiivsus, mida hinnati WPAI küsimustiku alusel.

Kõik eespool kirjeldatud tulemusnäitajad ilmnesisid statistiliselt olulistena ka OSI populatsioonis 16. nädalal.

Nähtude ja sümptomite, selja liikuvuse, füüsilise võimekuse, elukvaliteedi ja produktiivsuse paranemine, mida täheldati nii AT kui OSI populatsioonides golimumab 50 mg annusega ravitud patsientidel 16. nädalal, püsis uuringusse jäänutel ka 52. nädalal.

GO-BACK

Golimumabiga ravi jätkamise (täielik raviskeem või vähendatud annustamissagedus) efektiivsust ja ohutust võrreldes ravi ärajätmisega hinnati aktiivse nr-axSpA-ga täiskasvanud patsientidel (18...45-aastased), kellel esines püsiv remissioon 10 kuud kestnud iga kuu manustatava avatud ravi ajal golimumabiga (GO-BACK). Sobivad patsiendid (kes saavutasid kliinilise ravivastuse 4. kuuks ja haiguse mitteaktiivse staatuse ($ASDAS < 1,3$) nii 7. kui ka 10. kuuks), kes sisenesid topeltpimedasse ravi ärajätmise faasi, randomiseeriti jätkama iga kuu manustatavat ravi golimumabiga (täielik raviskeem, $N = 63$), saama iga 2 kuu järel ravi golimumabiga (vähendatud raviskeem, $N = 63$) või saama iga kuu manustatavat platseebot (ravi ärajätmine, $N = 62$) kuni ligikaudu 12 kuu jooksul.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel ei esinenud haiguse ägenemist. Patsientidel, kellel esines ägenemine, st kellel oli 2 järjestikusel hindamisel tuvastatud ASDAS, mis mõlemal korral näitas kas absoluutset skoori $\geq 2,1$ või ravi ärajätmise järgset suurenemist $\geq 1,1$ võrreldes 10. kuuga (avatud perioodi lõpp), alustati kliinilise ravivastuse kirjeldamiseks taas golimumabi manustamist üks kord kuus avatud korduvravi faasis.

Kliiniline ravivastus pärast topeltpimeda ravi ärajätmist

188 mitteaktiivse haigusega patsiendi seas, kes said vähemalt ühe annuse topeltpimeda ravi, ei esinenud haiguse ägenemist oluliselt ($p < 0,001$) suuremal osakaalul patsientidest, kui nad jätkasid golimumabi kasutamist kas täieliku (84,1%) või vähendatud (68,3%) raviskeemi järgi võrreldes ravi ärajätmisega (33,9%) (tabel 7).

Tabel 7
Ägenemiseta osalejate osakaalu analüüs^a
Täieliku analüüsivalimi populatsioon (2. periood – topeltpime)

Ravi	n/N	%	% erinevus vs. platseebo	
			Hinnanguline (95% CI) ^b	p-väärtus ^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
Platseebo	21/62	33,9		

Täielik analüüsivalim hõlmab kõiki randomiseeritud osalejaid, kes saavutasid 1. perioodil mitteaktiivse haiguse ja said vähemalt ühe annuse pimendatud uuringu ravi.

^c Määratletud kui ASDAS kahel järjestikusel visiitil, mis mõlemal korral näitas kas absoluutset skoori $\geq 2,1$ või ravi ärajätmise järgset suurenemist $\geq 1,1$ võrreldes 10. kuuga (23. visiit).

^d I tüüpi veamäära mitme ravivõrdluse (GLM SC QMT vs. platseebo ja GLM SC Q2MT vs. platseebo) puhul kontrolliti järjestikuse (astmelise vähendamise) testimise protseduuri abil. Tuletatud stratifitseeritud Miettineni ja Nurminen meetodi põhjal, kusjuures stratifitseerimistegur oli CRV tase (> 6 mg/l või ≤ 6 mg/l).

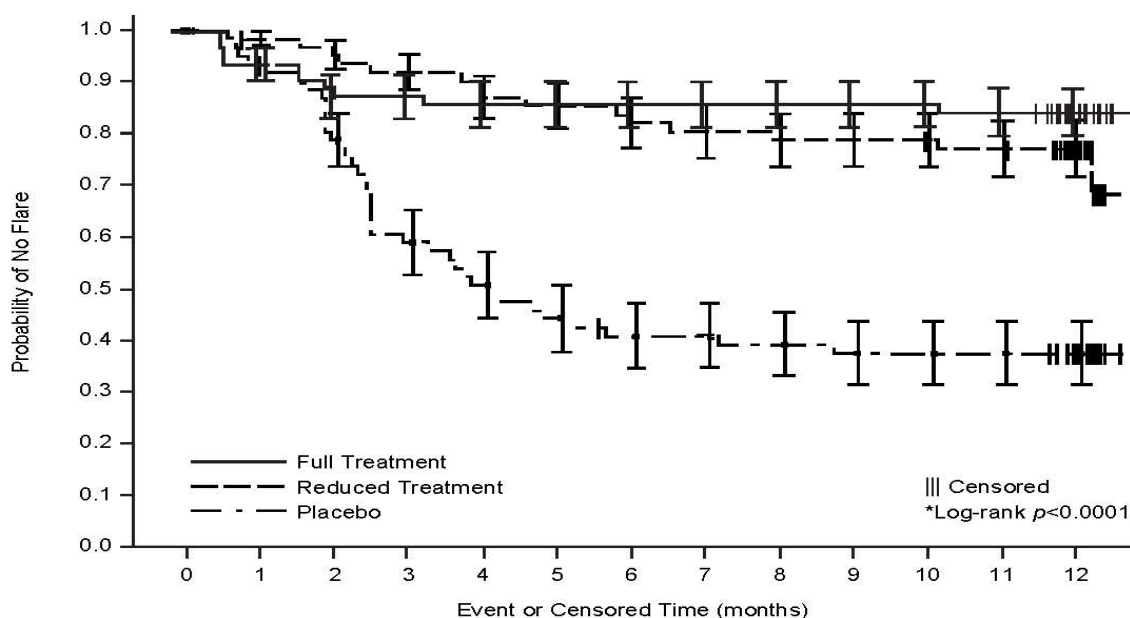
Osalejad, kes katkestasid ravi 2. perioodil enneaegselt ja enne „ägenemist“, loetakse „ägenemisega“ uuritavateks.

N = osalejate koguarv; n = ägenemiseta osalejate arv; GLM = golimumab; SC = subkutaanne, QMT = manustamine üks kord

kuus; Q2MT = manustamine iga kahe kuu järel.

Joonisel 1 on näidatud esimese ägenemiseni kulunud aja erinevus ravi ärajätmise rühma ja kummagi golimumabi ravirühma vahel (logaritmilise astak testi (*log-rank*) $p < 0,0001$ kummagi võrdluse puhul). Platseeborühmas algasid ägenemised ligikaudu 2 kuud pärast golimumabi kasutamise lõpetamist, kusjuures enamik ägenemisi esinesid 4 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist (joonis 1).

Joonis 1: Kaplani-Meieri analüüs: aeg esimese ägenemiseni



Participants at risk

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

*Endpoint not adjusted for multiplicity. Stratified by CRP level (> 6 mg/L or ≤ 6 mg/L). Flare was defined as an ASDAS at 2 consecutive visits that both showed either an absolute score of ≥ 2.1 or a post-withdrawal increase of ≥ 1.1 relative to Month 10 (Visit 23). Participants who did not flare were censored at the time of discontinuation or Month 13 of Period 2 double-blind treatment. Start of Period 2 represents Day 1 of the Kaplan-Meier analysis for the full analysis set.

Kliiniline ravivastus pärast haiguse ägenemise korduvravi

Kliiniline ravivastus määratleti BASDAI paranemisena ≥ 2 või $\geq 50\%$ võrreldes kahele järjestikusele haiguse ägenemisele omistatud BASDAI skoori keskmisega. Vähendatud annustamise või ravi ärajätmise skeemides osalenud 53 patsiendist, kellel oli kinnitatud haiguse ägenemine, saavutas 51 (96,2%) kliinilise ravivastuse golimumabile esimese 3 kuu jooksul pärast korduvravi, ehkki kõigi 3 kuu kestel suutis seda säilitada väiksem hulk patsiente (71,7%).

Haavandiline koliit täiskasvanutel

Golimumabi efektiivsust hinnati kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus täiskasvanud patsientidel.

Induktsioonravi uuringus (*PURSUIT-Induction*) hinnati mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga (Mayo skoor 6 kuni 12; endoskoopia alaskoor ≥ 2) patsiente, kes ei allunud adekvaatselt tavapärasele ravile või kellel esines tavapärase ravi suhtes talumatust või kes pidid võtma kortikosteroide. Uuringu annuse määramise osas randomiseeriti 761 patsienti saama kas subkutaanselt 400 mg golimumabi 0. nädalal ja 200 mg 2. nädalal või subkutaanselt 200 mg golimumabi 0. nädalal ja 100 mg 2. nädalal või subkutaanselt platseebot 0. ja 2. nädalal. Samal ajal olid lubatud püsivates annustes suu kaudu manustatud aminosalitsülaadid, kortikosteroidid ja/või immunomoduleerivad ained. Antud uuringus hinnati golimumabi efektiivsust 6 nädala jooksul.

Säilitusravi uuringu (*PURSUIT-Maintenance*) tulemused põhinesid 456 patsiendi hindamisel, kes saavutasid kliinilise ravivastuse pärast eelnevat induktsioonravi golimumabiga. Patsiendid randomiseeriti saama subkutaanselt golimumab 50 mg, golimumab 100 mg või platseebot iga 4 nädala

järel. Samal ajal olid lubatud püsivates annustes suu kaudu manustatud aminosalitsülaadid ja/või immunomoduleerivad ained.

Kortikosteroidide annust vähendati säilitusravi uuringu alguses. Antud uuringus hinnati golimumabi efektiivsust 54 nädala jooksul. Patsiendid, kes läbisid kogu säilitusravi uuringu 54. nädalani, jätkasid ravi jätku-uuringus, mille efektiivsust hinnati 216. nädalani. Jätku-uuringu efektiivsuse hindamisel lähtuti muutustest kortikosteroidide kasutamises, arsti üldhinnangust (PGA, *Physician's Global Assessment*) haiguse aktiivsusele ning elukvaliteedi paranemisest põletikulise soolehaiguse küsimustiku (IBDQ, *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) alusel.

Tabel 8
Uuringute PURSUIT-Induction ja PURSUIT-Maintenance peamised efektiivsuse näitajad

PURSUIT-Induction			
	Platseebo N = 251	Golimumab 200/100 mg N = 253	
Patsientide protsent			
Kliinilise ravivastusega patsiendid 6. nädalal ^a	30%	51%**	
Kliinilise remissiooniga patsiendid 6. nädalal ^b	6%	18%**	
Limaskesta paranemisega patsiendid 6. nädalal ^c	29%	42%*	
PURSUIT-Maintenance			
	Platseebo ^d N = 154	Golimumab 50 mg N = 151	Golimumab 100 mg N = 151
Patsientide protsent			
Ravivastuse säilitamine (kliinilise ravivastusega patsiendid 54 nädala jooksul) ^e	31%	47%*	50%**
Püsiv remissioon (kliinilise remissiooniga patsiendid nii 30. nädalal kui ka 54. nädalal) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = patsientide arv

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a Defineeritud kui Mayo skoori langus ≥ 30% ja ≥ 3 punkti võrra võrreldes lähtetasemega, millega kaasneb pärasoole veritsuse alaskoori langus ≥ 1 võrra, või pärasoole veritsuse alaskoor 0 või 1.

^b Defineeritud kui Mayo skoor ≤ 2 punkti, millest ükski individuaalne alaskoor ei ole > 1.

^c Defineeritud kui 0 või 1 Mayo skoori endoskoopia alaskooril.

^d Ainult golimumabi induktioon.

^e Patsientidel hinnati haavandilise koliidi aktiivsust osalise Mayo skoori abil iga 4 nädala järel (endoskoopia kinnitas ravivastuse kadu). Seega patsient, kellel ravivastus säilis, näitas pidevat kliinilist ravivastust igal hindamisel 54 nädala jooksul.

^f Patsient pidi olema remissioonis nii 30. kui ka 54. nädalal (ilma et ravivastus oleks kordagi kadunud 54 nädala jooksul), et saavutada püsiv remissioon.

^g Alla 80 kg kehakaaluga patsientide seas saavutas püsiva kliinilise remissiooni suurem osa 50 mg säilitusravi saanud patsientidest võrreldes platseebo saanud patsientidega.

Golimumabi ravi saanud patsientidest 50 mg grupis (42%, nominaalne p-väärtus < 0,05) ja 100 mg grupis (42%, p < 0,005) saavutas võrreldes platseebo grupi patsientidega (27%) suurem osa püsiva limaskesta paranemise (patsiendid limaskesta paranemisega nii 30. kui ka 54. nädalal).

PURSUIT-Maintenance uuringu alguses sai 54% patsientidest (247/456) kortikosteroide. Neist säilitas kliinilise vastuse 54. nädalaks ega võtnud 54. nädalal kortikosteroide 50 mg grupis (38%, 30/78) ja 100 mg grupis (30%, 25/82) suurem protsent patsiente kui platseebogrupis (21%, 18/87). Patsientide protsent, kes lõpetas kortikosteroidide võtmise 54. nädalaks oli suurem 50 mg grupis (41%, 32/78) ja

100 mg grupis (33%, 27/82) võrreldes platseebogrupiga (22%, 19/87). Kõigi jätku-uuringusse sisenenud patsientide seas püsis isikute osakaal, kes kortikosteroide enam kasutama ei hakanud, üldiselt samasugusena 216. nädalani.

Patsientidele, kes ei saavutanud kliinilist ravivastust 6. nädalaks uuringus PURSUIT-*Induction*, annustati 100 mg golimumabi iga 4 nädala järel uuringus PURSUIT-*Maintenance*. 14. nädalal oli 28% neist patsientidest saavutanud ravivastuse, mis defineeriti osalise Mayo skoorina (vähenemine ≥ 3 punkti võrreldes induktsiooni algusega). 54. nädalal olid nendel patsientidel täheldatud kliinilised tulemused sarnased kliiniliste tulemustega, millest teatati 6. nädalaks kliinilise ravivastuse saavutanud patsientidel.

Golimumab parandas võrreldes ravi algusega 6. nädalaks oluliselt elukvaliteeti, mida mõõdeti haigusspetsiifilise küsimustiku IBDQ (*inflammatory bowel disease questionnaire*, põletikulise soolehaiguse küsimustik) abil. Golimumabi säilitusravi saanud patsientidel säilis IBDQ abil mõõdetud elukvaliteedi paranemine 54 nädala jooksul.

Ligikaudu 63% patsientidest, kes said golimumabi jätku-uuringu alguses, jätkasid ravi kuni uuringu lõpuni (viimane golimumabi annus manustati 212. nädalal).

Immunogeensus

Ravi ajal golimumabiga võivad tekkida golimumabivastased antikehad. Golimumabivastaste antikehade teke võib olla seotud golimumabi süsteemse ekspositsiooni vähenemisega, kuid antikehade tekke ja efektiivsuse vahel ei ole täheldatud ilmset korrelatsiooni. Golimumabivastaste antikehade olemasolu võib suurendada süstekoha reaktsioonide riski (vt lõik 4.8).

Lapsed

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Golimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga ärajätu-uuringus (GO-KIDS) 173 lapsel vanuses 2 kuni 17 eluaastat, kellel oli aktiivne pJIA vähemalt 5 aktiivsest haigusest haaratud liigesega ning ebaadekvaatne ravivastus metotreksaadile. Uuringusse kaasati JIA polüartikulaarse kuluga lapsed (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne polüartriit, edasiarenenud oligoartriit, juveniilne psoriaatiline artriit või antud hetkel ilma süsteemsete sümptomiteta süsteemne JIA). Ravielselt aktiivsest haigusest haaratud liigeste arvu mediaan oli 12 ning CRV mediaanväärtus oli 0,17 mg/dl.

Uuringu 1. osa moodustas 16-nädalane avatud faas, milles 173 kaasatud last said iga 4 nädala järel subkutaanse süstena golimumabi annuse 30 mg/m² (maksimaalselt 50 mg) ning metotreksaati. 154 last, kellel 16. nädalaks saavutati ACR Ped 30 ravivastus, jätkasid uuringu 2. osaga, mis oli randomiseeritud ärajätufaas, ning said iga 4 nädala järel subkutaanse süstena golimumabi annuse 30 mg/m² (maksimaalselt 50 mg) ja metotreksaati või platseebot ja metotreksaati. Haiguse ägenemise järel manustati golimumabi annus 30 mg/m² (maksimaalselt 50 mg) ja metotreksaati. 48. nädalal viidi lapsed üle pikaajalisse jätku-uuringusse.

Selles uuringus esinesid lastel ACR Ped 30, 50, 70 ja 90 ravivastused alates 4. nädalast.

16. nädalal oli 87% lastest saavutanud ACR Ped 30 ravivastuse ning 79%, 66% ja 36% lastest oli saavutanud vastavalt ACR Ped 50, ACR Ped 70 või ACR Ped 90 ravivastuse. 16. nädalal oli haigus inaktiivne 34%-l lastest, mis defineeriti järgnevalt: üheski liigeses ei ole aktiivset põletikku; puudub palavik, lööve, serosiit, splenomegalia, hepatomegalia või generaliseerunud lümfadenopaatia, mille põhjuseks on JIA; puudub aktiivne uveit; ESR (< 20 mm/h) või CRV ($< 1,0$ mg/dl) normaalne tase; arsti üldhinnang haiguse aktiivsusele (≤ 5 mm visuaalanaloogskaalal); hommikuse jäikuse kestus < 15 minutit.

17. nädalal esines kõigi ACR Ped komponentide osas kliiniliselt oluline paranemine ravieelsega võrreldes (vt tabel 9).

Tabel 9
ACR Ped komponentide paranemine 16. nädalal ravieelsega^a võrreldes

	Protsentuaalse paranemise mediaan
	Golimumab 30 mg/m ² n ^b = 173
Arsti üldhinnang haiguse aktiivsusele (VAS ^c 0...10 cm)	88%
Uuritava/lapsevanema hinnang üldisele heaolule (VAS 0...10 cm)	67%
Aktiivsest haigusest haaratud liigeste arv	92%
Piiratud liikumisulatuslega liigeste arv	80%
Füüsiline funktsioon CHAQ ^d alusel	50%
ESR (mm/h) ^e	33%

^a ravieelne = 0. nädalal

^b „n“ = kaasatud patsientide arv

^c VAS: visuaalanaloogskaala

^d CHAQ: *Child Health Assessment Questionnaire*, küsimustik lapse tervise hindamiseks

^e ESR (mm/h): erütrotsüütide settekiirus (millimeetrit tunnis)

Esmase tulemusnäitajani, milleks oli 16. nädalaks ACR Ped 30 ravivastuse saavutanud laste osakaal, kellel ei esinenud haiguse ägenemisi ajavahemikus 16. kuni 48. nädalani, ei jõutud. Enamikul lastest ei esinenud haiguse ägenemisi ajavahemikus 16. kuni 48. nädalani (59%-l golimumabi + metotreksaadi ja 53%-l platseebo + metotreksaadi rühmas; $p = 0,41$).

Analüüsides esmast tulemusnäitajat eelnevalt defineeritud alarühmas ravieelse CRV taseme järgi (≥ 1 mg/dl vs < 1 mg/dl), leiti, et ravieelse CRV tasemega ≥ 1 mg/dl patsientidel oli ägenemiste esinemissagedus suurem platseebo + metotreksaadi rühmas, võrreldes golimumabi + metotreksaadiga ravitud isikutega (vastavalt 87% ja 40%, $p = 0,0068$).

48. nädalal oli ACR Ped 30 ravivastuse saavutanud 53% golimumabi + metotreksaadi rühma lastest ning 55% platseebo + metotreksaadi rühma lastest. Haigus oli muutunud inaktiivseks 40%-l golimumabi + metotreksaadi rühma lastest ning 28%-l platseebo + metotreksaadi rühma lastest.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast ühekordse annuse subkutaanset manustamist tervetele isikutele või reumatoidartriidiga patsientidele oli mediaanne golimumabi maksimaalse plasmakontsentratsiooni (T_{max}) saavutamise aeg 2...6 ööpäeva. Pärast ühekordse 50 mg golimumabi annuse subkutaanset manustamist tervetele isikutele saavutati keskmine ($\pm$ standardhälve) maksimaalne seerumikontsentratsioon (C_{max}) $3,1 \pm 1,4$ µg/ml.

Pärast ühekordse 100 mg subkutaanse annuse manustamist oli golimumabi imendumine sarnane nii manustamisel õlavarde, kõhupiirkonda kui ka reide ja keskmine absoluutne biosaadavus oli 51%. Kuna golimumabi farmakokineetika oli pärast subkutaanset manustamist ligikaudu proportsionaalne annusega, arvatakse, et golimumabi 50 mg ja 200 mg annuse absoluutne biosaadavus on sarnane.

Jaotumine

Pärast ühekordset intravenoosset manustamist oli keskmine jaotusruumala 115 ± 19 ml kg kohta.

Eritumine

Golimumabi süsteemne kliirens oli hinnanguliselt $6,9 \pm 2,0$ ml ööpäevas kg kohta. Terminaalne poolväärtusaeg oli tervetel isikutel hinnanguliselt ligikaudu 12 ± 3 päeva ja samasuguseid väärtusi täheldati ka reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi või haavandilise koliidiga patsientidel.

Kui 50 mg golimumabi manustati subkutaanselt reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi või anküloseeriva spondüliidiga patsientidele iga 4 nädala järel, saavutati ravimi tasakaalukontsentratsioon vereseerumis 12. nädalaks. Pärast 50 mg golimumabi subkutaanset manustamist iga 4 nädala järel (samaaegselt metotreksaatraviga) reumatoidartriidiga patsientidele (kelle reumatoidartriit oli aktiivne vaatamata ravile metotreksaadiga) oli keskmine ($\pm$ standardhälve) minimaalne tasakaalukontsentratsioon seerumis ligikaudu $0,6 \pm 0,4$ µg/ml, ligikaudu $0,5 \pm 0,4$ µg/ml aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidel ning ligikaudu $0,8 \pm 0,4$ µg/ml anküloseeriva spondüliidiga patsientidel. Golimumabi keskmine minimaalne tasakaalukontsentratsioon seerumis nr-axSpA patsientidel oli sarnane anküloseeriva spondüliidiga patsientidega, kes kasutasid 50 mg golimumabi iga 4 nädala järel.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi või anküloseeriva spondüliidiga patsientidel, kes ei saanud samaaegselt metotreksaati, olid golimumabi minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid vereplasmas ligikaudu 30% võrra väiksemad kui patsientidel, kes said golimumabi koos metotreksaadiga. Piiratud arvul reumatoidartriidiga patsientidel, keda raviti subkutaanse golimumabiga 6 kuu jooksul, vähendas metotreksaadi samaaegne kasutamine golimumabi näivat kliirensit umbes 36% võrra. Samas näitas populatsiooni farmakokineetiline analüüs, et NSAID-de, suukaudselt manustatavate kortikosteroidide või sulfasalasiini samaaegne kasutamine ei mõjutanud golimumabi näivat kliirensit.

Pärast 200 mg ja 100 mg golimumabi induktioonannuseid vastavalt 0. ja 2. nädalal ning seejärel 50 mg või 100 mg golimumabi säilitusannuste subkutaanset manustamist iga nelja nädala järel haavandilise koliidiga patsientidele, saavutati golimumabi tasakaalukontsentratsioon seerumis ligikaudu 14 nädalat peale ravi algust. Säilitusravi ajal iga nelja nädala järel subkutaanselt manustatud 50 mg või 100 mg golimumabi tulemusel oli püsiseisundi keskmine miinimumkontsentratsioon seerumis vastavalt $0,9 \pm 0,5$ µg/ml ja $1,8 \pm 1,1$ µg/ml.

Haavandilise koliidiga patsientidele, keda raviti iga nelja nädala järel subkutaanselt manustatud 50 mg või 100 mg golimumabi annustega, ei avaldanud samaaegne immunomodulaatorite manustamine olulist mõju golimumabi püsiseisundi miinimumkontsentratsioonile.

Patsientidel, kellel olid tekkinud antikehad golimumabi suhtes, oli golimumabi minimaalne tasakaalukontsentratsioon üldiselt väike (vt lõik 5.1).

Lineaarsus

Pärast ühekordse intravenoosse annuse (annusevahemikus 0,1...10,0 mg/kg) manustamist reumatoidartriidiga patsientidele oli golimumabi farmakokineetika ligikaudu proportsionaalne annusega. Ka pärast ühekordse subkutaanse annuse (annusevahemikus 50 mg...400 mg) manustamist tervetele isikutele oli golimumabi farmakokineetika ligikaudu proportsionaalne annusega.

Kehakaalu mõju farmakokineetikale

Esines kalduvus golimumabi suuremale näivale kliirensile suurema kehakaalu puhul (vt lõik 4.2).

Lapsed

Golimumabi farmakokineetikat uuriti 173 pJIA diagnoosiga lapsel vanuses 2 kuni 17 eluaastat. pJIA uuringus, kus manustati iga 4 nädala järel subkutaanselt golimumabi annuses 30 mg/m² (maksimaalselt 50 mg), olid golimumabi minimaalsete tasakaaluseisundi kontsentratsioonide mediaanid erinevates vanuserühmades läbivalt sarnased ning sarnased või veidi kõrgemad võrreldes täiskasvanud RA patsientidega, kes said 50 mg golimumabi iga 4 nädala järel.

Populatsiooni farmakokineetika/farmakodünaamika modelleerimine ja simulatsioon pJIA diagnoosiga lastel kinnitas seost golimumabi seerumitaseme ja kliinilise efektiivsuse vahel ning näitab, et golimumabi annustamisskeem 50 mg iga 4 nädala järel pJIA diagnoosiga vähemalt 40 kg kehakaaluga lastele tagab samaväärse biosaadavuse täiskasvanutel efektiivseteks hinnatud kontsentratsioonidega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Mutageensuse uuringuid, fertiilsuse uuringuid loomadel ega pikaajalisi kartsinogeensuse uuringuid ei ole golimumabiga läbi viidud.

Hiirtel teostatud fertiilsuse ja üldise reproduktiivse funktsiooni uuringutes, kus kasutati analoogseid hiire TNF- α funktsionaalset aktiivsust selektiivselt inhibeerivaid antikehi, vähenes tiinete hiirte arv. Ei ole teada, kas see leid oli põhjustatud toimest isastele ja/või emastele isenditele. Hiirtel teostatud arengutoksilisuse uuringus, kus kasutati samu analoogseid antikehi, ja uuringus, kus *Cynomolgus*'e ahvidele manustati golimumabi, ei täheldatud toksilisust emasloomale, embrüotoksisust ega teratogeensust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sorbitool (E-420)
Histidiin
Histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat
Poloksameer 188
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstel, valguse eest kaitstult.

GOBIVAZ'i võib ühekordselt hoida kuni 30 päeva temperatuuril kuni 25 °C, kuid mitte ületada kõlblikkusaeg, mis on trükitud karbile. Karbile tuleb kirjutada uus kõlblikkusaeg (kuni 30 päeva pärast külmkapist välja võtmist).

Kui GOBIVAZ'i on säilitatud toatemperatuuril, ei tohi seda enam külmkappi tagasi panna. GOBIVAZ tuleb hävitada, kui seda ei ole kasutatud toatemperatuuril hoidmise 30 päeva jooksul.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

GOBIVAZ 50 mg süstelahus pen-süstlis

0,5 ml lahust (1 tüüpi klaasist) süstlis, millele on kinnitatud nõel (roostevabast terasest) ja nõelakate, mis paikneb pen-süstlis. GOBIVAZ on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 pen-süstlit ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 3 pen-süstlit (3 pakendit ühe pen-süstliga).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

GOBIVAZ on ühekordseks kasutamiseks mõeldud pen-süstlis kasutamiseks mõeldud süstlis. Igas pakendis on juhised, kus kirjeldatakse põhjalikult pen-süstli kasutamist. Pärast külmkapist väljavõtmist tuleb pen-süstlil lasta soojeneda toatemperatuurini, oodates ligikaudu 30 minutit enne GOBIVAZ'i süstimist. Pen-süstlit ei tohi loksutada.

Lahus on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvusetu kuni helekollane ja võib sisaldada veidi väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi. Selline välimus ei ole valku sisaldavate lahuste puhul ebaharilik. GOBIVAZ'i ei tohi kasutada, kui lahus on muutnud värvi, on hägune või sisaldab nähtavaid võõrosakesi.

Üldised juhised GOBIVAZ'i pen-süstli üstli ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1988/001 1 süstel
EU/1/25/1988/002 3 süstlit

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. november 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GOBIVAZ 100 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

GOBIVAZ 100 mg süstelahus süstlis

Üks 1 ml süstel sisaldab 100 mg golimumabi*.

* Inimese IgG1κ monoklonaalne antikeha, mida toodetakse hiire hübriidoomi rakuliinil rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga süstel sisaldab 41 mg sorbitooli (E420) 100 mg annuse kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Lahus on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvusetu kuni helekollane.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

GOBIVAZ kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud:

- mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, kellel ravivastus haigust modifitseerivatele ravimitele, sh metotreksaadile, on olnud ebapiisav;
- raske aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, kes ei ole varem saanud ravi metotreksaadiga.

On näidatud, et golimumab kombinatsioonis metotreksaadiga vähendab röntgenoloogiliselt hinnatud liigesekahjustuse progresseerumise kiirust ning parandab füüsilist funktsiooni.

Teave polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi näidustuse kohta: vt GOBIVAZ 50 mg ravimi omaduste kokkuvõte.

Psoriaatiline artriit

GOBIVAZ monoterapiana või kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel, kellel ravivastus haigust modifitseerivatele ravimitele on olnud ebapiisav. On näidatud, et golimumab vähendab röntgenoloogiliselt hinnatud haiguse sümmeetrilise polüartikuliidi alatüüpidega (vt lõik 5.1) patsientidel perifeerset liigesekahjustuste progresseerumise kiirust ja parandab füüsilist funktsiooni.

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit

GOBIVAZ on näidustatud raske aktiivse anküloseeriva spondüliidi raviks täiskasvanutel, kellel ravivastus tavaravile on olnud ebapiisav.

Röntgenograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

GOBIVAZ on näidustatud röntgenograafilise leiuta raske aktiivse aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutel, kellel esinevad põletiku objektiivsed tunnused, millele viitavad C-reaktiivse valguga taseme tõusu ja/või magnetresonantstomograafia leiud ning kellel ravivastus mittesteroidsetele põletikuvastastele ainetele on olnud ebapiisav või esineb nende talumatus.

Haavandiline koliit

GOBIVAZ on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel ravivastus tavaravile, sh kortikosteroididele ja 6-merkaptopuriinile või asatiopriinile, on olnud ebapiisav või esineb nende talumatus või vastunäidustused.

Haavandiline koliit lastel

GOBIVAZ on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks 2-aastastel ja vanematel lastel kehakaaluga vähemalt 15 kg, kellel ravivastus tavaravile (sh kortikosteroidid ja 6-merkaptopuriin või asatiopriin) on olnud ebapiisav või esineb nende talumatus või meditsiiniline vastunäidustus.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peavad alustama ning ravi kulgu jälgima reumatoidartriidi (RA), psoriaatilise artriidi (PsA), anküloseeriva spondüliidi (AS), röntgenograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi (nr-axSpA) või haavandilise koliidi diagnoosimise ja ravi kogemustega spetsialistid. GOBIVAZ'iga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendi kaart.

Annustamine

Reumatoidartriit

GOBIVAZ 50 mg manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval. GOBIVAZ'i tuleb manustada samaaegselt metotreksaadiga.

Psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit või röntgenograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

GOBIVAZ 50 mg manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval.

Olemasolevate andmete kohaselt saavutatakse kõigil eelpool loetletud näidustustel kliiniline vastus tavaliselt 12...14 ravinädala jooksul (pärast 3...4 annust). Ravi jätkamist peab hoolikalt kaaluma patsientide puhul, kes selle aja jooksul ravile ei reageeri.

Patsiendid kehakaaluga üle 100 kg

Kui üle 100 kg kehakaaluga patsientidel, kellel on RA, PsA, AS või nr-axSpA, ei avaldu piisav kliiniline vastus kõigil eelpool loetletud näidustustel pärast 3 või 4 annuse manustamist, võib kaaluda golimumabi annuse suurendamist 100 mg-ni üks kord kuus, võttes arvesse teatud tõsiste kõrvaltoimete suuremat tekkeriski 100 mg annuse kasutamisel võrreldes 50 mg annusega (vt lõik 4.8). Ravi jätkamist peab hoolikalt kaaluma patsientide puhul, kes ei reageeri ravile ka pärast 3...4 täiendavat 100 mg annust.

Haavandiline koliit täiskasvanutel

Patsiendid kehakaaluga alla 80 kg

GOBIVAZ'i manustamisel on algannus 200 mg, millele järgneb 100 mg 2. nädalal. Piisava ravivastusega patsientidele tuleb manustada 50 mg 6. nädalal ja seejärel iga 4 nädala järel. Ebapiisava ravivastusega patsientidel võib olla kasu ravi jätkamisest annusega 100 mg 6. nädalal ja seejärel iga 4 nädala järel (vt lõik 5.1).

Patsiendid kehakaaluga 80 kg ja rohkem

GOBIVAZ'i manustatakse algannuses 200 mg, millele järgneb 100 mg 2. nädalal ning seejärel 100 mg iga 4 nädala järel (vt lõik 5.1).

Säilitusravi ajal võib kortikosteroidide annust vähendada vastavalt ravijuhenditele.

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 12...14 ravinädala jooksul (peale 4 annust). Kui selle aja jooksul ei ole terapeutilist efekti ilmnenud, tuleb edasine raviskeem üle vaadata.

Haavandiline koliit lastel

GOBIVAZ soovitatav annus 2...17-aastastel haavandilise koliidiga lastel põhineb kehakaalul (tabel 1). GOBIVAZ'i manustatakse subkutaanse süstena.

Tabel 1. GOBIVAZ annus haavandilise koliidiga lastel

Patsiendi kehakaal	Induktsioonannus	Säilitusannus alates 6. nädalast	Valikuline säilitusannuse vähendamine*
≥ 80 kg	• 200 mg 0-nädalal ja • 100 mg 2. nädalal	• 100 mg iga nelja nädala järel	Ei kohaldata
≥ 40 kg kuni < 80 kg	• 200 mg 0-nädalal ja • 100 mg 2. nädalal	• 100 mg iga nelja nädala järel	• 50 mg iga nelja nädala järel
≥ 15 kg kuni < 40 kg	• 100 mg 0-nädalal ja • 50 mg 2. nädalal	• 50 mg iga nelja nädala järel	• 25 mg iga nelja nädala järel

* Arst võib kaaluda säilitusannuse vähendamist patsientidel, kes on saavutanud remissiooni 54. nädalal või hiljem.

25 mg golimumabi annustamise ja manustamise kohta vt 45 mg/0,45 ml pen-süstlis süstelahuse ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2.

50 mg golimumabi annustamise ja manustamise kohta vt 50 mg süstlis süstelahuse ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2.

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 12...14 ravinädala jooksul (peale 4 annust). Lastel, kellel selle aja jooksul terapeutilist kasu ei ilmne, tuleb ravi jätkamist uuesti kaaluda.

Annuse vahelejäämine

Kui patsient unustab süstida GOBIVAZ'i ettenähtud kuupäeval, tuleb ununenud annus süstida niipea, kui see patsiendile meenub. Patsientidele tuleb öelda, et nad ei tohi süstida kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Järgmine annus tuleb manustada järgnevate juhiste kohaselt:

- kui annusega on hilinetud vähem kui 2 nädalat, peab patsient süstima ununenud annuse ja püsima esialgses ajagraafikus;
- kui annusega on hilinetud rohkem kui 2 nädalat, peab patsient süstima ununenud annuse ja selle süstimise kuupäeva alusel tuleb paika panna uus ajagraafik.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65-aastased)

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Neeru- ja maksakahjustus

Nendel patsiendirühmadel ei ole golimumabi kasutamist uuritud. Annustamissoovitusi anda ei saa.

Lapsed

GOBIVAZ'i ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel patsientidel ei ole tõestatud muudel näidustustel kui pJIA ja pUC laste haavandiline koliit. Andmed puuduvad.

Puudub GOBIVAZ asjakohane kasutus alla 2-aastastel pJIA või laste haavandilise koliidiga patsientidel.

GOBIVAZ 100 mg ei ole soovitatav kasutada alla 18-aastastel lastel.

Manustamisviis

GOBIVAZ on subkutaaneks manustamiseks. Pärast õige subkutaanse süstimistehnika omandamist võivad patsiendid ravimit ise süstida, kui arst leiab, et see on sobiv. Vajaduse korral tagatakse meditsiiniline jälgimine. Patsientidele tuleb öelda, et nad süstiksid GOBIVAZ'i täieliku annuse üldise kasutusjuhendi kohaselt, mis on toodud pakendi infolehes. Kui on vaja teha mitu süstet, siis tuleb need teha keha erinevatesse kohtadesse. Iga süstel on ühekordseks kasutamiseks ühel patsiendil ja tuleb kohe pärast kasutamist ära visata.

Juhendit ravimi manustamiseks vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivne tuberkuloos või muud rasked infektsioonid, nagu sepsis ja oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4).

Möödukas ja raske südamepuudulikkus (NYHA klass III/IV) (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infektsioonid

Patsiente tuleb enne ja pärast ravi golimumabiga ning selle ajal hoolikalt jälgida infektsioonide, sh tuberkuloosi suhtes. Kuna golimumabi eliminatsioon võib kesta kuni 5 kuud, peab patsiente jälgima kogu selle aja jooksul. Ravi golimumabiga ei tohi jätkata patsiendid, kellel tekib tõsine infektsioon või sepsis (vt lõik 4.3).

Golimumabi ei tohi manustada kliiniliselt olulise aktiivse infektsiooniga patsientidele. Golimumabi määramisel patsientidele, kellel on anamneesis korduvad või kroonilised infektsioonid tuleb rakendada ettevaatust. Patsientidele tuleb öelda, et nad peavad võimaluse korral vältima kokkupuudet infektsioonide võimalike riskiteguritega.

TNF-i blokaatoreid võtavad patsiendid on tõsistele infektsioonidele vastuvõtlikumad. Golimumabi saavatel patsientidel on teatatud bakteriaalsete (sh sepsise ja pneumoonia), mükobakteriaalsete (sh tuberkuloosi), invasiivsete seeninfektsioonide ja oportunistlike infektsioonide tekkest, millest mõned on lõppenud ka surmaga. Mõned nendest tõsistest infektsioonidest on esinenud patsientidel, kes said samaaegselt immunosupressioonravi, mis võis lisaks nende põhihaigusele soodustada infektsioonide teket. Patsiente, kellel tekib ravi ajal golimumabiga uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida ja neil tuleb teha täielik diagnostiline hindamine. Golimumabi manustamine tuleb lõpetada, kui patsiendil tekib uus tõsine infektsioon või sepsis. Sobivat mikroobi- või seentevastast ravi tuleb alustada ja jätkata niikaua, kuni infektsioon on kontrolli alla saadud.

Invasiivsete seeninfektsioonide (nt histoplasmoos, koktsidioidmükoos või blastomükoos) suure levimusega piirkondades elanud või reisinud patsientide puhul tuleb enne golimumabiga ravi alustamist hoolikalt kaaluda golimumab-ravist saadava kasu ja riskide suhet. Golimumabiga ravitud riskirühma patsientidel tuleb kahtlustada invasiivset seeninfektsiooni, kui neil tekib tõsine süsteemne haigus. Kui võimalik, peab diagnoosimine ja empiirilise seenevastase ravi manustamine neil patsientidel toimuma koostöös arstiga, kellel on kogemus invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide ravimisel.

Tuberkuloos

Golimumabi saanud patsientidel on teatatud tuberkuloosi juhtudest. Tuleb märkida, et enamikul nendest juhtudest oli tegemist kopsuvälise tuberkuloosiga, mis oli lokaalne või dissemineerunud.

Enne ravi alustamist golimumabiga tuleb kõiki patsiente hinnata nii aktiivse kui ka inaktiivse („latentse“) tuberkuloosi suhtes. See hindamine peab sisaldama põhjalikku patsiendi meditsiinilise anamneesi koostamist koos küsimustega põetud tuberkuloosi või võimaliku eelneva kokkupuute kohta tuberkuloosiga ning varasema ja/või praeguse immunosupressiivse ravi kohta. Kõigile patsientidele tuleb teha vajalikud sõeluuringud, s.o naha või vere tuberkuliinitest ja röntgenülesvõtte rindkerest (kehtida võivad kohalikud soovitused). Need uuringud on soovitatav kirja panna patsiendi kaardile. Ravimi väljakirjutajad peavad meeles pidama naha tuberkuliinistesti valenegatiivsete tulemuste riski, eriti raskesti haigete või immuunpuudulikkusega patsientide puhul. Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi ravi golimumabiga alustada (vt lõik 4.3).

Kui patsiendil kahtlustatakse latentset tuberkuloosi, tuleb nõu pidada tuberkuloosi ravis kogenud arstiga. Kõikide allpool kirjeldatud olukordade puhul tuleb golimumab-ravist saadava kasu ja riski suhet väga hoolikalt kaaluda.

Inaktiivse („latentse“) tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb enne ravi alustamist golimumabiga alustada latentse tuberkuloosi vastast ravi vastavalt kohalikele soovitustele. Patsientide puhul, kellel on mitmed või olulised tuberkuloosi riskitegurid ja kelle latentse tuberkuloosi testi vastus on negatiivne, tuleb kaaluda tuberkuloosivastase ravi määramist enne ravi alustamist golimumabiga. Tuberkuloosivastase ravi kasutamist enne ravi alustamist golimumabiga tuleb kaaluda ka patsientide puhul, kellel on minevikus anamneesis latentne või aktiivne tuberkuloos ja kelle puhul kohase ravikuuri läbimist ei saa kinnitada.

Golimumabiga ravitud patsientidel on ilmnunud aktiivne tuberkuloos latentse tuberkuloosi ravi ajal ja pärast ravi. Golimumabi saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida aktiivse tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes, sh patsiente, kelle latentse tuberkuloosi testi vastus oli negatiivne; patsiente, kes saavad latentse tuberkuloosi ravi või patsiente, kellel on eelnevalt ravitud tuberkuloosi infektsiooni. Kõigile patsientidele tuleb öelda, et nad pöörduksid arsti poole, kui ravi ajal golimumabiga või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud/sümptomid (nt püsiv köha, kõhnumine/kehakaalu langus, subfebrilne palavik).

Hepatiit B viiruse (HBV) reaktivatsioon

Hepatiit B reaktivatsiooni on esinenud patsientidel, kes on selle viiruse kroonilised kandjad (st pinnaantigeen-positiivne) ja saavad TNF-i antagonistide, sh golimumabi. Mõned juhud on lõppenud surmaga.

Enne ravi alustamist golimumabiga tuleb patsiente kontrollida HBV infektsiooni suhtes. HBV positiivsete patsientide osas on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravi kogemust omava arstiga. Golimumab-ravi vajavaid HBV kandjaid tuleb kogu ravi ajal ning mitme kuu jooksul pärast ravi lõppu hoolikalt jälgida aktiivse HBV infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Puuduvad piisavad andmed HBV reaktivatsiooni vältimiseks samaaegselt viirusevastast ravi ja ravi TNF-i antagonistiga saavate HBV kandjatest patsientide ravimise kohta. Patsientidel, kellel areneb HBV reaktivatsioon, tuleb ravi golimumabiga katkestada ja alustada tõhusat viirusevastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

TNF-i blokeeriva ravi võimalik roll pahaloomuliste kasvaja tekkes ei ole teada. Praeguste teadmiste kohaselt ei saa TNF-i antagonistidega ravitud patsientidel lümfoomide, leukeemia ja teiste pahaloomuliste kasvaja võimalikku riski välistada. Ettevaatust tuleb rakendada, kui TNF-i blokeeriva ravi kasutamist kaalutakse patsientide puhul, kellel on anamneesis pahaloomulisi kasvaja, või kui kaalutakse ravi jätkamist patsientidel, kellel on tekkinud pahaloomuline kasvaja.

Pahaloomulised kasvaja lastel

TNF-i blokeerivate ravimitega (ravi alustamine $\leq$ 18-aastastel) ravitud laste, noorukite ja noorte täiskasvanute (kuni 22-aastaste) hulgas on turuletuleku järgselt teatatud pahaloomulistest kasvajatest,

milledest mõned on lõppenud surmaga. Ligikaudu pooled neist olid lümfoomid. Teised juhud olid erinevad pahaloomulised kasvajakasvaja ja sealhulgas harva esinevad immunosupressiooniga seotud pahaloomulised kasvajakasvaja. Ei saa välistada pahaloomuliste kasvajakasvaja tekkimise riski TNF-i blokaatoritega ravitud lastel ja noorukitel.

Lümfoom ja leukeemia

Kõigi TNF-i blokeerivate ravimite (sh GOBIVAZ) kontrollitud osadega kliinilistes uuringutes täheldati patsientide hulgas, kes said TNF-i inhibeerivat ravi rohkem lümfoomi juhte, võrreldes kontrollgrupi patsientidega. Golimumabi Iib ja III faasi reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi kliinilistes uuringutes oli lümfoomi esinemissagedus golimumabiga ravitud patsientidel suurem kui eeldatav esinemissagedus üldpopulatsioonis. Golimumabiga ravitud patsientidel on teatatud leukeemia juhtudest. Pikaajalise, väga aktiivse põletikulise haigusega reumatoidartriidi patsientidel on haigusest tingituna suurenenud oht lümfoomi ja leukeemia tekkeks, mis raskendab võimaliku riski hindamist.

Turuletulekujärgselt on teatatud hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi (HSTCL – *hepatosplenic T-cell lymphoma*) harvade juhtudest patsientidel, kes on saanud ravi teiste TNF-blokaatoritega (vt lõik 4.8). See harvaesinev T-rakulise lümfoomi vorm on väga agressiivse kuluga ning üldjuhul fataalne. Enamus juhud on esinenud noorukitel ja noortel meessoost täiskasvanutel, kes peaaegu kõik samaaegselt said ka ravi asatiopriini (AZA) või 6-merkaptopuriiniga (6-MP) põletikulise soolehaiguse tõttu. Potentsiaalset riski AZA või 6-MP ja golimumabi kombinatsiooniga tuleb hoolikalt kaaluda. TNF-blokaatoritega ravi saavatel patsientidel ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi tekkeriski.

Muud pahaloomulised kasvajakasvaja, v.a lümfoom

Golimumabi Iib ja III faasi reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja haavandilise koliidi kontrollitud osadega kliinilistes uuringutes oli mittelümfoomsete pahaloomuliste kasvajakasvaja (v.a mittemelanoomne nahavähk) esinemissagedus sarnane golimumabi grupis ja kontrollgrupis.

Käärsoole düsplaasia/kartsinoom

Ei ole teada, kas ravi golimumabiga mõjutab düsplaasia või käärsoolevähi tekkeriski. Kõiki haavandilise koliidiga patsiente, kellel esineb suurenenud risk düsplaasia või käärsoolevähi tekkeks (nt patsiendid, kellel esineb pikaajaline haavandiline koliit või primaarne skleroseeruv kolangiit), või kellel on varem esinenud düsplaasia või käärsoolevähk, tuleb enne ravi alustamist ning kogu haiguse vältel regulaarsete intervallidega hinnata düsplaasia arengu suhtes. Selle hindamise hulka kuuluvad kolonoskoopia ning biopsiad kooskõlas kohalike soovitusetega. Esmaselt diagnoositud düsplaasiaga patsientidel, kes saavad ravi golimumabiga, tuleb iga patsiendi puhul individuaalselt riski/kasu suhet hoolikalt hinnata ning kaaluda kas ravi jätkata või mitte.

Uurimuslikus kliinilises uuringus, kus püsiva raske astmaga patsientide ravis hinnati golimumabi kasutamist, teatati golimumabiga ravitud patsientidel suuremast hulgast pahaloomulistest kasvajakasvajatest võrreldes kontrollgrupi patsientidega (vt lõik 4.8). Selle leiu tähtsus ei ole teada.

Uurimuslikus kliinilises uuringus, kus hinnati teise TNF-i inhibeeriva ravimi infliksimabi kasutamist, teatati mõõduka kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel suuremast hulgast pahaloomulistest kasvajakasvajatest (peamiselt kopsu- või pea- ja kaelapiirkonnas) infliksimabi saanud patsientidel võrreldes kontrollgrupiga. Kõik patsiendid olid minevikus palju suitsetanud. Seetõttu tuleb rakendada ettevaatust mis tahes TNF-i antagonist kasutamisel KOK-iga patsientidel ja samuti patsientidel, kellel on pahaloomuliste kasvajakasvaja tekkimise risk suurenenud rohke suitsetamise tõttu.

Nahavähid

TNF-i inhibiitoritega, sh golimumabiga ravitud patsientidel on teatatud melanoomist ja Merkeli raku kartsinoomist (vt lõik 4.8). Perioodiline naha ülevaatus on soovitatav, eriti nahakasvaja riskiteguritega patsientidel.

Südame paispuudulikkus

TNF-blokaatorite, sealhulgas golimumabi kasutamisel on teatatud südame paispuudulikkuse halvenemisest ning südame paispuudulikkuse tekkest. Mõned juhtumid lõppesid surmaga. Teise TNF-i antagonistiga teostatud kliinilises uuringus on täheldatud südame paispuudulikkuse süvenemist ja südame paispuudulikkusest tingitud suremuse suurenemist. Südame paispuudulikkusega patsientidel ei ole golimumabi kasutamist uuritud. Kerge südamepuudulikkusega (NYHA klass I/II) patsientidel tuleb golimumabi kasutada ettevaatusega. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja ravi golimumabiga tuleb katkestada patsientidel, kellel ilmnevad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (vt lõik 4.3).

Neuroloogilised häired

TNF-i blokeerivate ravimite (sealhulgas golimumab) kasutamist on seostatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate häirete, sh hulgiskleroosi ja perifeerset demüeliniseerivate haiguste kliiniliste sümptomite ja/või röntgenileiu uue avaldumise või süvenemisega. Enne ravi alustamist golimumabiga tuleb olemasoleva või hiljuti avaldunud demüeliniseeriva häirega patsientidel hoolikalt kaaluda TNF-i inhibeerivast ravist saadavat kasu ja riske. Nimetatud häirete tekkimisel tuleb kaaluda ravi lõpetamist golimumabiga (vt lõik 4.8).

Kirurgia

Golimumabiga ravi ohutust puudutav kogemus patsientidel, kellel on teostatud kirurgilisi protseduure, sh liigeseplastikat on piiratud. Kirurgilise protseduuri planeerimisel tuleb arvesse võtta ravimi pikka poolväärtusaega. Patsienti, kes vajab operatsiooni ravi ajal golimumabiga, tuleb hoolikalt infektsioonide suhtes jälgida ja kasutada kohaseid meetmeid.

Immunosupressioon

TNF-i blokaatorite, sh golimumabi kasutamisega seoses esineb infektsioonide ja pahaloomuliste kasvaja vastaste organismisüsteemide kaitsemehhanismide nõrgenemise võimalus, sest TNF vahendab põletikku ja moduleerib rakulist immuunvastust.

Autoimmuunprotsessid

TNF-i inhibeerivast ravist tingitud suhteline TNF α puudulikkus võib põhjustada autoimmuunprotsesside teket. Kui patsiendil tekivad pärast golimumab-ravi sümptomid, mis viitavad luupusetaolisele sündroomile ja patsiendil on tekkinud antikehad kaheaheelalise DNA suhtes, tuleb ravi golimumabiga katkestada (vt lõik 4.8).

Hematoloogilised häired

TNF-i blokaatoreid, sh golimumabi saavatel patsientidel on teatatud pantsütopeenias, leukopeeniast, neutropeenias, agranulotsütoosist, aplastilisest aneemiast ja trombotsütopeenias. Kõigile patsientidele peab soovitama, et nad otsiksid vältimatut meditsiinilist abi, kui neil kujunevad vere düskraasiale viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, verejooksud, kahvatus). Patsientidel, kellel on tuvastatud olulised hematoloogilised kõrvalekalded, tuleb kaaluda golimumabiga ravi katkestamist.

TNF-i antagonistide ja anakinra samaaegne manustamine

Anakinra ja teise TNF-i blokaatori etanersepti samaaegsel kasutamisel täheldati kliinilistes uuringutes tõsiseid infektsioone ja neutropeeniat; täiendavat kliinilist kasu ei ilmnud. Sellise kombinatsioonravi korral täheldatud kõrvaltoimete iseloomu tõttu võib sarnane toksilisus tekkida ka anakinra ja teiste TNF-i blokaatorite kombinatsiooni kasutamisel. Golimumabi ja anakinra kombinatsiooni ei ole soovitatav kasutada.

TNF-i antagonistide ja abatasepti samaaegne manustamine

Kliinilistes uuringutes on TNF-i antagonistide ja abatasepti samaaegset manustamist seostatud infektsioonide (sh tõsiste infektsioonide) tekkimise riski suurenemisega ilma suurenenud kliinilise kasuta, võrreldes ainult TNF-i antagonistide manustamisega. Golimumabi ja abatasepti kombinatsiooni ei ole soovitatav kasutada.

Samaaegne manustamine koos teiste bioloogiliste preparaatidega

Golimumabi samaaegse kasutamise kohta koos teiste bioloogiliste preparaatidega, mida kasutatakse

samade seisundite raviks kui golimumabi, on ebapiisavalt teavet. Golimumabi samaaegset kasutamist koos nende bioloogiliste preparaatidega ei soovitata võimaliku infektsiooni suurenenud tekkeriski ja teiste võimalike farmakoloogiliste koostoimete tõttu.

Bioloogiliste DMARD-ide vahetamine

Üleminekul ühelt bioloogiliselt ravimilt teisele tuleb olla hoolikas ja jätkata patsientide jälgimist, sest kattuv bioloogiline aktiivsus võib veelgi suurendada kõrvaltoimete, sh infektsioonide riski.

Vaktsineerimised/terapeutilised nakkusetekitajad

Golimumabiga ravitavatele patsientidele võib samaaegselt manustada ka vaktsiine, v.a elusvaktsiine (vt lõigud 4.5 ja 4.6). Andmeid on piiratud elusvaktsiiniga vaktsineerimise reaktsiooni või elusvaktsiinidega sekundaarselt ülekantud infektsioonide kohta anti-TNF ravi saavatel patsientidel. Elusvaktsiinide kasutamine võib põhjustada kliinilisi infektsioone, sh levivaid infektsioone.

Terapeutiliste nakkusetekitajate, nagu nõrgestatud elusbakterite, muud kasutusotstarbed (nt BCG põiesisene instillatsioon vähi raviks) võivad põhjustada kliinilisi infektsioone, sh levivaid infektsioone. Soovitatav on terapeutilisi nakkusetekitajaid samaaegselt golimumabiga mitte manustada.

Allergilised reaktsioonid

Turuletoomise järgselt on pärast golimumabi manustamist teatatud tõsistest süsteemsetest ülitundlikkusreaktsioonidest (sealhulgas anafülaktiline reaktsioon). Mõned nimetatud reaktsioonid avaldusid juba pärast esmakordset golimumabi manustamist. Anafülaktilise reaktsiooni või muu tõsise allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb golimumabi manustamine otsekohe lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 -aastased)

III faasi reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja haavandilise koliidi uuringutes oli kõrvaltoimete, tõsiste kõrvaltoimete ja tõsiste infektsioonide esinemissagedus golimumabi saanud 65-aastastel või vanematel patsientidel üldiselt võrreldav nooremate patsientide puhul täheldatuga. Siiski tuleb rakendada ettevaatust, kui ravitakse eakaid ja pöörata erilist tähelepanu infektsioonide esinemisele. Nr-axSpA uuringus ei osalenud 45-aastaseid ja vanemaid patsiente.

Neeru- ja maksakahjustus

Neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole golimumabiga spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Maksafunktsiooni kahjustusega isikutel tuleb golimumabi kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Lapsed

Vaktsineerimised

Võimalusel on soovitatav, et enne golimumabiga ravi alustamist oleks lastel teostatud kõik kehtivale immuniseerimiskavale ja vanusele vastavad immuniseerimised (vt eespool lõik „Vaktsineerimised/terapeutilised nakkusetekitajad“).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Sorbitool

GOBIVAZ sisaldab sorbitooli (E420). Harvaesineva päriliku fruktoositalumatusega patsientidel tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimitega ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegselt kasutamisel tekkiva liittoimega (vt lõik 2).

Võimalikud ravimivead

GOBIVAZ on registreeritud tugevustena 50 mg ja 100 mg subkutaaneks manustamiseks. On oluline, et õige annuse manustamiseks kasutatakse õige tugevusega ravimit, nii nagu on kirjas annustamise lõigus (vt lõik 4.2). Õiget tugevust tuleb hoolikalt valida, et ei teki ravimi alaannustamist ega üleannustamist patsiendile.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Samaaegne kasutamine koos teiste bioloogiliste preparaatidega

Golimumabi kombineerimine teiste bioloogiliste preparaatidega (sh anakinra ja abatseptiga), mida kasutatakse samade seisundite ravimiseks kui golimumabi, ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Elusvaktsiinid/terapeutilised nakkusetekitajad

Elusvaktsiine ei tohi samaaegselt golimumabiga manustada (vt lõigud 4.4 ja 4.6). Terapeutilisi

nakkusetekitajaid ei tohi samaaegselt golimumabiga manustada (vt lõik 4.4).

Metotreksaat

Kuigi metotreksaadi samaaegne kasutamine põhjustab reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi või anküloseeriva spondüliidiga patsientidel golimumabi minimaalsete tasakaalukontsentratsioonide suurenemist, ei viita andmed sellele, et golimumabi või metotreksaadi annust on vaja kohandada (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama adekvaatseid rasestumisvastaseid vahendeid ja jätkama nende kasutamist vähemalt 6 kuu jooksul pärast viimast ravitsükli golimumabiga.

Rasedus

Teada on mõõdukas hulk (ligikaudu 400) golimumabiga raseduse ajal kokku puutunud ja teadaoleva tulemusega lõppenud elussünde, sh 220 rasedust, mille puhul toimus ekspositsioon raseduse esimesel trimestril. Põhja-Euroopas läbiviidud populatsioonipõhises uuringus, mis hõlmas 131 rasedust (ja 134 imikut), esines golimumabiga emakasisesel kokkupuutel järgselt 6 juhul 134-st (4,5%) tõsine kaasasündinud arenguhäire. Mittebioloogilise süsteemse raviga kokkupuute korral esines seda 599-l juhul 10 823-st (5,5%) ja uuringu üldpopulatsioonis oli vastav näitaja 4,6%. Segavate muutujatega kohandatud šansside suhted olid vastavalt OR 0,79 (95% CI 0,35...1,81) golimumabi puhul võrreldes mittebioloogilise süsteemse raviga ja OR 0,95 (95% CI 0,42...2,16) golimumabi puhul võrreldes üldpopulatsiooniga.

TNF-i inhibeerimise tõttu võib raseduse ajal manustatud golimumab mõjutada vastsündinu normaalseid immuunvastuseid. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Olemasolev kliiniline kogemus on piiratud. Golimumabi tohib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral.

Golimumab läbib platsenta. Raseduse ajal saadud TNF-i blokeeriva monoklonaalse antikeha ravi järel on märgatud antikeha ravitud naiste vastsündinute seerumis kuni 6 kuu jooksul. Sellest tulenevalt võib neil vastsündinutel olla kõrgeim infektsioonide tekkerisk. Elusate vaktsiinide kasutamine vastsündinutel, kes on emakasiseselt olnud kokkupuutes golimumabiga, ei ole soovitatav 6 kuud pärast emale raseduse ajal tehtud golimumabi süstet (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Imetamine

Ei ole teada, kas golimumab eritub rinnapiima või imendub pärast sissevõtmist süsteemselt. On näidatud, et golimumab eritub ahvide rinnapiima; kuna inimese immunoglobuliinid erituvad rinnapiima, ei tohi naised ravi ajal golimumabiga ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast seda last rinnaga toita.

Fertiilsus

Fertiilsusuuringuid katseloomadel ei ole golimumabiga läbi viidud. Fertiilsusuuring hiirtel, mis viidi läbi analoogilise antikehaga, mis inhibeerib selektiivselt hiire TNF α funktsionaalset aktiivsust, ei näidanud olulist toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

GOBIVAZ mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast GOBIVAZ'i manustamist võib siiski tekkida pearinglus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi ja haavandilise koliidi kesksete uuringute kontrollitud perioodil oli kõige sagedasemaks kõrvaltoimeks ülemiste hingamisteede infektsioon, mida täheldati 12,6%-l golimumabiga ravitud patsientidest võrrelduna 11,0%-ga kontrollgrupi patsientidest. Kõige tõsisemateks kõrvaltoimeteks, mida golimumabi kasutamisel on täheldatud, on tõsised infektsioonid (sealhulgas sepsis, kopsupõletik, tuberkuloos, invasiivsed seeninfektsioonid ja oportunistlikud infektsioonid), demüeliniseerivad häired, HBV reaktivatsioon, südame paispuudulikkus, autoimmuunsed protsessid (luupuselaadne sündroom), hematoloogilised reaktsioonid, tõsine süsteemne ülitundlikkus (sh anafülaktiline reaktsioon), vaskuliit, lümfoom ja leukeemia (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete nimekiri tabelina

Tabelis 2 on loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati golimumabi kliinilistes uuringutes ning millest on teatatud golimumabi turuletoomise järgse kogemuse vältel kogu maailmas. Ravimi kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside kaupa esinemissageduste pealkirjade alla, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas sageduserühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2
Kõrvaltoimete kokkuvõte tabeli kujul

Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage: Ülemiste hingamisteede infektsioon (nasofarüngiit, farüngiit, larüngiit ja riniit) Sage: Bakteriaalsed infektsioonid (nt tselluliit), alumiste hingamisteede infektsioon (nt pneumoonia), viirusinfektsioonid (nt gripp ja herpes), bronhiit, sinusiit, pindmised seeninfektsioonid, abstsess Aeg-ajalt: Sepsis, sh septiline šokk, püelonefriit Harv: Tuberkuloos, oportunistlikud infektsioonid (nt invasiivsed seeninfektsioonid [histoplasmoos, koktsidioidmükooos, pneumotsütoos], bakteriaalne, atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon ja algloomadest põhjustatud infektsioon), B-hepatiidi reaktivatsioon, bakteriaalne artriit, infektsioosne bursiit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja	Aeg-ajalt: Kasvaja (nt nahavähk, skvamoosrakuline kartsinoom ja melanotsüütneevus) Harv: Lümfoom, leukeemia, melanoom, Merkeli raku kartsinoom Teadmata: Hepatospleeniline T-rakuline lümfoom*, Kaposi sarkoom
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage: Leukopeenia (sh neutropeenias), aneemia Aeg-ajalt: Trombotsütopeenias, pantsütopeenias Harv: Aplastiline aneemia, agranulotsütoos
Immuunsüsteemi häired	Sage: Allergilised reaktsioonid (bronhospasm, ülitundlikkus, urtikaaria), positiivsed autoantikehad Harv: Tõsised süsteemsed ülitundlikkusreaktsioonid (sealhulgas anafülaktiline reaktsioon), vaskuliit (süsteemne), sarkoidoos
Endokriinsüsteemi häired	Aeg-ajalt: Kilpnäärme häire (nt hüpotüreoidism, hüpertüreoidism ja struuma)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt: Vere glükoositaseme tõus, lipiidide taseme tõus
Psühhiaatrilised häired	Sage: Depressioon, unetus
Närvisüsteemi häired	Sage: Pearinglus, peavalu, paresteesia Aeg-ajalt: Tasakaaluhäired Harv: Demüeliniseerivad häired (tsentraalsed ja perifeersed), düsgeusia
Silma kahjustused	Aeg-ajalt: Nägemishäired (nt hägune nägemine ja vähenenud nägemisteravus), konjunktiviit, silma allergia (nt kihelus ja ärritus)
Südame häired	Aeg-ajalt: Arütmia, südame pärgarterite isheemilised häired Harv: Südame paispuudulikkus (uus haigestumine või halvenemine)
Vaskulaarsed häired	Sage: Hüpertensioon Aeg-ajalt: Tromboos (nt süvaveeni ja aordi), õhetus Harv: Raynaud' fenomen

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage:Astma ja kaasnevad sümptomid (nt vilisev hingamine ja bronhide hüperaktiivsus) Aeg-ajalt:Interstitsiaalne kopsuhaigus
Seedetrakti häired	Sage:Düspepsia, seedetrakti- ja kõhuvalu, iiveldus, seedetrakti põletikulised haigused (nt gastriit ja koliit), stomatiit Aeg-ajalt:Kõhukinnisus, gastro-ösofageaalne refluks
Maksa ja sapiteede häired	Sage:Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus Aeg-ajalt:Kolelitiaas, maksa häired
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage:Kihelus, lööve, alopeetsia, dermatiit Aeg-ajalt:Bulloossed naha reaktsioonid, psoriaas (uus haigestumine või olemasoleva psoriaasi halvenemine, palmaarne/plantaarne ja pustulaarne), urtikaaria Harv:Lihhenoidsed reaktsioonid, naha eksfoliatsioon, vaskuliit (kutaanne) Teadmata:Dermatomüosiidi sümptomite süvenemine
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Harv:Luupusesarnane sündroom
Neerude ja kuseteede häired:	Harv:Põie häired, neerude häired
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt:Rinnanäärme häired, menstruatsioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage:Pürektsia, asteenia, süstekoha reaktsioon (nt süstekoha erüteem, urtikaaria, kõvastumine, valu, verevalum, kihelus, ärritus ja paresteesia), ebamugavustunne rinnus Harv:Paranemise aeglustumine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage:Luumurrud

* Täheldatud teiste TNF-i blokeerivate ainetega.

Selles lõigus esitatud jälgimisperioodi mediaan (ligikaudu 4 aastat) kehtib golimumabi üldise kasutamise kohta. Jälgimisperioodide kestuse mediaan on aga varieeruv, kui golimumabi kasutamist vaadelda kasutatud annuste järgi (50 mg annuse puhul ligikaudu 2 aastat ja 100 mg annuse puhul ligikaudu 3 aastat), sest patsiendid võisid ühelt annuselt teisele üle minna.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Kesksete uuringute kontrollitud perioodil oli kõige sagedasem kõrvaltoime ülemiste hingamisteede infektsioon, mis esines 12,6%-l golimumabi saanud patsientidest (esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 60,8 juhtu; 95% usaldusvahemik: 55,0; 67,1) võrreldes 11,0%-ga kontrollgrupi patsientide hulgas (esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 54,5 juhtu; 95% usaldusvahemik: 46,1; 64,0). Uuringute kontrollitud ja kontrollimata osades, mille mediaanne jälgimisperiood oli ligikaudu 4 aastat, oli ülemiste hingamisteede infektsioonide esinemissagedus 100 inimaasta kohta 34,9 juhtu; 95% usaldusvahemik: 33,8; 36,0 golimumabi saanud patsientide hulgas. Kesksete uuringute kontrollitud perioodil täheldati infektsioone 23,0%-l golimumabi saanud patsientidest (esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 132,0 juhtu; 95% usaldusvahemik: 123,3; 141,1) võrreldes 20,2%-ga kontrollgrupi patsientide hulgas (esinemissagedus 100 inimaasta kohta:

122,3 juhtu; 95% usaldusvahemik: 109,5; 136,2). Uuringute kontrollitud ja kontrollimata osades, mille mediaanne jälgimisperiood oli ligikaudu 4 aastat, oli infektsioonide esinemissagedus 100 inimaasta kohta 81,1 juhtu; 95% usaldusvahemik: 79,5; 82,8 golimumabi saanud patsientide hulgas. Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi uuringute kontrollitud perioodil täheldati tõsiseid infektsioone 1,2%-l golimumabi saanud patsientidest ja 1,2%-l kontrollgrupi patsientidest. Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi uuringute kontrollitud perioodil oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 7,3 juhtu (95% usaldusvahemik: 4,6; 11,1) golimumabi 100 mg saanute grupis; 2,9 juhtu (95% usaldusvahemik: 1,2; 6,0) golimumabi 50 mg saanute grupis ja 3,6 juhtu (95% usaldusvahemik: 1,5; 7,0) platseebogrupis. Haavandilise koliidi golimumabi induktsioonravi uuringute kontrollitud perioodil täheldati tõsiseid infektsioone 0,8%-l golimumabi saanud patsientidest ja 1,5%-l kontrollgrupi patsientidest. Golimumabi saanud patsientide hulgas täheldatud tõsiste infektsioonide hulka kuuluvad tuberkuloos, bakteriaalsed infektsioonid, sh sepsis ja pneumoonia, invasiivsed seeninfektsioonid ja teised oportunistlikud infektsioonid. Mõnel juhul on need infektsioonid olnud letaalsed. Kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata osades, mille mediaanne jälgimisperiood oli kuni 3 aastat, täheldati 100 mg golimumabi grupis 50 mg golimumabi grupiga võrreldes suuremat tõsiste infektsioonide, sh oportunistlike infektsioonide ja tuberkuloosi esinemissagedust. Kõigi tõsiste infektsioonide esinemissagedus 100 inimaasta kohta oli: 4,1 juhtu (95% usaldusvahemik: 3,6; 4,5) golimumabi 100 mg saanute grupis ja 2,5 juhtu (95% usaldusvahemik: 2,0; 3,1) golimumabi 50 mg saanute grupis.

Pahaloomulised kasvaja Lümfoom

Kesksetes uuringutes oli lümfoomi esinemissagedus golimumabi saanud patsientide hulgas suurem kui eeldatav esinemissagedus üldpopulatsioonis. Nimetatud uuringute kontrollitud ja kontrollimata osades, mille mediaanne jälgimisperiood oli kuni 3 aastat, täheldati 100 mg golimumabi grupis 50 mg golimumabi grupiga võrreldes suuremat lümfoomi esinemissagedust. Lümfoom diagnoositi 11 isikul (1 oli 50 mg golimumabi grupis ja 10 olid 100 mg golimumabi grupis) ning selle esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 100 jälgitud inimaasta kohta oli 0,03 (0,00; 0,15) ja 0,13 (0,06; 0,24) juhtu vastavalt 50 mg ja 100 mg golimumabi grupis ning 0,00 (0,00; 0,57) juhtu platseebogrupis. Enamikku lümfoomi juhtudest täheldati uuringus GO-AFTER, millesse kaasati patsiendid, kes olid varem saanud ravi TNF-i antagonistidega ning kellel oli pikema kestusega ja ravile halvemini alluv haigus (vt lõik 4.4).

Muud pahaloomulised kasvaja, v.a lümfoom

Kesksete uuringute kontrollitud perioodidel ning ligikaudu 4-aastase jälgimisperioodi jooksul oli mittelümfoomsete pahaloomuliste kasvaja (v.a mittemelanoomne nahavähk) esinemissagedus golimumabi ja kontrollgrupis sarnane. Ligikaudu 4-aastase jälgimisperioodi jooksul oli mittelümfoomsete pahaloomuliste kasvaja (v.a mittemelanoomne nahavähk) esinemissagedus sarnane üldpopulatsiooniga.

Kesksete uuringute kontrolliga ja kontrollita perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga kuni 3 aastat, diagnoositi mittemelanoomset nahavähki 5-l platseebot saanud, 10-l golimumabi 50 mg saanud ja 31-l golimumabi 100 mg saanud patsiendil ning selle esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 100 jälgitud inimaasta kohta oli 0,36 juhtu (0,26; 0,49) kombineeritult golimumabi saanud patsientide hulgas ja 0,87 juhtu (0,28; 2,04) platseebot saanud patsientide hulgas. Kesksete uuringute kontrolliga ja kontrollima perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga kuni 3 aastat, diagnoositi teisi pahaloomulisi kasvaja peale melanoomi, mittemelanoomse nahavähi ja lümfoomi 5-l platseebot saanud, 21-l golimumabi 50 mg saanud ja 34-l golimumabi 100 mg saanud patsiendil ning nende esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 100 jälgitud inimaasta kohta oli 0,48 juhtu (0,36; 0,62) kombineeritult golimumabi saanud patsientide hulgas ja 0,87 juhtu (0,28; 2,04) platseebot saanud patsientide hulgas (vt lõik 4.4).

Juhud, millest teatati astma kliinilistes uuringutes

Uurimuslikus kliinilises uuringus said püsiva raskekujulise astmaga patsiendid golimumabi küllastusannuses (150% määratud raviannusest) subkutaanselt nädalal 0 ja seejärel 200 mg golimumabi, 100 mg golimumabi või 50 mg golimumabi subkutaanselt iga 4 nädala järel 52 nädala jooksul. Kombineeritud golimumabi ravigrupis (n = 230) esines 8 pahaloomulist kasvajat ja

platseebogrupis (n = 79) ei teatatud ühestki juhust. Ühel patsiendil teatati lümfoomist, kahel patsiendil mittemelanoomsest nahavähist ja viiel patsiendil teatati muudest pahaloomulistest kasvajatest. Mis tahes tüüpi pahaloomuliste kasvajate spetsiifilist kuhjumist ei esinenud.

Uuringu platseebokontrollitud osas oli kõikide pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus (95% usaldusvahemik) golimumabi grupis 100 jälgitud inimaasta kohta 3,19 (1,38, 6,28) juhtu. Selles uuringus oli lümfoomi esinemissagedus (95% usaldusvahemik) golimumabi grupis 100 jälgitud inimaasta kohta 0,40 (0,01, 2,20) juhtu, mittemelanoomsete nahavähkide puhul oli see 0,79 (0,10, 2,86) juhtu ja teiste pahaloomuliste kasvajate puhul 1,99 (0,64, 4,63) juhtu. Platseebot saanud isikutele oli nende pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 100 jälgitud inimaasta kohta 0,00 (0,00, 2,94) juhtu. Selle leiu tähtsus ei ole teada.

Neuroloogilised reaktsioonid

Kesksete uuringute kontrolliga ja kontrollima perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga kuni 3 aastat, täheldati demüelinisatsiooni suuremat esinemissagedust 100 mg golimumabi saanud patsientide hulgas võrreldes 50 mg golimumabi saanud patsientidega (vt lõik 4.4).

Maksaensüümide aktiivsuse tõus

Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi kesksete uuringute kontrollitud perioodil esines kerge ALAT taseme tõus (> 1 ja < 3 x normi ülemine piir, (ULN)), mis oli sarnane nii golimumabi kui ka kontrollgrupi patsientide hulgas; anküloseeriva spondüliidi ja röntgenograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi uuringutes esines kergelt ALAT taseme tõusu golimumabiga ravitud patsientide hulgas rohkem (26,9%), võrreldes kontrollgrupi patsientidega (10,6%). Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi kesksete uuringute kontrolliga ja kontrollita perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga ligikaudu 5 aastat, oli kerge ALAT tõusu esinemissagedus sarnane golimumabi grupi patsientide ja kontrollgrupi patsientide hulgas. Haavandilise koliidi golimumabi induktsioonravi kesksete uuringute kontrollitud perioodil esines kerge ALAT taseme tõus (> 1 ja < 3 x ULN), mis oli sarnane nii golimumabi kui ka kontrollgrupi patsientide hulgas (vastavalt 8,0% kuni 6,9%). Haavandilise koliidi kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga ligikaudu 2 aastat, oli ALAT aktiivsuse kerge tõusuga patsientide osakaal 24,7% kõigist haavandilise koliidi uuringu säilitusravi käigus golimumabiga ravitud patsientidest.

Reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi kesksete uuringute kontrollitud perioodil esines aeg-ajalt ALAT tõuse ≥ 5 x ULN; neid esines rohkem golimumabi grupi patsientide hulgas (0,4% kuni 0,9%) kui kontrollgrupi patsientide hulgas (0,0%). Psoriaatilise artriidi uuringu populatsioonis sellist suundumust ei täheldatud. Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga 5 aastat, oli ALAT tõusude ≥ 5 x ULN esinemissagedus sarnane golimumabi grupi ja kontrollgrupi patsientide hulgas. Üldiselt olid need suurenemised asümptomaatilised ja hälbed vähenesid või kadusid golimumab-ravi jätkamisel või selle lõpetamisel või samaaegselt manustatavate ravimpreparaatide muutmisel. Uuringu nr-AxSpA kontrolliga ja kontrollita perioodide jooksul ei teatatud ühestki haigusjuhust (kuni 1 aasta). Haavandilise koliidi golimumabi induktsioonravi kesksete uuringute kontrollitud perioodidel esines ALAT aktiivsuse tõuse ≥ 5 x ULN, mis olid sarnased nii golimumabi kui ka platseebogrupi patsientide hulgas (vastavalt 0,3% kuni 1,0%). Haavandilise koliidi kesksete uuringute kontrolliga ja kontrollita perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga ligikaudu 2 aastat, oli ALAT aktiivsuse tõusuga ≥ 5 x ULN patsientide osakaal 0,8% kõigist haavandilise koliidi uuringu säilitusravi käigus golimumabiga ravitud patsientidest.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi kesksetes uuringutes tekkis ühel olemasoleva maksakahjustusega ja vastandlike ravimpreparaatidega ravitud RA uuringu patsiendil golimumabiga mitteinfektsioosne surmaga lõppenud hepatiit koos ikterusega. Golimumabi rolli soodustava või süvendava faktorina ei saa välistada.

Süstekoha reaktsioonid

Kesksete uuringute kontrollitud perioodidel esines süstekoha reaktsioone 5,4%-l golimumabi grupi patsientidest ja 2,0%-l kontrollgrupi patsientidest. Antikehade olemasolu golimumabile võib

suurendada süstekoha reaktsioonide riski. Enamik süstekoha reaktsioonidest olid kerged ja möödukad; kõige sagedasem ilming oli süstekoha erüteem. Üldjuhul ei toonud süstekoha reaktsioonid kaasa ravi lõpetamise vajadust.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi, püsiva raskekujulise astma I ja/või III faasi ning haavandilise koliidi II/III faasi kontrollitud uuringutes ei tekkinud ühelgi golimumabi saanud patsiendil anafülaktilist reaktsiooni.

Autoimmuunsed antikehad

Kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel muutus 1-aastase jälgimisperioodi jooksul ANA (antinukleaarsete antikehade) test positiivseks 3,5%-l golimumabi saanud patsientidest ja 2,3%-l kontrollgrupi patsientidest (tiitrite juures 1:160 või suuremad). 1-aastase jälgimisperioodi jooksul oli kaheaheelalise DNA vastaste antikehade tekke esinemissagedus patsientidel, kellel neid algtasemel ei esinenud, 1,1%.

Lapsed

Haavandiline koliit

Golimumabi ohutust on uuritud III faasi uuringus 69 mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga patsiendil vanuses 4 kuni 17 aastat. Selles uuringus täheldatud kõrvaltoimed olid üldiselt kooskõlas täiskasvanute haavandilise koliidi uuringutes tuvastatud ohutusprofiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilises uuringus on annust piirava toksilisuse ilmnemiseta intravenoosselt manustatud ühekordseid annuseid kuni 10 mg/kg. Üleannustamise korral on soovitatav patsienti jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ja alustada otsekohe sobiva sümptomaatilise raviga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumorinekroosifaktori alfa (TNF-alfa) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB06.

GOBIVAZ on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

Toimemehhanism

Golimumab on inimese monoklonaalne antikeha, mis moodustab kõrge afiinsusega stabiilseid komplekse nii lahustuvate kui ka transmembraansete inimese TNF- α bioaktiivsete vormidega, mis takistab TNF- α seondumist selle retseptoritega.

Farmakodünaamilised toimed

On näidatud, et inimese TNF-i seondumine golimumabiga neutraliseerib TNF- α poolt indutseeritud rakupinna adhesioonimolekuli E-selektiini, veresoone seina adhesioonimolekuli (VCAM)-1 ja intertsellulaarse adhesioonimolekuli (ICAM)-1 ekspressiooni inimese endoteelirakkudes. *In vitro* inhibeeris golimumab ka TNF-i poolt indutseeritud interleukiin (IL)-6, IL-8 ja granulotsüütide-makrofaagide kolooniaid stimuleeriva faktori (GM-CSF) sekretsiooni inimese endoteelirakkudes.

Võrreldes platseebogrupiga täheldati C-reaktiivse valgu (CRV) taseme normaliseerumist. Ravi golimumabiga vähendas võrreldes lähteväärtustega olulisel määral IL-6, ICAM-1, matriksi-metalloproteinaas-3 (MMP-3) ja vaskulaarse endoteliaalse kasvufaktori (VEGF) sisaldust seerumis võrreldes kontrollgrupiga. Lisaks vähenes reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidiga patsientidel TNF- α ja psoriaatilise artriidiga patsientidel IL-8 sisaldus. Neid muutusi täheldati esmasel hindamisel (4. nädalal) pärast golimumabi esimest manustamist ja need säilisid üldiselt 24 nädala jooksul.

Kliiniline efektiivsus

Reumatoidartriit täiskasvanutel

Golimumabi efektiivsust on demonstreeritud kolmes mitmekeskses, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus, milles osales enam kui 1500 patsienti vanuses ≥ 18 aasta, kellel oli mõõdukal kuni raskel kujul aktiivne reumatoidartriit diagnoositud Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (ACR) kriteeriumite järgi vähemalt 3 kuud enne sõeluuringut. Patsientidel oli vähemalt 4 turses ja 4 valulikku liigest. Golimumabi või platseebot manustati subkutaanselt iga 4 nädala järel.

Uuringus GO-FORWARD hinnati 444 patsienti, kellel esines aktiivne reumatoidartriit vaatamata stabiilsete metotreksaadi annuste manustamisele (vähemalt 15 mg nädalas) ja keda ei olnud enne TNF-i inhibeeriva ravimiga ravitud. Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati järgmisi ravimikombinatsioone: platsebo + metotreksaat, golimumab 50 mg + metotreksaat, golimumab 100 mg + metotreksaat või golimumab 100 mg + platsebo. Patsiendid, kellele manustati platseebot + metotreksaati, lülitati golimumab 50 mg + metotreksaat ravigruppi pärast 24. nädalat. 52. nädalast jätkasid patsiendid avatud pikaajalises jätku-uuringus.

Uuringus GO-AFTER hinnati 445 patsienti, keda oli eelnevalt ravitud ühe või mitme TNF-i inhibeeriva ravimiga (adalimumab, etanersept või infliksimab). Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati platseebot, golimumabi annuses 50 mg või golimumabi annuses 100 mg. Patsientidel lubati uuringu ajal jätkata samaaegset DMARD-ravi metotreksaadi, sulfasalasiini (SSZ) ja/või hüdroksüklorokviiniga (HCQ). Eelneva TNF-i inhibeeriva ravi katkestamise põhjused olid efektiivsuse puudumine (58%), talumatus (13%) ja/või muud põhjused peale ohutuse või efektiivsuse (29%, enamasti rahalised põhjused).

Uuringus GO-BEFORE hinnati 637 aktiivse reumatoidartriidiga patsienti, keda ei olnud varem ravitud metotreksaadiga ja kes ei olnud saanud varem ravi ka TNF-i antagonistiga. Patsiendid said randomiseeritult kas platseebot + metotreksaati, 50 mg golimumabi + metotreksaati, 100 mg golimumabi + metotreksaati või 100 mg golimumabi + platseebot. Pärast 52. nädalat kaasati patsiendid pikaajasse avatud jätku-uuringusse, kus varem platseebot + metotreksaati saanud patsiendid said 50 mg golimumabi + metotreksaati, kui neil oli vähemalt üks valulik või turses liiges.

Uuringu GO-FORWARD esmane (ühis-)tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid 14. nädalaks ACR-i kriteeriumide järgi vastuse 20 ja tervise hindamise küsimustiku (HAQ) tulemuse paranemise 24. nädalal võrreldes lähteväärtustega. Uuringu GO-AFTER esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid 14. nädalaks ACR-i kriteeriumide järgi vastuse 20. Uuringu GO-BEFORE esmane (ühis-)tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid 24. nädalaks ACR-i kriteeriumide järgi vastuse 50 ning 52. nädalaks paranemise võrreldes lähteväärtusega van der Heijde modifitseeritud Sharp'i skoori (vdH-S) osas. Lisaks esmas(t)ele tulemusnäitaja(te)le hinnati täiendavalt golimumabi mõju artriidi nähtudele ja sümptomitele, radiograafilist vastust ning mõju füüsilisele funktsioonile ja tervisega seotud elukvaliteedile.

Üldiselt ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi golimumab 50 mg ja 100 mg (koos samaaegselt manustatava metotreksaadiga) annustamisskeemide efektiivsuses uuringutes GO-FORWARD ja GO-BEFORE 104. nädalani ja uuringus GO-AFTER 24. nädalani. Uuringu kava järgi võis igas reumatoidartriidi uuringus uuringu arst oma äranägemise järgi pikaajalises jätku-uuringus olevate patsientide annuseid vahetada golimumab 50 mg ja 100 mg vahel.

Nähud ja sümptomid

ACR-i vastuse võtmetulemused golimumabi 50 mg annuse puhul 14., 24. ja 52. nädalal GO-FORWARD, GO-AFTER ja GO-BEFORE uuringutes on näidatud tabelis 3 ja kirjeldatud allpool. Vastuseid täheldati esmasel hindamisel (4. nädalal) pärast esimese golimumabi annuse manustamist.

GO-FORWARD uuringus jätkas golimumab 50 mg + metotreksaat ravigruppi randomiseeritud 89 uuringus osalejast ravi 104. nädalal 48. Nende hulgas 40, 33 ja 24 patsiendil oli 104. nädalaks ravivastus vastavalt ACR 20/50/70. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel täheldati 104. nädalast 256. nädalani ACR 20/50/70 ravivastust sarnastes määrades.

Uuringus GO-AFTER oli ACR 20 vastuse saavutanute protsent suurem GOBIVAZi saanud patsientide hulgas võrreldes platseebot saanud patsientidega, olenemata põhjusest, miks üks või mitu eelnevat TNF-i inhibeerivat ravikuuri katkestati.

Tabel 3
Uuringute GO-FORWARD, GO-AFTER ja GO-BEFORE kontrollitud osade efektiivsuse võtmetulemused.

	Uuring GO-FORWARD Aktiivne reumatoidartriit vaatamata ravile metotreksaadiga		Uuring GO-AFTER Aktiivne reumatoidartriit, eelnevalt ravitud ühe või mitme TNF-i inhibeeriva ravimiga		Uuring GO-BEFORE Aktiivne reumatoidartriit, varem metotreksaadiga mitteravitud	
	Platseebo + metotreksaat	Golimumab 50 mg + metotreksaat	Platseebo	Golimumab 50 mg	Platseebo + metotreksaat	Golimumab 50 mg + metotreksaat
n ^a	133	89	150	147	160	159
Ravile reageerinud patsiendid, %						
ACR 20						
14. nädal	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
24. nädal	28%	60%*	16%	31% P = 0,002	49%	62%
52. nädal	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
14. nädal	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
24. nädal	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
52. nädal	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
14. nädal	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
24. nädal	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
52. nädal	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n viitab randomiseeritud patsientidele; iga kord hinnatud patsientide tegelik arv võib erinevatel ajahetkedel erinev olla.

* p ≤ 0,001

NA: pole asjakohane

GO-BEFORE uuringus ei täheldatud mõõduka kuni raske reumatoidartriidiga patsientidel esmase analüüsi osas (ACR 50 kombineeritud golimumab 50 mg ja 100 mg + metotreksaadi grupis vs. Ainult metotreksaadi grupp) 24. nädalal statistiliselt olulist erinevust (p = 0,053). 52. nädalal täheldati patsientide üldpopulatsioonis golimumab 50 mg + metotreksaadi grupis ainult metotreksaadi grupiga võrreldes suuremat patsientide protsenti, kellele saavutati ACR-i vastus, aga see erinevus ei olnud statistiliselt oluline (vt tabel 3). Lisaks sellele viidi läbi täiendavad analüüsid patsientide alamgruppides, mis esindasid raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidiga patsientide populatsioone. Nimetatud patsientide populatsioonides täheldati üldpopulatsiooniga võrreldes golimumab 50 mg + metotreksaadi grupis üldiselt suuremat toimet kui ainult metotreksaadi grupis.

GO-FORWARD ja GO-AFTER uuringutes täheldati haiguse aktiivsuse skaalal (DAS)28 kliiniliselt tähenduslikke ja statistiliselt olulisi vastuseid igal eelnevalt määratletud ajahetkel 14. ja 24. ravinädalal ($p \leq 0,001$). Nende patsientide hulgas, kes jäid neile uuringu alguses randomiseeritud golimumabi ravile, säilisid (DAS)28 ravivastused 104 nädala jooksul. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel olid (DAS)28 ravivastused sarnased 104. nädalast 256. nädalani.

GO-BEFORE uuringus hinnati olulist kliinilist vastust, mis oli defineeritud kui ACR 70 vastuse säilimine 6-kuulise pideva perioodi vältel. 52. nädalal saavutati oluline kliiniline vastus 15%-l patsientidest golimumab 50 mg + metotreksaadi grupis võrrelduna 7%-ga patsientidest platseebo + metotreksaadi grupis ($0 = 0,018$). 96 patsienti 159-st, kes olid randomiseeritud golimumab 50 mg + metotreksaadi gruppi, said 104. nädalal veel seda ravi. Neist oli 104. nädalal ACR 20/50/70 vastusega tegemist vastavalt 85, 66 ja 53 patsiendil. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel täheldati

104. nädalast 256. nädalani ACR 20/50/70 ravivastust sarnastes määrades.

Radiograafiline vastus

GO-BEFORE uuringus kasutati struktuursete kahjustuste raskusastme hindamiseks vdH-S skoori muutust võrreldes lähtetasemega, mis kujutab endast struktuursete muutuste ühendskoori, mis radiograafiliste näitajate alusel mõõdab liigese erosioonide arvu ja raskusastet ning liigeseõõne ahenemist käte/randme ja jala liigestes. Võtmetulemused golimumabi 50 mg annuse kohta on esitatud tabelis 4.

Patsientide arv, kellel ei täheldatud uusi erosioone, või kellel vdH-S üldskoori muutus võrreldes lähtetasemega oli ≤ 0 , oli golimumabi ravigrupis oluliselt suurem kui kontrollgrupis ($p = 0,003$). Röntgenograafilised muutused, mida täheldati 52. nädalal, püsisid kuni 104. nädalani. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel olid röntgenograafilised muutused 104. nädalast 256. nädalani sarnased.

Tabel 4
Keskmesed röntgenograafilised muutused (SD) vdH-S üldskoori osas võrreldes lähtetasemega 52. nädalal uuringu GO-BEFORE üldpopulatsioonis

	Platseebo + metotreksaat	Golimumab 50 mg + metotreksaat
n ^a	160	159
Üldskoor		
Lähtetase	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Muutus võrreldes lähtetasemega	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erosioonide skoor		
Lähtetase	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Muutus võrreldes lähtetasemega	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
JSN-i skoor		
Lähtetase	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Muutus võrreldes lähtetasemega	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n tähistab randomiseeritud patsiente

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Füüsiline funktsioon ja tervisega seotud elukvaliteet

Uuringutes GO-FORWARD ja GO-AFTER kasutati füüsilise funktsiooni ja invaliidsuse hindamisel eraldi tulemusnäitajana puude indeksit (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*, HAQ-DI). Nendes uuringutes näidati võrreldes kontrollgrupiga golimumabi kasutamisel 24. nädalaks kliiniliselt tähendusriikast ja statistiliselt olulist HAQ-DI väärtuse paranemist võrreldes lähteväärtusega. Nende patsientide hulgas, kes jäid neile uuringu alguses randomiseeritud golimumabi ravile, säilis HAQ-DI väärtuse paranemine 104 nädala jooksul. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel olid HAQ-DI väärtuste paranemine 104. nädalast 256. nädalani sarnane.

Uuringus GO-FORWARD näidati golimumabi puhul võrreldes platseeboga kliiniliselt tähendusriikast

ja statistiliselt olulist paranemist tervisega seotud elukvaliteedis, mõõdetuna SF-36 füüsilise komponendi skoori alusel 24. nädalaks. Nende patsientide hulgas, kes jäid neile uuringu alguses randomiseeritud golimumabi ravile, säilis SF-36 füüsilise komponendi paranemine 104 nädala jooksul. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel olid SF-36 füüsilise komponendi paranemine 104. nädalast

256. nädalani sarnane. Uuringutes GO-FORWARD ja GO-AFTER täheldati statistiliselt olulist väsimuse vähenemist, mõõdetuna kroonilise haiguse ravi funktsionaalse hindamise väsimuse (FACIT-F) skaala abil.

Psoriaatiline artriit täiskasvanutel

Golimumabi efektiivsust ja ohutust on hinnatud mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus (GO-REVEAL), milles osales 405 täiskasvanud patsienti, kellel esines aktiivne psoriaatiline artriit (≥ 3 turses liigest ja ≥ 3 valulikku liigest) vaatamata ravile mittesteroidse põletikuvastase aine (NSAID) või DMARD-iga. Selles uuringus osalenud patsientidel oli psoriaatilist artriiti diagnoositud vähemalt 6 kuud varem ja neil esines uuringu ajal vähemalt kerge psoriaatiline haigus. Uuringusse kaasati kõigi psoriaatilise artriidi alatüüpidega patsiendid, sh polüartikulaarne artriit, mille puhul reumatoidsõlmekesi ei esinenud (43%), asümmeetriline perifeerne artriit (30%), distaalsete interfalangeaalliigeste (DIP) artriit (15%), spondüliit koos perifeerse artriidiga (11%) ja mutileeriv artriit (1%). Eelnev ravi TNF-i inhibeeriva ravimiga ei olnud lubatud. Golimumabi või platseebot manustati subkutaanselt iga 4 nädala järel. Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati platseebot, golimumab 50 mg või golimumab 100 mg. Patsientidele, kes said platseebot, hakati 24 nädala möödudes manustama golimumab 50 mg. 52. nädalast jätkasid patsiendid avatud pikaajalises jätku-uuringus. Ligikaudu 48% patsientidest jätkas stabiilsete metotreksaadi annuste (≤ 25 mg nädalas) kasutamist. Uuringu esmased ühistulemusnäitajad oli patsientide protsent, kes saavutas ACR 20 vastuse 14. nädalaks ja muutuse psoriaatilise artriidi modifitseeritud vdH-S üldskooris 24. nädalal võrreldes lähteväärtustega.

Üldiselt ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi golimumab 50 mg ja 100 mg annustamisskeemide efektiivsuses 104. nädalani. Uuringu kava järgi võis uuringu arst oma äranägemise järgi pikaajalises jätku-uuringus olevate patsientide annuseid vahetada golimumab 50 mg ja 100 mg vahel.

Nähud ja sümptomid

Võtmetulemused 14. ja 24. nädalal 50 mg annuse puhul on näidatud tabelis 5 ja kirjeldatud allpool.

Tabel 5
Uuringu GO-REVEAL efektiivsuse võtmetulemused

	Platseebo	Golimumab 50 mg*
n ^a	113	146
Ravile reageerinud patsiendid, %		
ACR 20		
14. nädal	9%	51%
24. nädal	12%	52%
ACR 50		
14. nädal	2%	30%
24. nädal	4%	32%
ACR 70		
14. nädal	1%	12%
24. nädal	1%	19%
PASI^b 75^c		
14. nädal	3%	40%
24. nädal	1%	56%

* p < 0,05 kõigi võrdluste puhul;

^a n viitab randomiseeritud patsientidele; iga kord hinnatud patsientide tegelik arv võib erinevatel ajahetkedel erinev olla

^b Psoriaasist haaratud pinna ja selle raskusastme indeks

^c Põhineb patsientide alagrupil, kelle kehapindala haaratus oli algtasemel $\geq 3\%$ – platseebogrupis 79 patsienti (69,9%) ja

golimumab 50 mg grupis 109 patsienti (74,3%).

Vastust täheldati esmasel hindamisel (4. nädalal) pärast golimumabi esimest manustamist. 14. nädalal täheldati sarnaseid ACR 20 vastuseid patsientidel, kellel esinesid järgmised psoriaatilise artriidi alatüübid: polüartikulaarne artriit, mille puhul reumatoidsõlmekesi ei esinenud ja asümmeetriline perifeerne artriit. Teiste psoriaatilise artriidi alatüüpidega patsientide arv oli liiga väike, et selle põhjal tähendusrikast hinnangut anda. Golimumabi saanud patsientide gruppides täheldatud ravivastused olid sarnased olenemata sellest, kas patsiendid kasutasid samaaegselt metotreksaati või mitte.

146 patsiendi hulgast, kes olid randomiseeritud gruppi, kus neile manustati golimumab 50 mg, olid 104. nädalal sellel samal ravil 70 neist. Neist 70 patsiendist oli ACR 20/50/70 vastus vastavalt 64, 46 ja 31 patsiendil. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel täheldati 104. nädalast 256. nädalani ACR 20/50/70 ravivastust sarnastes määrades.

14. ja 24. nädalal täheldati ka DAS 28 skaalal statistiliselt olulist vastust ($p < 0,05$).

Golimumabiga ravitud patsientidel täheldati 24. nädalal psoriaatilisele artriidile iseloomulike perifeersete aktiivsuse näitajate paranemist (nt turses liigeste hulk, valulike/õrnade liigeste hulk, daktüliit ja enteesiit). Ravi golimumabiga parandas märkimisväärselt füüsilist funktsiooni, hinnatuna HAQ-DI alusel, samuti parandas märkimisväärselt tervisega seotud elukvaliteeti, mõõdetuna SF-36 küsimustiku füüsilise ja vaimse komponendi summaarse skoori alusel. Patsientide hulgas, kes jätkasid ravi golimumabiga grupis, kuhu oli neid uuringu alguses randomiseeritud, säilisid 104. nädalal vastused DAS 28 ja HAQ-DI skaalal. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel olid (DAS)28 ja HAQ-DI väärtuste paranemine 104. nädalast 256. nädalani sarnane.

Radiograafiline vastus

Käte ja jalgade struktuurseid kahjustusi hinnati radiograafiliste näitajate alusel, vdH-S skoori lähteväärtuste muutuste alusel, modifitseeritud psoriaatilise artriidi jaoks käe distaalsete interfalangeaalliigestega (*distal interphalangeal*, DIP).

Ravi golimumab 50 mg-ga pidurdas perifeerse liigesekahjustuse progresseerumise kiirust võrreldes platseebo raviga 24. nädalal mõõdetuna modifitseeritud vdH-S üldskoori lähteväärtuste muutuste alusel (keskmine $\pm$ SD skoor oli platseebo grupis $0,27 \pm 1,3$ võrreldes näitajatega $-0,16 \pm 1,3$ golimumabi grupis; $p = 0,011$). 146 patsiendi hulgast, kes olid randomiseeritud gruppi, kus neile manustati golimumab 50 mg, oli 126 patsiendi kohta olemas röntgeni andmed 52. nädalast – neist 77%-l ei täheldatud progresseerumist võrreldes lähteväärtustega. 104. nädalal olid olemas röntgeni andmed 114 patsiendi kohta, kellest 77%-l ei täheldatud progresseerumist võrreldes lähteväärtustega. Sarnasel määral patsientidel ei täheldatud progresseerumist võrreldes lähteväärtusega 104. nädalast 256. nädalani uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel.

Aksiaalne spondüloartriit täiskasvanutel

Anküloseeriv spondüliit täiskasvanutel

Golimumabi efektiivsust ja ohutust hinnati mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus (GO-RAISE), milles osales 356 aktiivse anküloseeriva spondüliidiga (kus Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks BASDAI oli ≥ 4 ja seljavalu visuaalse analoogskaala (VAS) üldskoor oli ≥ 4 skaalal 0 kuni 10 cm) täiskasvanud patsienti. Sellesse uuringusse kaasatud patsientidel oli aktiivne haigus vaatamata käimasolevale või eelnevale ravile NSAID või DMARD-iga ja neid ei olnud varem ravitud TNF-i inhibiitoriga ravimiga. Golimumabi või platseebot manustati subkutaanselt iga 4 nädala järel. Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati kas platseebot, golimumab 50 mg või golimumab 100 mg. Neil lubati jätkata samaaegset ravi DMARD-iga (metotreksaadi, sulfasalasiini ja/või hüdroksüklorokviiniga). Uuringu esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutas 14. nädalal anküloseeriva spondüliidi hindamise uuringu grupis (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group*, ASAS) vastuse 20. Platseebokontrollitud efektiivsuse andmeid koguti ja analüüsiti 24 nädala jooksul.

ACR-i vastuse võtmetulemused 50 mg annuse puhul on näidatud tabelis 6 ja kirjeldatud allpool. Üldiselt ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi golimumabi 50 mg ja 100 mg annustamisskeemide efektiivsuses 24 nädalani. Uuringu kava järgi võis uuringu arst oma äranägemise järgi pikaajalises jätku-uuringus olevate patsientide annuseid vahetada golimumab 50 mg ja 100 mg

vahel.

Tabel 6
Uuringu GO-RAISE efektiivsuse võtmetulemused.

	Platseebo	Golimumab 50 mg*
n ^a	78	138
Ravile reageerinud patsiendid, %		
ASAS 20		
14. nädal	22%	59%
24. nädal	23%	56%
ASAS 40		
14. nädal	15%	45%
24. nädal	15%	44%
ASAS 5/6		
14. nädal	8%	50%
24. nädal	13%	49%

* $p \leq 0,001$ kõigi võrdluste puhul

^a n viitab randomiseeritud patsientidele; iga kord hinnatud patsientide tegelik arv võib erinevatel ajahetkedel erinev olla

Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel oli patsientide osakaal ASAS 20 ja ASAS 40 ravivastusega 24. nädalast 256. nädalani sarnane.

14. ja 24. nädalal täheldati statistiliselt olulisi ravivastuseid ka BASDAI 50, 70 ning 90 ($p \leq 0,017$) hindamisel. Haiguse aktiivsuse võtmenäitajate paranemist täheldati esmasel hindamisel (4. nädalal) pärast golimumabi esimest manustamist ja need säilisid 24 nädala jooksul. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel olid BASDAI muutuse määrad lähteväärtusest 24. nädalast 256. nädalani sarnased.

14. nädalal täheldati püsivat efektiivsust ASAS 20 vastuste abil hinnatud HLA-B27 antigeeni taseme või CRV tasemete lähteväärtuste osas sõltumata sellest, kas patsiendid kasutasid samal ajal DMARD-e (metotreksaati, sulfasalasiini ja/või hüdroksüklorokviini) või mitte.

Golimumabi ravi tagajärjel paranes märkimisväärselt füüsiline funktsioon, hinnatuna BASFI muutustena

14. ja 24. ravinädalal, võrreldes lähteväärtusega. Tervisega seotud elukvaliteet, mõõdetuna SF-36 füüsilise komponendi skoori alusel oli samuti 14. ja 24. nädalaks märkimisväärselt paranenud. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel olid füüsilise funktsiooni ja tervisega seotud elukvaliteedi paranemised 24. nädalast 256. nädalani sarnased.

Röntgenograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit täiskasvanutel

GO-AHEAD

Golimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus (GO-AHEAD), milles osales 197 täiskasvanud patsienti, kellel oli raske aktiivne nr-axSpA (patsiendid, kes vastavad ASAS-klassifikatsiooni aksiaalse spondüloartriidi kriteeriumidele, kuid ei vasta anküloseeriva spondüliidi modifitseeritud New Yorgi kriteeriumidele). Sellesse uuringusse kaasatud patsientidel oli aktiivne haigus (kus BASDAI oli ≥ 4 ja seljavaalu visuaalse analoogskaala (VAS) üldskoor ≥ 4 , mõlemad skaalal 0 kuni 10 cm) vaatamata käimasolevale või eelnevale ravile NSAID-ga ning nad ei olnud eelnevalt saanud bioloogilist ravi, sh TNF-i vastast ravi. Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati kas platseebot või golimumab 50 mg subkutaanselt iga 4 nädala järel. 16. nädalal algas uuringu avatud faas, kus kõikidele patsientidele manustati golimumab 50 mg iga 4 nädala järel kuni 48. nädalani ning milles efektiivsuse hindamine toimus 52. nädalani ja ohutusalaselt jälgiti 60. nädalani. Ligikaudu 93% patsientidest, kes said golimumabi avatud jätku-uuringu algul (16. nädalal), jätkasid seda ravi kuni uuringu lõpuni (52. nädalal). Analüüsiti nii üldpopulatsiooni (AT, N = 197) kui ka objektiivsete põletikunäitajatega (OSI, N = 158, defineeritud CRV taseme tõusu ja/või algandmetes sakroiliidi esinemisega MRT käigus) populatsiooni. Platseebokontrollitud efektiivsuse andmeid koguti ja analüüsiti 16 nädala jooksul.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli patsientide hulk, kes saavutas 16. nädalal anküloseeriva spondüliidi hindamise uuringu grupis (ASAS) vastuse 20. Peamised tulemused on toodud tabelis 7 ja kirjeldatud allpool.

Tabel 7
Uuringu GO-AHEAD põhilised efektiivsuse tulemused 16. nädalal

Nähtude ja sümptomite paranemine				
	Kogu ravitud populatsioon (AT)		Objektiivsete põletikunähtudega populatsioon (OSI)	
	Platseebo	Golimumab 50 mg	Platseebo	Golimumab 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Ravile reageerinud patsiendid, %				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS osaline remissioon	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Põletiku vähenemine sakroiliakaalses liigeses (SI) MRT põhjal				
	Platseebo	Golimumab 50 mg	Platseebo	Golimumab 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Keskmine muutus SPARCC ^d MRT Sakroiliakaalse liigese skooris	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n tähistab randomiseeritud ja ravitud patsiente

^b Anküloseeriva spondüliidi haigusaktiivsuse skoor, C-reaktiivne valk (AT-Platseebo, N = 90; AT-golimumab 50 mg, N = 88; OSI-Platseebo, N = 71; OSI-golimumab 50 mg, N = 71)

^c n tähistab patsientide arvu, kellel on MRT andmed nii algtaasel kui ka 16. nädalal

^d SPARCC (Kanada Spondüloartriidi Uurimise Konsortium)

** p < 0,0001 golimumab vs. Platseebo

* p < 0,05 golimumab vs. Platseebo

Raskelt kulgeva aktiivse nr-axSpA nähtude ja sümptomite statistiliselt oluline paranemine võrreldes platseebogrupiga ilmnas golimumab 50 mg saanud patsientidel 16. nädalaks (tabel 7). Paranemist täheldati esimesel hindamisel (4. nädal) pärast golimumabi esmast manustamist. MRT-ga mõõdetud SPARCC skoor näitas golimumab 50 mg saanud patsientidel statistiliselt olulist SI liigesepõletiku vähenemist 16. nädalal võrreldes platseebogrupiga (tabel 7). Valu näitajates, hinnatuna üldise seljavalu ja öise seljavalu visuaalsel analoogskaalal, ning haiguse aktiivsuses, mõõdetuna ASDAS C järgi, täheldati samuti statistiliselt olulist paranemist 16. nädalal võrreldes algtaasemega patsientidel, kes said golimumab 50 mg võrreldes platseebot saanutega (p < 0,0001).

Golimumab 50 mg ravi saanud patsientidel täheldati võrreldes platseebot saanud patsientidega statistiliselt olulist paranemist selja liikuvuses, hinnatuna BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) järgi ja füüsilises võimekuses, hinnatuna BASFI järgi (p < 0,0001). Golimumabiga ravitud patsientide tervisega seotud elukvaliteet paranes oluliselt, hinnatuna ASQoL-i ja EQ-5D järgi, ning täheldati füüsiliste ja vaimsete parameetrite paranemist SF-36 järgi. Võrreldes platseebogrupiga paranes oluliselt ka nende produktiivsus, mida hinnati üldise töövõime tõusu järgi ja aktiivsus, mida hinnati WPAI küsimustiku alusel.

Kõik eespool kirjeldatud tulemusnäitajad ilmnasid statistiliselt olulistena ka OSI populatsioonis 16. nädalal.

Nähtude ja sümptomite, selja liikuvuse, füüsilise võimekuse, elukvaliteedi ja produktiivsuse paranemine, mida täheldati nii AT kui OSI populatsioonides golimumabi 50 mg annusega ravitud patsientidel 16. nädalal, püsis uuringusse jäänutel ka 52. nädalal.

GO-BACK

Golimumabiga ravi jätkamise (täielik raviskeem või vähendatud annustamissagedus) efektiivsust ja ohutust võrreldes ravi ärajätmisega hinnati aktiivse nr-axSpA-ga täiskasvanud patsientidel (18...45-aastased), kellel esines püsiv remissioon 10 kuud kestnud iga kuu manustatava avatud ravi ajal golimumabiga (GO-BACK). Sobivad patsiendid (kes saavutasid kliinilise ravivastuse 4. kuuks ja haiguse mitteaktiivse staatuse (ASDAS < 1,3) nii 7. kui ka 10. kuuks), kes sisenesid topeltpimedasse ravi ärajätmise faasi, randomiseeriti jätkama iga kuu manustatavat ravi golimumabiga (täielik raviskeem, N = 63), saada iga 2 kuu järel ravi golimumabiga (vähendatud raviskeem, N = 63) või saada iga kuu manustatavat platseebo (ravi ärajätmine, N = 62) kuni ligikaudu 12 kuu jooksul.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel ei esinenud haiguse ägenemist. Patsientidel, kellel esines ägenemine, st kellel oli 2 järjestikusel hindamisel tuvastatud ASDAS, mis mõlemal korral näitas kas absoluutset skoori $\geq 2,1$ või ravi ärajätmise järgset suurenemist $\geq 1,1$ võrreldes 10. kuuga (avatud perioodi lõpp), alustati kliinilise ravivastuse kirjeldamiseks taas golimumabi manustamist üks kord kuus avatud korduvravi faasis.

Kliiniline ravivastus pärast topeltpimedat ravi ärajätmist

188 mitteaktiivse haigusega patsiendi seas, kes said vähemalt ühe annuse topeltpimedat ravi, ei esinenud haiguse ägenemist oluliselt ($p < 0,001$) suuremal osakaalul patsientidest, kui nad jätkasid golimumabi kasutamist kas täieliku (84,1%) või vähendatud (68,3%) raviskeemi järgi võrreldes ravi ärajätmisega (33,9%) (tabel 8).

Tabel 8
Ägenemiseta osalejate osakaalu analüüs^a
Täieliku analüüsivalimi populatsioon (2. periood – topeltpime)

Ravi	n/N	%	% erinevus vs. platseebo	
			Hinnanguline (95% CI) ^b	p-väärtus ^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
Platseebo	21/62	33,9		

Täielik analüüsivalim hõlmab kõiki randomiseeritud osalejaid, kes saavutasid 1. perioodil mitteaktiivse haiguse ja said vähemalt ühe annuse pimendatud uuringu ravi.

^a Määratletud kui ASDAS kahel järjestikusel visiitil, mis mõlemal korral näitas kas absoluutset skoori $\geq 2,1$ või ravi ärajätmise järgset suurenemist $\geq 1,1$ võrreldes 10. kuuga (23. visiit).

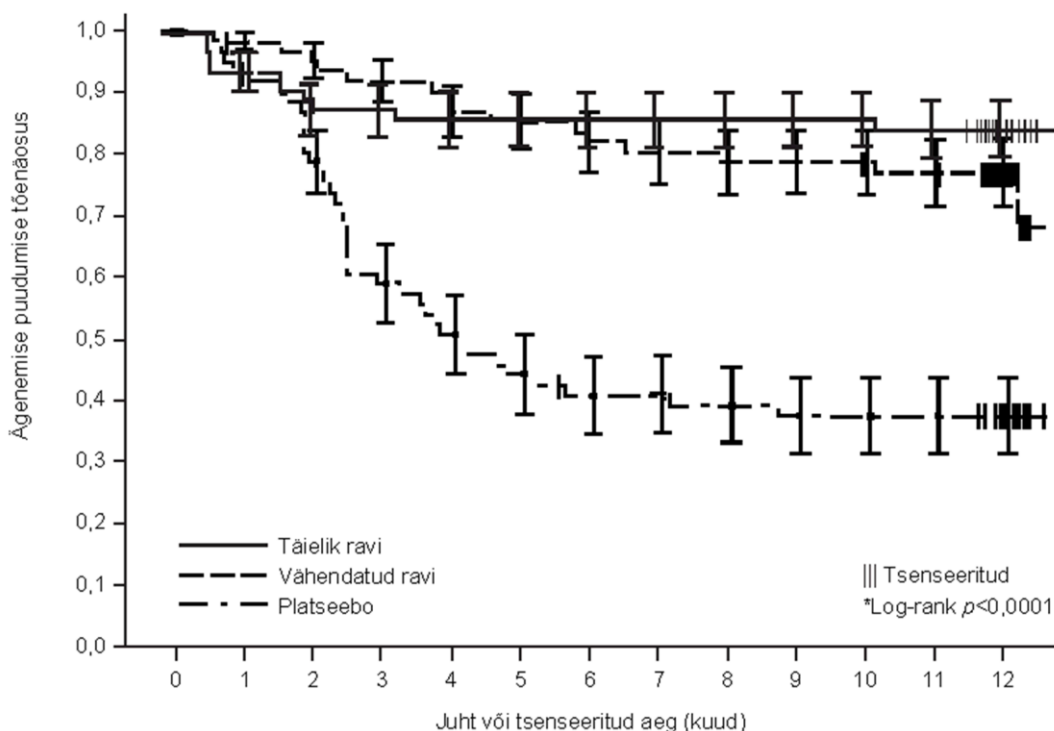
^b I tüüpi veamäära mitme ravivõrdluse (GLM SC QMT vs. platseebo ja GLM SC Q2MT vs. platseebo) puhul kontrolliti järjestikuse (astmelise vähendamise) testimise protseduuri abil. Tuletatud stratifitseeritud Miettineni ja Nurmineni meetodi põhjal, kusjuures stratifitseerimistegur oli CRV tase (> 6 mg/l või ≤ 6 mg/l).

Osalejad, kes katkestasid ravi 2. perioodil enneaegselt ja enne „ägenemist“, loetakse „ägenemisega“ uuritavateks.

N = osalejate koguarv; n = ägenemiseta osalejate arv; GLM = golimumab; SC = subkutaanne, QMT = manustamine üks kord kuus; Q2MT = manustamine iga kahe kuu järel.

Joonisel 1 on näidatud esimese ägenemiseni kulunud aja erinevus ravi ärajätmise rühma ja kummagi golimumabi ravirühma vahel (logaritmilise astaktesti (*log-rank*) $p < 0,0001$ kummagi võrdluse puhul). Platseeborühmas algasid ägenemised ligikaudu 2 kuud pärast golimumabi kasutamise lõpetamist, kusjuures enamik ägenemisi esinesid 4 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist (joonis 1).

Joonis 1: Kaplani-Meieri analüüs: aeg esimese ägenemiseni



Riskiga osalejad

GLM QMT	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM Q2MT	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	45	19
PBO	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	22	10

*Tulemusnäitaja ei ole mitmesuse suhtes kohandatud. Stratifitseeritud CRP taseme järgi (> 6 mg/l või ≤ 6 mg/l). Ägenemist määratleti kui ASDAS kahel järjestikusel visiidil, mis mõlemal korral näitas kas absoluutset skoori $\geq 2,1$ või ravi ärajätmisele järgnevat suurenemist $\geq 1,1$ võrreldes 10. kuuga (23. visiit). Ägenemiseta osalejad tsenseeriti ravi lõpetamise ajal või 2. perioodi topeltpimedas ravi 13. kuul. 2. perioodi algus vastab täieliku analüüsivalimi Kaplani-Meieri analüüsi 1. päevale.

Kliiniline ravivastus pärast haiguse ägenemise korduvravi

Kliiniline ravivastus määratleti BASDAI paranemisena ≥ 2 või $\geq 50\%$ võrreldes kahele järjestikusele haiguse ägenemisele omistatud BASDAI skoori keskmisega. Vähendatud annustamise või ravi ärajätmise skeemides osalenud 53 patsiendist, kellel oli kinnitatud haiguse ägenemine, saavutas 51 (96,2%) kliinilise ravivastuse golimumabile esimese 3 kuu jooksul pärast korduvravi, ehkki kõigi 3 kuu kestel suutis seda säilitada väiksem hulk patsiente (71,7%).

Haavandiline koliit täiskasvanutel

Golimumabi efektiivsust hinnati kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus täiskasvanud patsientidel.

Induktsioonravi uuringus (*PURSUIT-Induction*) hinnati mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga (Mayo skoor 6 kuni 12; endoskoopia alaskoor ≥ 2) patsiente, kes ei allunud adekvaatselt tavapärasele ravile või kellel esines tavapärase ravi suhtes talumatus või kes pidid võtma kortikosteroide. Uuringu annuse määramise osas randomiseeriti 761 patsienti saama kas subkutaanselt 400 mg golimumabi 0. nädalal ja 200 mg 2. nädalal või subkutaanselt 200 mg golimumabi 0. nädalal ja

100 mg 2. nädalal või subkutaanselt platseebot 0. ja 2. nädalal. Samal ajal olid lubatud püsivates annustes suu kaudu manustatud aminosalitsülaadid, kortikosteroidid ja/või immunomoduleerivad ained. Antud uuringus hinnati golimumabi efektiivsust 6 nädala jooksul.

Säilitusravi uuringu (*PURSUIT-Maintenance*) tulemused põhinesid 456 patsiendi hindamisel, kes saavutasid kliinilise ravivastuse pärast eelnevat induktsioonravi golimumabiga. Patsiendid

randomiseeriti

saama subkutaanselt golimumab 50 mg, golimumab 100 mg või platseebot iga 4 nädala järel. Samal ajal olid lubatud püsivates annustes suu kaudu manustatud aminosalitsülaadid ja/või immunomoduleerivad ained.

Kortikosteroidide annust vähendati säilitusravi uuringu alguses. Antud uuringus hinnati golimumabi efektiivsust 54 nädala jooksul. Patsiendid, kes läbisid kogu säilitusravi uuringu 54. nädalani, jätkasid ravi jätku-uuringus, mille efektiivsust hinnati 216. nädalani. Jätku-uuringu efektiivsuse hindamisel lähtuti muutustest kortikosteroidide kasutamises, arsti üldhinnangust (PGA, *Physician's Global Assessment*) haiguse aktiivsusele ning elukvaliteedi paranemisest põletikulise soolehaiguse küsimustiku (IBDQ, *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) alusel.

Tabel 9
Uuringute PURSUIT-Induction ja PURSUIT-Maintenance peamised efektiivsuse näitajad

PURSUIT-Induction			
	Platseebo N = 251	Golimumab 200/100 mg N = 253	
Patsientide protsent			
Kliinilise ravivastusega patsiendid 6. nädalal ^a	30%	51%**	
Kliinilise remissiooniga patsiendid 6. nädalal ^b	6%	18%**	
Limaskesta paranemisega patsiendid 6. nädalal ^c	29%	42%*	
PURSUIT-Maintenance			
	Platseebo ^d N = 154	Golimumab 50 mg N = 151	Golimumab 100 mg N = 151
Patsientide protsent			
Ravivastuse säilitamine (kliinilise ravivastusega patsiendid 54 nädala jooksul) ^e	31%	47%*	50%**
Püsiv remissioon (kliinilise remissiooniga patsiendid nii 30. nädalal kui ka 54. nädalal) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = patsientide arv

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a Defineeritud kui Mayo skoori langus ≥ 30% ja ≥ 3 punkti võrra võrreldes lähtetasemega, millega kaasneb pärasoole veritsuse alaskoori langus ≥ 1 võrra, või pärasoole veritsuse alaskoor 0 või 1.

^b Defineeritud kui Mayo skoor ≤ 2 punkti, millest ükski individuaalne alaskoor ei ole > 1.

^c Defineeritud kui 0 või 1 Mayo skoori endoskoopia alaskooril.

^d Ainult golimumabi induksioon.

^e Patsientidel hinnati haavandilise koliidi aktiivsust osalise Mayo skoori abil iga 4 nädala järel (endoskoopia kinnitas ravivastuse kadu). Seega patsient, kellel ravivastus säilis, näitas pidevat kliinilist ravivastust igal hindamisel 54 nädala jooksul.

^f Patsient pidi olema remissioonis nii 30. kui ka 54. nädalal (ilma et ravivastus oleks kordagi kadunud 54 nädala jooksul), et saavutada püsiv remissioon.

^g Alla 80 kg kehakaaluga patsientide seas saavutas püsiva kliinilise remissiooni suurem osa 50 mg säilitusravi saanud patsientidest võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Golimumabi ravi saanud patsientidest 50 mg grupis (42%, nominaalne p-väärtus < 0,05) ja 100 mg grupis (42%, p < 0,005) saavutas võrreldes platseebo grupi patsientidega (27%) suurem osa püsiva limaskesta paranemise (patsiendid limaskesta paranemisega nii 30. kui ka 54. nädalal).

PURSUIT-Maintenance uuringu alguses sai 54% patsientidest (247/456) kortikosteroide. Neist säilitas

kliinilise vastuse 54. nädalaks ega võtnud 54. nädalal kortikosteroide 50 mg grupis (38%, 30/78) ja 100 mg grupis (30%, 25/82) suurem protsent patsiente kui platseebogrupis (21%, 18/87). Patsientide protsent, kes lõpetas kortikosteroidide võtmise 54. nädalaks oli suurem 50 mg grupis (41%, 32/78) ja 100 mg grupis (33%, 27/82) võrreldes platseebogrupiga (22%, 19/87). Kõigi jätku-uuringusse sisenenud patsientide seas püsis isikute osakaal, kes kortikosteroide enam kasutama ei hakanud, üldiselt samasugusena 216. nädalani.

Patsientidele, kes ei saavutanud kliinilist ravivastust 6. nädalaks uuringus *PURSUIT-Induction*, annustati 100 mg golimumabi iga 4 nädala järel uuringus *PURSUIT-Maintenance*. 14. nädalal oli 28% neist patsientidest saavutanud ravivastuse, mis defineeriti osalise Mayo skoorina (vähenemine ≥ 3 punkti võrreldes induktsiooni algusega). 54. nädalal olid nendel patsientidel täheldatud kliinilised tulemused sarnased kliiniliste tulemustega, millest teatati 6. nädalaks kliinilise ravivastuse saavutanud patsientidel.

Golimumab parandas võrreldes ravi algusega 6. nädalaks oluliselt elukvaliteeti, mida mõõdeti haigusspetsiifilise küsimustiku IBDQ (*inflammatory bowel disease questionnaire*, põletikulise soolehaiguse küsimustik) abil. Golimumabi säilitusravi saanud patsientidel säilis IBDQ abil mõõdetud elukvaliteedi paranemine 54 nädala jooksul.

Ligikaudu 63% patsientidest, kes said golimumabi jätku-uuringu alguses, jätkasid ravi kuni uuringu lõpuni (viimane golimumabi annus manustati 212. nädalal).

Lapsed

Haavandiline koliit lastel

Golimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati III faasi mitmekeskuselises avatud uuringus (*PURSUIT 2*), millesse kaasati 2...17-aastased lapsed, kellel oli mõõdukas kuni raske aktiivne haavandiline koliit, mida määratleti kui ravieelset Mayo koguskoori 6 kuni 12 (kaasa arvatud), endoskoopia alaskooriga ≥ 2 . Varem TNF- α vastaste ainetega ravi saanud lapsed uuringusse ei sobinud. Enamik neist 69 osalejast (97,1%) said haavandilise koliidi tõttu ravimeid (kortikosteroide, immunomodulaatorid ja/või 5-ASA); 52,2% osalejatest said kortikosteroide ning 88,4% said suukaudset 5-ASA-t. Osalejate keskmine vanus oli 13,4 aastat (vahemik 4...17). 53,6% (37) osalejatest olid naissoost. Keskmine kehakaal oli 52,4 kg (vahemik 16...107). Kogu golimumabi populatsiooni ravieelsed haiguse omadused olid representatiivsed ka mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga laste puhul.

Induktsioonravi faasis (0-nädal kuni 6. nädal) manustati lastele 0-nädalal ja 2. nädalal subkutaanselt golimumabi annus vastavalt kehakaalule. Lapsed kehakaaluga ≥ 45 kg said fikseeritud induktsioonannused 200 mg subkutaanselt 0-nädalal ja 100 mg 2. nädalal. Lapsed kehakaaluga < 45 kg said kehapiinna alusel kohandatud induktsioonannused 120 mg/m² (kuni maksimaalse annuseni 200 mg) subkutaanselt 0-nädalal ja 60 mg/m² (kuni maksimaalse annuseni 100 mg) subkutaanselt 2. nädalal. 6. nädalal hinnati lapsi ravimi efektiivsuse ja ohutuse osas.

Golimumabile kliinilise ravivastuse (Mayo koguskoori langus $\geq 30\%$ ja ≥ 3 punkti võrra võrreldes lähtetasemega, millega kaasneb pärasoole veritsuse alaskoori langus ≥ 1 võrra või pärasoole veritsuse alaskoor 0 või 1 kohaliku endoskoopia alaskoori järgi) saavutanud lapsed jätkasid säilitusravi faasis (6. nädal kuni 54. nädal) ravi subkutaanse golimumabi annusega 100 mg (lapsed kehakaaluga ≥ 45 kg) või 60 mg/m² (lapsed kehakaaluga < 45 kg) iga 4 nädala järel kuni 50. nädalani. Lastele, kes ei olnud 6. nädalaks ravivastust saavutanud, võidi manustada lisaannused 6. nädalal ja 10. nädalal, millele järgnes ravivastuse hindamine 14. nädalal, et teha kindlaks, kas need lapsed jätkavad golimumabi manustamist iga 4 nädala järel kuni 50. nädalani. Säilitusravi faasi alustanud 41 lapsest püsisid 54. nädalani uuringus 39 last (neile tehti Mayo koguskoori efektiivsushindamine).

Mayo skoori abil mõõdetud kliinilise remissiooni esmane tulemusnäitaja määratleti Mayo skoorina ≤ 2 punkti, millest ükski individuaalne alaskoor ei olnud > 1 (kohaliku endoskoopia spetsialisti poolt hinnatud Mayo endoskoopia alaskoori alusel). 6. nädalal esines kliiniline remissioon kokku 22 lapsel (31,9%). 54. nädalal oli kliinilises remissioonis 31,7% lastest, kellel esines kliiniline remissioon 6. nädalal.

Tabel 10
Uuringute PURSUIT 2–Induction ja PURSUIT 2–Maintenance peamised efektiivsuse näitajad

PURSUIT 2–Induction	
Esmane tulemusnäitaja	Golimumab n = 69
Isikud, kes olid 6. nädalal Mayo skoori alusel kliinilises remissioonis	22 (31,9%)
Peamised teised tulemusnäitajad	
6. nädalal kliinilises remissioonis isikud ^b	39 (56,5%)
6. nädalal endoskoopilise paranemisega isikud ^c	28 (40,6%)
PURSUIT 2–Maintenance	
Peamised teised tulemusnäitajad	Golimumab n = 41
Isikud, kes olid 54. nädalal Mayo skoori alusel kliinilises remissioonis ^{a,e}	13 (31,7%)
54. nädalal endoskoopilise paranemisega isikud ^c	15 (36,6%)
54. nädalal Mayo skoori alusel kliinilises remissioonis isikud, osalejatest, kes olid kliinilises remissioonis 6. nädalal ^{a,d,e}	12 (54,5%)

n = patsientide arv

^a Kliinilist remissiooni määratleti kui Mayo skoori ≤ 2 punkti, millest ükski individuaalne alaskoor ei ole > 1 .

^b Kliinilist ravivastust määratleti kui Mayo skoori langus $\geq 30\%$ ja ≥ 3 punkti võrra võrreldes lähtetasemega, millega kaasneb pärasoole veritsuse alaskoori langus ≥ 1 võrra või pärasoole veritsuse alaskoor 0 või 1.

^c Endoskoopilist paranemist määratleti kui endoskoopia alaskoori 0 või 1 kohaliku endoskoopia järgi.

^d Nimetaja moodustavad patsiendid, kes olid 6. nädalal kliinilises remissioonis.

^e Isikud, kellel puudus 54. nädalal endoskoopia skoor, loeti nende hulka, kellel puudus kliiniline remissioon.

Immunogeensus

Ravi ajal golimumabiga võivad tekkida golimumabivastased antikehad. Golimumabivastaste antikehade teke võib olla seotud golimumabi süsteemse ekspositsiooni vähenemisega, kuid antikehade tekke ja efektiivsuse vahel ei ole täheldatud ilmset korrelatsiooni. Golimumabivastaste antikehade olemasolu võib suurendada süstekoha reaktsioonide riski (vt lõik 4.8).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast ühekordse annuse subkutaanset manustamist tervetele isikutele või reumatoidartriidiga patsientidele oli mediaanne golimumabi maksimaalse plasmakontsentratsiooni (T_{max}) saavutamise aeg 2...6 ööpäeva. Pärast ühekordse 50 mg golimumabi annuse subkutaanset manustamist tervetele

isikutele saavutati keskmine ($\pm$ standardhälve) maksimaalne seerumikontsentratsioon (C_{max}) $3,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g/ml}$.

Pärast ühekordse 100 mg subkutaanse annuse manustamist oli golimumabi imendumine sarnane nii manustamisel õlavarde, kõhupiirkonda kui ka reide ja keskmine absoluutne biosaadavus oli 51%. Kuna golimumabi farmakokineetika oli pärast subkutaanset manustamist ligikaudu proportsionaalne annusega, arvatakse, et golimumabi 50 mg ja 200 mg annuse absoluutne biosaadavus on sarnane.

Jaotumine

Pärast ühekordset intravenoosset manustamist oli keskmine jaotusruumala 115 ± 19 ml kg kohta.

Eritumine

Golimumabi süsteemne kliirens oli hinnanguliselt $6,9 \pm 2,0$ ml ööpäevas kg kohta. Terminaalne poolväärtusaeg oli tervetel isikutel hinnanguliselt ligikaudu 12 ± 3 päeva ja samasuguseid väärtusi täheldati ka reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi või haavandilise koliidiga patsientidel.

Kui 50 mg golimumabi manustati subkutaanselt reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi või anküloseeriva spondüliidiga patsientidele iga 4 nädala järel, saavutati ravimi tasakaalukontsentratsioon vereseerumis 12. nädalaks. Pärast 50 mg golimumabi subkutaanset manustamist iga 4 nädala järel (samaaegselt metotreksaatraviga) reumatoidartriidiga patsientidele (kelle reumatoidartriit oli aktiivne vaatamata ravile metotreksaadiga) oli keskmine ($\pm$ standardhälve) minimaalne tasakaalukontsentratsioon seerumis ligikaudu $0,6 \pm 0,4$ µg/ml, ligikaudu $0,5 \pm 0,4$ µg/ml aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidel ning ligikaudu $0,8 \pm 0,4$ µg/ml anküloseeriva spondüliidiga patsientidel. Golimumabi keskmine minimaalne tasakaalukontsentratsioon seerumis nr-axSpA patsientidel oli sarnane anküloseeriva spondüliidiga patsientidega, kes kasutasid 50 mg golimumabi iga 4 nädala järel.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi või anküloseeriva spondüliidiga patsientidel, kes ei saanud samaaegselt metotreksaati, olid golimumabi minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid vereplasmas ligikaudu 30% võrra väiksemad kui patsientidel, kes said golimumabi koos metotreksaadiga. Piiratud arvul reumatoidartriidiga patsientidel, keda raviti subkutaanse golimumabiga 6 kuu jooksul, vähendas metotreksaadi samaaegne kasutamine golimumabi näivat kliirensit umbes 36% võrra. Samas näitas populatsiooni farmakokineetiline analüüs, et NSAID-de, suukaudselt manustatavate kortikosteroidide või sulfasalasiini samaaegne kasutamine ei mõjutanud golimumabi näivat kliirensit. Pärast 200 mg ja 100 mg golimumabi induktsioonannuseid vastavalt 0. ja 2. nädalal ning seejärel 50 mg või 100 mg golimumabi säilitusannuste subkutaanset manustamist iga nelja nädala järel haavandilise koliidiga patsientidele, saavutati golimumabi tasakaalukontsentratsioon seerumis ligikaudu 14 nädalat peale ravi algust. Säilitusravi ajal iga nelja nädala järel subkutaanselt manustatud 50 mg või 100 mg golimumabi tulemusel oli püsiseisundi keskmine miinimumkontsentratsioon seerumis vastavalt $0,9 \pm 0,5$ µg/ml ja $1,8 \pm 1,1$ µg/ml.

Haavandilise koliidiga patsientidele, keda raviti iga nelja nädala järel subkutaanselt manustatud 50 mg või 100 mg golimumabi annustega, ei avaldanud samaaegne immunomodulaatorite manustamine olulist mõju golimumabi püsiseisundi miinimumkontsentratsioonile. Patsientidel, kellel olid tekkinud antikehad golimumabi suhtes, oli golimumabi minimaalne tasakaalukontsentratsioon üldiselt väike (vt lõik 5.1).

Haavandiline koliit lastel

Golimumabi farmakokineetika oli haavandilise koliidiga lastel ja täiskasvanud patsientidel sarnane. Populatsiooni farmakokineetika kinnitas, et Golimumabi soovitatava raviskeemiga saavutati lastel täiskasvanutega sarnased või veidi suuremad golimumabi seerumikontsentratsioonid kogu kehakaaluvahemiku lõikes.

Lineaarsus

Pärast ühekordse intravenoosse annuse (annusevahemikus 0,1...10,0 mg/kg) manustamist reumatoidartriidiga patsientidele oli golimumabi farmakokineetika ligikaudu proportsionaalne annusega. Ka pärast ühekordse subkutaanse annuse (annusevahemikus 50 mg...400 mg) manustamist tervetele isikutele oli golimumabi farmakokineetika ligikaudu proportsionaalne annusega.

Kehakaalu mõju farmakokineetikale

Esines kalduvus golimumabi suuremale näivale kliirensile suurema kehakaalu puhul (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Mutageensuse uuringuid, fertiilsuse uuringuid loomadel ega pikaajalisi kartsinogeensuse uuringuid ei ole golimumabiga läbi viidud.

Hiirtel teostatud fertiilsuse ja üldise reproduktiivse funktsiooni uuringutes, kus kasutati analoogseid hiire TNF- α funktsionaalset aktiivsust selektiivselt inhibeerivaid antikehi, vähenes tiinete hiirte arv. Ei ole teada, kas see leid oli põhjustatud toimest isastele ja/või emastele isenditele. Hiirtel teostatud arengutoksilisuse uuringus, kus kasutati samu analoogseid antikehi, ja uuringus, kus *Cynomolgus*'e

ahvidele manustati golimumabi, ei täheldatud toksilisust emasloomale, embrüotoksilisust ega teratogeensust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sorbitool (E420)
Histidiin
Histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat
Poloksameer 188
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

GOBIVAZ'i võib ühekordselt hoida kuni 30 päeva temperatuuril kuni 25 °C, kuid mitte ületada kõlblikkusaeg, mis on trükitud karbile. Karbile tuleb kirjutada uus kõlblikkusaeg (kuni 30 päeva pärast külmkapist välja võtmist).

Kui GOBIVAZ'i on säilitatud toatemperatuuril, ei tohi seda enam külmkappi tagasi panna. GOBIVAZ tuleb hävitada, kui seda ei ole kasutatud toatemperatuuril hoidmise 30 päeva jooksul.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

GOBIVAZ 100 mg süstelahus süstlis

1 ml lahust (I tüüpi klaasist) süstlis, millele on kinnitatud nõel (roostevabast terasest) ja nõelakate. GOBIVAZ on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 süstlit ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 3 süstlit (3 pakendit ühe süstliga).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

GOBIVAZ on ühekordseks kasutamiseks mõeldud ühekordseks kasutamiseks mõeldud süstlis. Igas pakendis on juhised, kus kirjeldatakse põhjalikult süstli kasutamist.

Pärast külmkapist väljavõtmist tuleb süstlit lasta soojeneda toatemperatuurini, oodates ligikaudu 30 minutit enne GOBIVAZ'i süstimist. Süstlit ei tohi loksutada.

Lahus on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvusetu kuni helekollane ja võib sisaldada veidi väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi. Selline välimus ei ole valku sisaldavate lahuste puhul ebaharilik. GOBIVAZ'i ei tohi kasutada, kui lahus on muutnud värvi, on hägune või sisaldab nähtavaid võõrosakesi.

Üldised juhised GOBIVAZ'i süstli ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1988/007 1 süstel
EU/1/25/1988/008 3 süstlit

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. november 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GOBIVAZ 100 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

GOBIVAZ 100 mg süstelahus pen-süstlis

Üks 1 ml pen-süstel sisaldab 100 mg golimumabi*.

- * Inimese IgG1κ monoklonaalne antikeha, mida toodetakse hiire hübriidoomi rakuliinil rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga pen-süstel sisaldab 41 mg sorbitooli (E420) 100 mg annuse kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Lahus on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvusetu kuni helekollane.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

GOBIVAZ kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud:

- mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, kellel ravivastus haigust modifitseerivatele ravimitele, sh metotreksaadile, on olnud ebapiisav;
- raske aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, kes ei ole varem saanud ravi metotreksaadiga.

On näidatud, et golimumab kombinatsioonis metotreksaadiga vähendab röntgenoloogiliselt hinnatud liigesekahjustuse progresseerumise kiirust ning parandab füüsilist funktsiooni.

Teave polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi näidustuse kohta: vt GOBIVAZ 50 mg ravimi omaduste kokkuvõte.

Psoriaatiline artriit

GOBIVAZ monoterapiiana või kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel, kellel ravivastus haigust modifitseerivatele ravimitele on olnud ebapiisav. On näidatud, et golimumab vähendab röntgenoloogiliselt hinnatud haiguse sümmeetrilise polüartikuliidi alatüüpidega (vt lõik 5.1) patsientidel perifeerset liigesekahjustuste progresseerumise kiirust ja parandab füüsilist funktsiooni.

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit

GOBIVAZ on näidustatud raske aktiivse anküloseeriva spondüliidi raviks täiskasvanutel, kellel ravivastus tavaravile on olnud ebapiisav.

Röntgenograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

GOBIVAZ on näidustatud röntgenograafilise leiuta raske aktiivse aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutel, kellel esinevad põletiku objektiivsed tunnused, millele viitavad C-reaktiivse valguga taseme tõusu ja/või magnetresonantstomograafia leiud ning kellel ravivastus mittesteroidsetele põletikuvastastele ainetele on olnud ebapiisav või esineb nende talumatus.

Haavandiline koliit

GOBIVAZ on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel ravivastus tavaravile, sh kortikosteroididele ja 6-merkaptopuriinile või asatiopriinile, on olnud ebapiisav või esineb nende talumatus või vastunäidustused.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peavad alustama ning ravi kulgu jälgima reumatoidartriidi (RA), psoriaatilise artriidi (PsA), anküloseeriva spondüliidi (AS), röntgenograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi (nr-axSpA) või haavandilise koliidi diagnoosimise ja ravi kogemustega spetsialistid. GOBIVAZ'iga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendi kaart.

Annustamine

Reumatoidartriit

GOBIVAZ 50 mg manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval. GOBIVAZ'i tuleb manustada samaaegselt metotreksaadiga.

Psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit või röntgenograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit
GOBIVAZ 50 mg manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval.

Olemasolevate andmete kohaselt saavutatakse kõigil eelpool loetletud näidustustel kliiniline vastus tavaliselt 12...14 ravinädala jooksul (pärast 3...4 annust). Ravi jätkamist peab hoolikalt kaaluma patsientide puhul, kes selle aja jooksul ravile ei reageeri.

Patsiendid kehakaaluga üle 100 kg

Kui üle 100 kg kehakaaluga patsientidel, kellel on RA, PsA, AS või nr-axSpA, ei avaldu piisav kliiniline vastus kõigil eelpool loetletud näidustustel pärast 3 või 4 annuse manustamist, võib kaaluda golimumabi annuse suurendamist 100 mg-ni üks kord kuus, võttes arvesse teatud tõsiste kõrvaltoimete suuremat tekkeriski 100 mg annuse kasutamisel võrreldes 50 mg annusega (vt lõik 4.8). Ravi jätkamist peab hoolikalt kaaluma patsientide puhul, kes ei reageeri ravile ka pärast 3...4 täiendavat 100 mg annust.

Haavandiline koliit

Patsiendid kehakaaluga alla 80 kg

GOBIVAZ'i manustamisel on algannus 200 mg, millele järgneb 100 mg 2. nädalal. Piisava ravivastusega patsientidele tuleb manustada 50 mg 6. nädalal ja seejärel iga 4 nädala järel. Ebapiisava ravivastusega patsientidel võib olla kasu ravi jätkamisest annusega 100 mg 6. nädalal ja seejärel iga 4 nädala järel (vt lõik 5.1).

Patsiendid kehakaaluga 80 kg ja rohkem

GOBIVAZ'i manustatakse algannuses 200 mg, millele järgneb 100 mg 2. nädalal ning seejärel 100 mg iga 4 nädala järel (vt lõik 5.1).

Säilitusravi ajal võib kortikosteroidide annust vähendada vastavalt ravijuhenditele.

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 12...14 ravinädala

jooksul (peale 4 annust). Kui selle aja jooksul ei ole terapeutilist efekti ilmnenud, tuleb edasine raviskeem üle vaadata.

Annuse vahelejäätmine

Kui patsient unustab süstida GOBIVAZ'i ettenähtud kuupäeval, tuleb ununenud annus süstida niipea, kui see patsiendile meenub. Patsientidele tuleb öelda, et nad ei tohi süstida kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Järgmine annus tuleb manustada järgnevate juhiste kohaselt:

- kui annusega on hilinetud vähem kui 2 nädalat, peab patsient süstima ununenud annuse ja püsima esialgses ajagraafikus;
- kui annusega on hilinetud rohkem kui 2 nädalat, peab patsient süstima ununenud annuse ja selle süstimise kuupäeva alusel tuleb paika panna uus ajagraafik.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 -aastased)

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Neeru- ja maksakahjustus

Nendel patsiendirühmadel ei ole golimumabi kasutamist uuritud. Annustamissoovitusi anda ei saa.

Lapsed

GOBIVAZ'i ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel patsientidel ei ole tõestatud muudel näidustustel kui pJIA ja pUC laste haavandiline koliit. Andmed puuduvad. Puudub GOBIVAZ'i asjakohane kasutus alla 2-aastastel pJIA või laste haavandilise koliidiga patsientidel. GOBIVAZ'i 100 mg pen-süstlit ei ole uuritud laste vanuserühmas ja seda ei ole soovitatav selles populatsioonis kasutada. Annustamise ja manustamise kohta laste haavandilise koliidiga patsientidele (alates 2-aastastest ja kehakaaluga üle 15 kg) vt 50 mg või 100 mg süstli ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2. Annustamise ja manustamise kohta pJIA-ga patsientidele vt 50 mg süstli või 50 mg ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2.

Manustamisviis

GOBIVAZ on subkutaanseks manustamiseks. Pärast õige subkutaanse süstimistehnika omandamist võivad patsiendid ravimit ise süstida, kui arst leiab, et see on sobiv. Vajaduse korral tagatakse meditsiiniline jälgimine. Patsientidele tuleb öelda, et nad süstiksid GOBIVAZ'i täieliku annuse üldise kasutusjuhendi kohaselt, mis on toodud pakendi infolehes. Kui on vaja teha mitu süstet, siis tuleb need teha keha erinevatesse kohtadesse. Iga pen-süstel on ühekordseks kasutamiseks ühel patsiendil ja tuleb kohe pärast kasutamist ära visata.

Juhendit ravimi manustamiseks vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivne tuberkuloos või muud rasked infektsioonid, nagu sepsis ja oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4).

Mõõdukas ja raske südamepuudulikkus (NYHA klass III/IV) (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infektsioonid

Patsiente tuleb enne ja pärast ravi golimumabiga ning selle ajal hoolikalt jälgida infektsioonide, sh tuberkuloosi suhtes. Kuna golimumabi eliminatsioon võib kesta kuni 5 kuud, peab patsiente jälgima kogu selle aja jooksul. Ravi golimumabiga ei tohi jätkata patsiendid, kellel tekib tõsine infektsioon või sepsis (vt lõik 4.3).

Golimumabi ei tohi manustada kliiniliselt olulise aktiivse infektsiooniga patsientidele. Golimumabi määramisel patsientidele, kellel on anamneesis korduvad või kroonilised infektsioonid tuleb rakendada ettevaatust. Patsientidele tuleb öelda, et nad peavad võimaluse korral vältima kokkupuudet infektsioonide võimalike riskiteguritega.

TNF-i blokaatoreid võtavad patsiendid on tõsistele infektsioonidele vastuvõtlikumad. Golimumabi saavatel patsientidel on teatatud bakteriaalsete (sh sepsise ja pneumoonia), mükobakteriaalsete (sh tuberkuloosi), invasiivsete seeninfektsioonide ja oportunistlike infektsioonide tekkest, millest mõned on lõppenud ka surmaga. Mõned nendest tõsistest infektsioonidest on esinenud patsientidel, kes said samaaegselt immunosupressioonravi, mis võis lisaks nende põhihaigusele soodustada infektsioonide teket. Patsiente, kellel tekib ravi ajal golimumabiga uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida ja neil tuleb teha täielik diagnostiline hindamine. Golimumabi manustamine tuleb lõpetada, kui patsiendil tekib uus tõsine infektsioon või sepsis. Sobivat mikroobi- või seentevastast ravi tuleb alustada ja jätkata niikaua, kuni infektsioon on kontrolli alla saadud.

Invasiivsete seeninfektsioonide (nt histoplasmoos, koktsidioidmükoos või blastomükoos) suure levimusega piirkondades elanud või reisinud patsientide puhul tuleb enne golimumabiga ravi alustamist hoolikalt kaaluda golimumab-ravist saadava kasu ja riskide suhet. Golimumabiga ravitud riskirühma patsientidel tuleb kahtlustada invasiivset seeninfektsiooni, kui neil tekib tõsine süsteemne haigus. Kui võimalik, peab diagnoosimine ja empiirilise seenevastase ravi manustamine neil patsientidel toimuma koostöös arstiga, kellel on kogemus invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide ravimisel.

Tuberkuloos

Golimumabi saanud patsientidel on teatatud tuberkuloosi juhtudest. Tuleb märkida, et enamikul nendest juhtudest oli tegemist kopsuvälise tuberkuloosiga, mis oli lokaalne või dissemineerunud.

Enne ravi alustamist golimumabiga tuleb kõiki patsiente hinnata nii aktiivse kui ka inaktiivse („latentse“) tuberkuloosi suhtes. See hindamine peab sisaldama põhjalikku patsiendi meditsiinilise anamneesi koostamist koos küsimustega põetud tuberkuloosi või võimaliku eelneva kokkupuute kohta tuberkuloosiga ning varasema ja/või praeguse immunosupressiivse ravi kohta. Kõigile patsientidele tuleb teha vajalikud sõeluuringud, s.o naha või vere tuberkuliinitest ja röntgenülesvõtte rindkerest (kehtida võivad kohalikud soovitusel). Need uuringud on soovitatav kirja panna patsiendi kaardile. Ravimi väljakirjutajad peavad meeles pidama naha tuberkuliinivastase valenegatiivsete tulemuste riski, eriti raskesti haigete või immuunpuudulikkusega patsientide puhul. Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi ravi golimumabiga alustada (vt lõik 4.3).

Kui patsiendil kahtlustatakse latentset tuberkuloosi, tuleb nõu pidada tuberkuloosi ravis kogenud arstiga. Kõikide allpool kirjeldatud olukordade puhul tuleb golimumab-ravist saadava kasu ja riski suhet väga hoolikalt kaaluda.

Inaktiivse („latentse“) tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb enne ravi alustamist golimumabiga alustada latentse tuberkuloosi vastast ravi vastavalt kohalikele soovistele.

Patsientide puhul, kellel on mitmed või olulised tuberkuloosi riskitegurid ja kelle latentse tuberkuloosi testi vastus on negatiivne, tuleb kaaluda tuberkuloosivastase ravi määramist enne ravi alustamist golimumabiga. Tuberkuloosivastase ravi kasutamist enne ravi alustamist golimumabiga tuleb kaaluda ka patsientide puhul, kellel on minevikus anamneesis latentne või aktiivne tuberkuloos ja kelle puhul kohase ravikuuri läbimist ei saa kinnitada.

Golimumabiga ravitud patsientidel on ilmnenu aktiivne tuberkuloos latentse tuberkuloosi ravi ajal ja pärast ravi. Golimumabi saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida aktiivse tuberkuloosi nähtude ja

sümptomite suhtes, sh patsiente, kelle latentse tuberkuloosi testi vastus oli negatiivne; patsiente, kes saavad latentse tuberkuloosi ravi või patsiente, kellel on eelnevalt ravitud tuberkuloosi infektsiooni. Kõigile patsientidele tuleb öelda, et nad pöörduksid arsti poole, kui ravi ajal golimumabiga või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud/sümptomid (nt püsiv köha, kõhnumine/kehakaalu langus, subfebrilne palavik).

Hepatiit B viiruse (HBV) reaktivatsioon

Hepatiit B reaktivatsiooni on esinenud patsientidel, kes on selle viiruse kroonilised kandjad (st pinnaantigeen-positiivne) ja saavad TNF-i antagonistide, sh golimumabi. Mõned juhud on lõppenud surmaga.

Enne ravi alustamist golimumabiga tuleb patsiente kontrollida HBV infektsiooni suhtes. HBV positiivsete patsientide osas on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravi kogemust omava arstiga. Golimumab-ravi vajavaid HBV kandjaid tuleb kogu ravi ajal ning mitme kuu jooksul pärast ravi lõppu hoolikalt jälgida aktiivse HBV infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Puuduvad piisavad andmed HBV reaktivatsiooni vältimiseks samaaegselt viirusevastast ravi ja ravi TNF-i antagonistiga saavate HBV kandjatest patsientide ravimise kohta. Patsientidel, kellel areneb HBV reaktivatsioon, tuleb ravi golimumabiga katkestada ja alustada tõhusat viirusevastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

TNF-i blokeeriva ravi võimalik roll pahaloomuliste kasvaja tekkes ei ole teada. Praeguste teadmiste kohaselt ei saa TNF-i antagonistidega ravitud patsientidel lümfoomide, leukeemia ja teiste pahaloomuliste kasvaja võimalikku riski välistada. Ettevaatust tuleb rakendada, kui TNF-i blokeeriva ravi kasutamist kaalutakse patsientide puhul, kellel on anamneesis pahaloomulisi kasvaja või kui kaalutakse ravi jätkamist patsientidel, kellel on tekkinud pahaloomuline kasvaja.

Pahaloomulised kasvaja lastel

TNF-i blokeerivate ravimitega (ravi alustamine $\leq$ 18-aastastel) ravitud laste, noorukite ja noorte täiskasvanute (kuni 22-aastaste) hulgas on turuletuleku järgselt teatatud pahaloomulistest kasvajatest, milledest mõned on lõppenud surmaga. Ligikaudu pooled neist olid lümfoomid. Teised juhud olid erinevad pahaloomulised kasvaja ja sealhulgas harva esinevad immunosupressiooniga seotud pahaloomulised kasvaja. Ei saa välistada pahaloomuliste kasvaja tekkimise riski TNF-i blokaatoritega ravitud lastel ja noorukitel.

Lümfoom ja leukeemia

Kõigi TNF-i blokeerivate ravimite (sh GOBIVAZ) kontrollitud osadega kliinilistes uuringutes täheldati patsientide hulgas, kes said TNF-i inhibeerivat ravi rohkem lümfoomi juhte, võrreldes kontrollgrupi patsientidega. Golimumabi IIB ja III faasi reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi kliinilistes uuringutes oli lümfoomi esinemissagedus golimumabiga ravitud patsientidel suurem kui eeldatav esinemissagedus üldpopulatsioonis. Golimumabiga ravitud patsientidel on teatatud leukeemia juhtudest. Pikaajalise, väga aktiivse põletikulise haigusega reumatoidartriidi patsientidel on haigusest tingituna suurenenud oht lümfoomi ja leukeemia tekkeks, mis raskendab võimaliku riski hindamist.

Turuletulekujärgselt on teatatud hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi (HSTCL – *hepatosplenic T-cell lymphoma*) harvadest juhtudest patsientidel, kes on saanud ravi teiste TNF-blokaatoritega (vt lõik 4.8). See harvaesinev T-rakulise lümfoomi vorm on väga agressiivse kuluga ning üldjuhul fataalne. Enamus juhud on esinenud noorukitel ja noortel meessoost täiskasvanutel, kes peaaegu kõik samaaegselt said ka ravi asatiopriini (AZA) või 6-merkaptopuriiniga (6-MP) põletikulise soolehaiguse tõttu. Potentsiaalset riski AZA või 6-MP ja golimumabi kombinatsiooniga tuleb hoolikalt kaaluda. TNF-blokaatoritega ravi saavatel patsientidel ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi tekkeriski.

Muud pahaloomulised kasvaja, v.a lümfoom

Golimumabi IIB ja III faasi reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja haavandilise koliidi kontrollitud osadega kliinilistes uuringutes oli mittelümfoomsete pahaloomuliste kasvaja (v.a mittemelanoomne nahavähk) esinemissagedus sarnane golimumabi grupis ja

kontrollgrupis.

Käärsoole düsplaasia/kartsinoom

Ei ole teada, kas ravi golimumabiga mõjutab düsplaasia või käärsoolevähi tekkeriski. Kõiki haavandilise koliidiga patsiente, kellel esineb suurenenud risk düsplaasia või käärsoolevähi tekkeks (nt patsiendid, kellel esineb pikaajaline haavandiline koliit või primaarne skleroseeruv kolangiit), või kellel on varem esinenud düsplaasia või käärsoolevähk, tuleb enne ravi alustamist ning kogu haiguse vältel regulaarsete intervallidega hinnata düsplaasia arengu suhtes. Selle hindamise hulka kuuluvad kolonoskoopia ning biopsiad kooskõlas kohalike soovitustega. Esmaselt diagnoositud düsplaasiaga patsientidel, kes saavad ravi golimumabiga, tuleb iga patsiendi puhul individuaalselt riski/kasu suhet hoolikalt hinnata ning kaaluda kas ravi jätkata või mitte.

Uurimuslikus kliinilises uuringus, kus püsiva raske astmaga patsientide ravis hinnati golimumabi kasutamist, teatati golimumabiga ravitud patsientidel suuremast hulgast pahaloomulistest kasvajatest võrreldes kontrollgrupi patsientidega (vt lõik 4.8). Selle leiu tähtsus ei ole teada.

Uurimuslikus kliinilises uuringus, kus hinnati teise TNF-i inhibeeriva ravimi infliksimabi kasutamist, teatati mõõduka kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel suuremast hulgast pahaloomulistest kasvajatest (peamiselt kopsu- või pea- ja kaelapiirkonnas) infliksimabi saanud patsientidel võrreldes kontrollgrupiga. Kõik patsiendid olid minevikus palju suitsetanud. Seetõttu tuleb rakendada ettevaatust mis tahes TNF-i antagonistide kasutamisel KOK-iga patsientidel ja samuti patsientidel, kellel on pahaloomuliste kasvajate tekke risk suurenenud rohke suitsetamise tõttu.

Nahavähid

TNFi inhibiitoritega, sh golimumabiga ravitud patsientidel on teatatud melanoomist ja Merkeli raku kartsinoomist (vt lõik 4.8). Perioodiline naha ülevaatus on soovitatav, eriti nahakasvaja riskiteguritega patsientidel.

Südame paispuudulikkus

TNF-blokaatorite, sealhulgas golimumabi kasutamisel on teatatud südame paispuudulikkuse halvenemisest ning südame paispuudulikkuse tekkest. Mõned juhtumid lõppesid surmaga. Teise TNF-i antagonistiga teostatud kliinilises uuringus on täheldatud südame paispuudulikkuse süvenemist ja südame paispuudulikkusest tingitud suremuse suurenemist. Südame paispuudulikkusega patsientidel ei ole golimumabi kasutamist uuritud. Kerge südamepuudulikkusega (NYHA klass I/II) patsientidel tuleb golimumabi kasutada ettevaatusega. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja ravi golimumabiga tuleb katkestada patsientidel, kellel ilmnevad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (vt lõik 4.3).

Neuroloogilised häired

TNF-i blokeerivate ravimite (sealhulgas golimumab) kasutamist on seostatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate häirete, sh hulgiskleroosi ja perifeerset demüeliniseerivate haiguste kliiniliste sümptomite ja/või röntgenileiu uue avaldumise või süvenemisega. Enne ravi alustamist golimumabiga tuleb olemasoleva või hiljuti avaldunud demüeliniseeriva häirega patsientidel hoolikalt kaaluda TNF-i inhibeerivast ravist saadavat kasu ja riske. Nimetatud häirete tekkimisel tuleb kaaluda ravi lõpetamist golimumabiga (vt lõik 4.8).

Kirurgia

Golimumabiga ravi ohutust puudutav kogemus patsientidel, kellel on teostatud kirurgilisi protseduure, sh liigeseplastikat on piiratud. Kirurgilise protseduuri planeerimisel tuleb arvesse võtta ravimi pikka poolväärtusaega. Patsienti, kes vajab operatsiooni ravi ajal golimumabiga, tuleb hoolikalt infektsioonide suhtes jälgida ja kasutada kohaseid meetmeid.

Immunosupressioon

TNF-i blokaatorite, sh golimumabi kasutamisega seoses esineb infektsioonide ja pahaloomuliste kasvajate vastaste organismisüsteemide kaitsemehhanismide nõrgenemise võimalus, sest TNF vahendab põletikku ja moduleerib rakulist immuunvastust.

Autoimmuunprotsessid

TNF-i inhibeerivast ravist tingitud suhteline TNF α puudulikkus võib põhjustada autoimmuunprotsesside teket. Kui patsiendil tekivad pärast golimumab-ravi sümptomid, mis viitavad luupusetaolisele sündroomile ja patsiendil on tekkinud antikehad kaheaheelalise DNA suhtes, tuleb ravi golimumabiga katkestada (vt lõik 4.8).

Hematoloogilised häired

TNF-i blokaatoreid, sh golimumabi saavatel patsientidel on teatatud pantsütopeeniast, leukopeeniast, neutropeeniast, agranulotsütoosist, aplastilisest aneemiast ja trombotsütopeeniast. Kõigile patsientidele peab soovutama, et nad otsiksid vältimatut meditsiinilist abi, kui neil kujunevad vere düskraasiale viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, verejooksud, kahvatus). Patsientidel, kellel on tuvastatud olulised hematoloogilised kõrvalekalded, tuleb kaaluda golimumabiga ravi katkestamist.

TNF-i antagonistide ja anakinra samaaegne manustamine

Anakinra ja teise TNF-i blokaatori etanertsepti samaaegsel kasutamisel täheldati kliinilistes uuringutes tõsiseid infektsioone ja neutropeeniat; täiendavat kliinilist kasu ei ilmnenud. Sellise kombinatsioonravi korral täheldatud kõrvaltoimete iseloomu tõttu võib sarnane toksilisus tekkida ka anakinra ja teiste TNF-i blokaatorite kombinatsiooni kasutamisel. Golimumabi ja anakinra kombinatsiooni ei ole soovitatav kasutada.

TNF-i antagonistide ja abatsepti samaaegne manustamine

Kliinilistes uuringutes on TNF-i antagonistide ja abatsepti samaaegset manustamist seostatud infektsioonide (sh tõsiste infektsioonide) tekke riski suurenemisega ilma suurenenud kliinilise kasuta, võrreldes ainult TNF-i antagonistide manustamisega. Golimumabi ja abatsepti kombinatsiooni ei ole soovitatav kasutada.

Samaaegne manustamine koos teiste bioloogiliste preparaatidega

Golimumabi samaaegse kasutamise kohta koos teiste bioloogiliste preparaatidega, mida kasutatakse samade seisundite raviks kui golimumabi, on ebapiisavalt teavet. Golimumabi samaaegset kasutamist koos nende bioloogiliste preparaatidega ei soovitata võimaliku infektsiooni suurenenud tekkeriski ja teiste võimalike farmakoloogiliste koostoimete tõttu.

Bioloogiliste DMARD-ide vahetamine

Üleminekul ühelt bioloogiliselt ravimilt teisele tuleb olla hoolikas ja jätkata patsientide jälgimist, sest kattuv bioloogiline aktiivsus võib veelgi suurendada kõrvaltoimete, sh infektsioonide riski.

Vaktsineerimised/terapeutilised nakkusetekitajad

Golimumabiga ravitavatele patsientidele võib samaaegselt manustada ka vaktsiine, v.a elusvaktsiine (vt lõigud 4.5 ja 4.6). Andmeid on piiratud elusvaktsiiniga vaktsineerimise reaktsiooni või elusvaktsiinidega sekundaarselt ülekantud infektsioonide kohta anti-TNF ravi saavatel patsientidel. Elusvaktsiinide kasutamine võib põhjustada kliinilisi infektsioone, sh levivaid infektsioone.

Terapeutiliste nakkusetekitajate, nagu nõrgestatud elusbakterite, muud kasutusotstarbed (nt BCG põiesisene instillatsioon vähi raviks) võivad põhjustada kliinilisi infektsioone, sh levivaid infektsioone. Soovitatav on terapeutilisi nakkusetekitajaid samaaegselt golimumabiga mitte manustada.

Allergilised reaktsioonid

Turuletoomise järgselt on pärast golimumabi manustamist teatatud tõsistest süsteemsetest ülitundlikkusreaktsioonidest (sealhulgas anafülaaktiline reaktsioon). Mõned nimetatud reaktsioonid avaldusid juba pärast esmakordset golimumabi manustamist. Anafülaaktilise reaktsiooni või muu tõsise allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb golimumabi manustamine otsekohe lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 -aastased)

III faasi reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja haavandilise koliidi uuringutes oli kõrvaltoimete, tõsiste kõrvaltoimete ja tõsiste infektsioonide esinemissagedus golimumabi saanud 65-aastastel või vanematel patsientidel üldiselt võrreldav nooremate patsientide puhul täheldatuga. Siiski tuleb rakendada ettevaatust, kui ravitakse eakaid ja pöörata erilist tähelepanu infektsioonide esinemisele. Nr-axSpA uuringus ei osalenud 45-aastaseid ja vanemaid patsiente.

Neeru- ja maksakahjustus

Neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole golimumabiga spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Maksafunktsiooni kahjustusega isikutel tuleb golimumabi kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Sorbitool

GOBIVAZ sisaldab sorbitooli (E420). Harvaesineva päriliku fruktoositalumatusega patsientidel tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimitega ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegselt kasutamisel tekkiva liittoimega (vt lõik 2).

Võimalikud ravimivead

GOBIVAZ on registreeritud tugevustena 50 mg ja 100 mg subkutaanseks manustamiseks. On oluline, et õige annuse manustamiseks kasutatakse õige tugevusega ravimit, nii nagu on kirjas annustamise lõigus (vt lõik 4.2). Õiget tugevust tuleb hoolikalt valida, et ei teki ravimi alaannustamist ega üleannustamist patsiendile.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Samaaegne kasutamine koos teiste bioloogiliste preparaatidega

Golimumabi kombineerimine teiste bioloogiliste preparaatidega (sh anakinra ja abatseptiga), mida kasutatakse samade seisundite ravimiseks kui golimumabi, ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Elusvaktsiinid/terapeutilised nakkusetekitajad

Elusvaktsiine ei tohi samaaegselt golimumabiga manustada (vt lõigud 4.4 ja 4.6). Terapeutilisi

nakkusetekitajaid ei tohi samaaegselt golimumabiga manustada (vt lõik 4.4).

Metotreksaat

Kuigi metotreksaadi samaaegne kasutamine põhjustab reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi või anküloseeriva spondüliidiga patsientidel golimumabi minimaalsete tasakaalukontsentratsioonide suurenemist, ei viita andmed sellele, et golimumabi või metotreksaadi annust on vaja kohandada (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama adekvaatseid rasestumisvastaseid vahendeid ja jätkama nende kasutamist vähemalt 6 kuu jooksul pärast viimast ravitsükli golimumabiga.

Rasedus

Tead on mõõdukas hulk (ligikaudu 400) golimumabiga raseduse ajal kokku puutunud ja teadaoleva tulemusega lõppenud elussünde, sh 220 rasedust, mille puhul toimus ekspositsioon raseduse esimesel trimestril. Põhja-Euroopas läbiviidud populatsioonipõhises uuringus, mis hõlmas 131 rasedust (ja 134 imikut), esines golimumabiga emakasisese kokkupuute järgselt 6 juhul 134-st (4,5%) tõsine kaasasündinud arenguhäire. Mittebioloogilise süsteemse raviga kokkupuute korral esines seda 599-l juhul 10 823-st (5,5%) ja uuringu üldpopulatsioonis oli vastav näitaja 4,6%. Segavate muutujatega kohandatud šansside suhted olid vastavalt OR 0,79 (95% CI 0,35...1,81) golimumabi puhul võrreldes mittebioloogilise süsteemse raviga ja OR 0,95 (95% CI 0,42...2,16) golimumabi puhul võrreldes üldpopulatsiooniga.

TNF-i inhibeerimise tõttu võib raseduse ajal manustatud golimumab mõjutada vastsündinu normaalseid immuunvastuseid. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Olemasolev kliiniline kogemus on piiratud. Golimumabi tohib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral.

Golimumab läbib platsenta. Raseduse ajal saadud TNF-i blokeeriva monoklonaalse antikeha ravi järel on märgatud antikeha ravitud naiste vastsündinute seerumis kuni 6 kuu jooksul. Sellest tulenevalt võib neil vastsündinutel olla kõrgeenenud infektsioonide tekkerisk. Elusate vaktsiinide kasutamine vastsündinutel, kes on emakasiseselt olnud kokkupuutes golimumabiga, ei ole soovitatav 6 kuud pärast emale raseduse ajal tehtud golimumabi süstet (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Imetamine

Ei ole teada, kas golimumab eritub rinnapiima või imendub pärast sissevõtmist süsteemselt. On näidatud, et golimumab eritub ahvide rinnapiima; kuna inimese immunoglobuliinid erituvad rinnapiima, ei tohi naised ravi ajal golimumabiga ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast seda last rinnaga toita.

Fertiilsus

Fertiilsusuuringuid katseloomadel ei ole golimumabiga läbi viidud. Fertiilsusuuring hiirtel, mis viidi läbi analoogilise antikehaga, mis inhibeerib selektiivselt hiire TNF α funktsionaalset aktiivsust, ei näidanud olulist toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

GOBIVAZ mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Pärast GOBIVAZ'i manustamist võib siiski tekkida pearinglus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi ja haavandilise koliidi kesksete uuringute kontrollitud perioodil oli kõige sagedasemaks kõrvaltoimeks ülemiste hingamisteede infektsioon, mida täheldati 12,6%-l golimumabiga ravitud patsientidest võrrelduna 11,0%-ga kontrollgrupi patsientidest. Kõige tõsisemateks kõrvaltoimeteks, mida golimumabi kasutamisel on täheldatud, on tõsised infektsioonid (sealhulgas sepsis, kopsupõletik, tuberkuloos, invasiivsed seeninfektsioonid ja oportunistlikud infektsioonid), demüeliniseerivad häired, HBV reaktivatsioon, südame paispuudulikkus, autoimmuunsed protsessid (luupuselaadne sündroom), hematoloogilised reaktsioonid, tõsine süsteemne ülitundlikkus (sh anafülaktiline reaktsioon), vaskuliit, lümfoom ja leukeemia (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete nimekiri tabelina

Tabelis 1 on loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati golimumabi kliinilistes uuringutes ning millest on teatatud golimumabi turuletoomise järgse kogemuse vältel kogu maailmas. Ravimi kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside kaupa esinemissageduste pealkirjade alla, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas sageduserühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1
Kõrvaltoimete kokkuvõte tabeli kujul

Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage: Ülemiste hingamisteede infektsioon (nasofarüngiit, farüngiit, larüngiit ja riniit) Sage: Bakteriaalsed infektsioonid (nt tselluliit), alumiste hingamisteede infektsioon (nt pneumoonia), viirusinfektsioonid (nt gripp ja herpes), bronhiit, sinusiit, pindmised seeninfektsioonid, abstsess Aeg-ajalt: Sepsis, sh septiline šokk, püelonefriit Harv: Tuberkuloos, oportunistlikud infektsioonid (nt invasiivsed seeninfektsioonid [histoplasmoos, koktsidioidmükooos, pneumotsütoos], bakteriaalne, atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon ja algloomadest põhjustatud infektsioon), B-hepatiidi reaktivatsioon, bakteriaalne artriit, infektsioosne bursiit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja	Aeg-ajalt: Kasvaja (nt nahavähk, skvamöösarakuline kartsinoom ja melanotsüütneevus) Harv: Lümfoom, leukeemia, melanoom, Merkeli raku kartsinoom Teadmata: Hepatospleeniline T-rakuline lümfoom*, Kaposi sarkoom
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage: Leukopeenia (sh neutropeenia), aneemia Aeg-ajalt: Trombotsütopeenia, pantsütopeenia Harv: Aplastiline aneemia, agranulotsütoos
Immuunsüsteemi häired	Sage: Allergilised reaktsioonid (bronhospasm, ülitundlikkus, urtikaaria), positiivsed autoantikehad Harv: Tõsised süsteemsed ülitundlikkusreaktsioonid (sealhulgas anafülaktiline reaktsioon), vaskuliit (süsteemne), sarkoidoos
Endokriinsüsteemi häired	Aeg-ajalt: Kilpnäärme häire (nt hüpotüreoidism, hüpertüreoidism ja struuma)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt: Vere glükoositaseme tõus, lipiidide taseme tõus
Psühhiaatrilised häired	Sage: Depressioon, unetus
Närvisüsteemi häired	Sage: Pearinglus, peavalu, paresteesia Aeg-ajalt: Tasakaaluhäired Harv: Demüeliniseerivad häired (tsentraalsed ja perifeersed), düsgeusia
Silma kahjustused	Aeg-ajalt: Nägemishäired (nt hägune nägemine ja vähenenud nägemisteravus), konjunktiviit, silma allergia (nt kihelus ja ärritus)
Südame häired	Aeg-ajalt: Arütmia, südame pärgarterite isheemilised häired Harv: Südame paispuudulikkus (uus haigestumine või halvenemine)
Vaskulaarsed häired	Sage: Hüpertensioon Aeg-ajalt: Tromboos (nt süvaveeni ja aordi), õhetus Harv: Raynaud' fenomen

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage:Astma ja kaasnevad sümptomid (nt vilisev hingamine ja bronhide hüperaktiivsus) Aeg-ajalt:Interstitsiaalne kopsuhaigus
Seedetrakti häired	Sage:Düspepsia, seedetrakti- ja kõhuvalu, iiveldus, seedetrakti põletikulised haigused (nt gastriit ja koliit), stomatiit Aeg-ajalt:Kõhukinnisus, gastro-ösofageaalne refluks
Maksa ja sapiteede häired	Sage:Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus Aeg-ajalt:Kolelitiaas, maksa häired
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage:Kihelus, lööve, alopeetsia, dermatiit Aeg-ajalt:Bulloossed naha reaktsioonid, psoriaas (uus haigestumine või olemasoleva psoriaasi halvenemine, palmaarne/plantaarne ja pustulaarne), urtikaaria Harv:Lihhenoidised reaktsioonid, naha eksfoliatsioon, vaskuliit (kutaanne) Teadmata:Dermatomüosiidi sümptomite süvenemine
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Harv:Luupusesarnane sündroom
Neerude ja kuseteede häired:	Harv:Põie häired, neerude häired
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt:Rinnanäärme häired, menstruatsioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage:Pürektsia, asteenia, süstekoha reaktsioon (nt süstekoha erüteem, urtikaaria, kõvastumine, valu, verevalum, kihelus, ärritus ja paresteesia), ebamugavustunne rinnus Harv:Paranemise aeglustumine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage:Luumurrud

* Täheldatud teiste TNF-i blokeerivate ainetega.

Selles lõigus esitatud jälgimisperioodi mediaan (ligikaudu 4 aastat) kehtib golimumabi üldise kasutamise kohta. Jälgimisperioodide kestuse mediaan on aga varieeruv, kui golimumabi kasutamist vaadelda kasutatud annuste järgi (50 mg annuse puhul ligikaudu 2 aastat ja 100 mg annuse puhul ligikaudu 3 aastat), sest patsiendid võisid ühelt annuselt teisele üle minna.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Kesksete uuringute kontrollitud perioodil oli kõige sagedasem kõrvaltoime ülemiste hingamisteede infektsioon, mis esines 12,6%-l golimumabi saanud patsientidest (esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 60,8 juhtu; 95% usaldusvahemik: 55,0; 67,1) võrreldes 11,0%-ga kontrollgrupi patsientide hulgas (esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 54,5 juhtu; 95% usaldusvahemik: 46,1; 64,0). Uuringute kontrollitud ja kontrollimata osades, mille mediaanne jälgimisperiood oli ligikaudu 4 aastat, oli ülemiste hingamisteede infektsioonide esinemissagedus 100 inimaasta kohta 34,9 juhtu; 95% usaldusvahemik: 33,8; 36,0 golimumabi saanud patsientide hulgas. Kesksete uuringute kontrollitud perioodil täheldati infektsioone 23,0%-l golimumabi saanud patsientidest (esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 132,0 juhtu; 95% usaldusvahemik: 123,3; 141,1) võrreldes 20,2%-ga kontrollgrupi patsientide hulgas (esinemissagedus 100 inimaasta kohta:

122,3 juhtu; 95% usaldusvahemik: 109,5; 136,2). Uuringute kontrollitud ja kontrollimata osades, mille mediaanne jälgimisperiood oli ligikaudu 4 aastat, oli infektsioonide esinemissagedus 100 inimaasta kohta 81,1 juhtu; 95% usaldusvahemik: 79,5; 82,8 golimumabi saanud patsientide hulgas. Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi uuringute kontrollitud perioodil täheldati tõsiseid infektsioone 1,2%-l golimumabi saanud patsientidest ja 1,2%-l kontrollgrupi patsientidest. Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi uuringute kontrollitud perioodil oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 7,3 juhtu (95% usaldusvahemik: 4,6; 11,1) golimumabi 100 mg saanute grupis; 2,9 juhtu (95% usaldusvahemik: 1,2; 6,0) golimumabi 50 mg saanute grupis ja 3,6 juhtu (95% usaldusvahemik: 1,5; 7,0) platseebogrupis. Haavandilise koliidi golimumabi induktsioonravi uuringute kontrollitud perioodil täheldati tõsiseid infektsioone 0,8%-l golimumabi saanud patsientidest ja 1,5%-l kontrollgrupi patsientidest. Golimumabi saanud patsientide hulgas täheldatud tõsiste infektsioonide hulka kuuluvad tuberkuloos, bakteriaalsed infektsioonid, sh sepsis ja pneumoonia, invasiivsed seeninfektsioonid ja teised oportunistlikud infektsioonid. Mõnel juhul on need infektsioonid olnud letaalsed. Kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata osades, mille mediaanne jälgimisperiood oli kuni 3 aastat, täheldati 100 mg golimumabi grupis 50 mg golimumabi grupiga võrreldes suuremat tõsiste infektsioonide, sh oportunistlike infektsioonide ja tuberkuloosi esinemissagedust. Kõigi tõsiste infektsioonide esinemissagedus 100 inimaasta kohta oli: 4,1 juhtu (95% usaldusvahemik: 3,6; 4,5) golimumabi 100 mg saanute grupis ja 2,5 juhtu (95% usaldusvahemik: 2,0; 3,1) golimumabi 50 mg saanute grupis.

Pahaloomulised kasvaja Lümfoom

Kesksetes uuringutes oli lümfoomi esinemissagedus golimumabi saanud patsientide hulgas suurem kui eeldatav esinemissagedus üldpopulatsioonis. Nimetatud uuringute kontrollitud ja kontrollimata osades, mille mediaanne jälgimisperiood oli kuni 3 aastat, täheldati 100 mg golimumabi grupis 50 mg golimumabi grupiga võrreldes suuremat lümfoomi esinemissagedust. Lümfoom diagnoositi 11 isikul (1 oli 50 mg golimumabi grupis ja 10 olid 100 mg golimumabi grupis) ning selle esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 100 jälgitud inimaasta kohta oli 0,03 (0,00; 0,15) ja 0,13 (0,06; 0,24) juhtu vastavalt 50 mg ja 100 mg golimumabi grupis ning 0,00 (0,00; 0,57) juhtu platseebogrupis. Enamikku lümfoomi juhtudest täheldati uuringus GO-AFTER, millesse kaasati patsiendid, kes olid varem saanud ravi TNF-i antagonistidega ning kellel oli pikema kestusega ja ravile halvemini alluv haigus (vt lõik 4.4).

Muud pahaloomulised kasvaja, v.a lümfoom

Kesksete uuringute kontrollitud perioodidel ning ligikaudu 4-aastase jälgimisperioodi jooksul oli mittelümfoomsete pahaloomuliste kasvaja (v.a mittemelanoomne nahavähk) esinemissagedus golimumabi ja kontrollgrupis sarnane. Ligikaudu 4-aastase jälgimisperioodi jooksul oli mittelümfoomsete pahaloomuliste kasvaja (v.a mittemelanoomne nahavähk) esinemissagedus sarnane üldpopulatsiooniga.

Kesksete uuringute kontrolliga ja kontrollita perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga kuni 3 aastat, diagnoositi mittemelanoomset nahavähki 5-l platseebot saanud, 10-l golimumabi 50 mg saanud ja 31-l golimumabi 100 mg saanud patsiendil ning selle esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 100 jälgitud inimaasta kohta oli 0,36 juhtu (0,26; 0,49) kombineeritult golimumabi saanud patsientide hulgas ja 0,87 juhtu (0,28; 2,04) platseebot saanud patsientide hulgas. Kesksete uuringute kontrolliga ja kontrollima perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga kuni 3 aastat, diagnoositi teisi pahaloomulisi kasvaja peale melanoomi, mittemelanoomse nahavähi ja lümfoomi 5-l platseebot saanud, 21-l golimumabi 50 mg saanud ja 34-l golimumabi 100 mg saanud patsiendil ning nende esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 100 jälgitud inimaasta kohta oli 0,48 juhtu (0,36; 0,62) kombineeritult golimumabi saanud patsientide hulgas ja 0,87 juhtu (0,28; 2,04) platseebot saanud patsientide hulgas (vt lõik 4.4).

Juhud, millest teatati astma kliinilistes uuringutes

Uurimuslikus kliinilises uuringus said püsiva raskekujulise astmaga patsiendid golimumabi küllastusannuses (150% määratud raviannusest) subkutaanselt nädalal 0 ja seejärel 200 mg golimumabi, 100 mg golimumabi või 50 mg golimumabi subkutaanselt iga 4 nädala järel 52 nädala jooksul. Kombineeritud golimumabi ravigrupis (n = 230) esines 8 pahaloomulist kasvajat ja

platseebogrupis (n = 79) ei teatatud ühestki juhust. Ühel patsiendil teatati lümfoomist, kahel patsiendil mittemelanoomsest nahavähist ja viiel patsiendil teatati muudest pahaloomulistest kasvajatest. Mis tahes tüüpi pahaloomuliste kasvajate spetsiifilist kuhjumist ei esinenud.

Uuringu platseebokontrollitud osas oli kõikide pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus (95% usaldusvahemik) golimumabi grupis 100 jälgitud inimaasta kohta 3,19 (1,38, 6,28) juhtu. Selles uuringus oli lümfoomi esinemissagedus (95% usaldusvahemik) golimumabi grupis 100 jälgitud inimaasta kohta 0,40 (0,01, 2,20) juhtu, mittemelanoomsete nahavähkide puhul oli see 0,79 (0,10, 2,86) juhtu ja teiste pahaloomuliste kasvajate puhul 1,99 (0,64, 4,63) juhtu. Platseebot saanud isikutele oli nende pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 100 jälgitud inimaasta kohta 0,00 (0,00, 2,94) juhtu. Selle leiu tähtsus ei ole teada.

Neuroloogilised reaktsioonid

Kesksete uuringute kontrolliga ja kontrollima perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga kuni 3 aastat, täheldati demüelinisatsiooni suuremat esinemissagedust 100 mg golimumabi saanud patsientide hulgas võrreldes 50 mg golimumabi saanud patsientidega (vt lõik 4.4).

Maksaensüümide aktiivsuse tõus

Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi kesksete uuringute kontrollitud perioodil esines kerge ALAT taseme tõus (> 1 ja < 3 x normi ülemine piir, (ULN)), mis oli sarnane nii golimumabi kui ka kontrollgrupi patsientide hulgas; anküloseeriva spondüliidi ja röntgenograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi uuringutes esines kergelt ALAT taseme tõusu golimumabiga ravitud patsientide hulgas rohkem (26,9%), võrreldes kontrollgrupi patsientidega (10,6%). Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi kesksete uuringute kontrolliga ja kontrollita perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga ligikaudu 5 aastat, oli kerge ALAT tõusu esinemissagedus sarnane golimumabi grupi patsientide ja kontrollgrupi patsientide hulgas. Haavandilise koliidi golimumabi induktsioonravi kesksete uuringute kontrollitud perioodil esines kerge ALAT taseme tõus (> 1 ja < 3 x ULN), mis oli sarnane nii golimumabi kui ka kontrollgrupi patsientide hulgas (vastavalt 8,0% kuni 6,9%). Haavandilise koliidi kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga ligikaudu 2 aastat, oli ALAT aktiivsuse kerge tõusuga patsientide osakaal 24,7% kõigist haavandilise koliidi uuringu säilitusravi käigus golimumabiga ravitud patsientidest.

Reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi kesksete uuringute kontrollitud perioodil esines aeg-ajalt ALAT tõuse ≥ 5 x ULN; neid esines rohkem golimumabi grupi patsientide hulgas (0,4% kuni 0,9%) kui kontrollgrupi patsientide hulgas (0,0%). Psoriaatilise artriidi uuringu populatsioonis sellist suundumust ei täheldatud. Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga 5 aastat, oli ALAT tõusude ≥ 5 x ULN esinemissagedus sarnane golimumabi grupi ja kontrollgrupi patsientide hulgas. Üldiselt olid need suurenemised asümptomaatilised ja hälbed vähenesid või kadusid golimumab-ravi jätkamisel või selle lõpetamisel või samaaegselt manustatavate ravimpreparaatide muutmisel. Uuringu nr-AxSpA kontrolliga ja kontrollita perioodide jooksul ei teatatud ühestki haigusjuhust (kuni 1 aasta). Haavandilise koliidi golimumabi induktsioonravi kesksete uuringute kontrollitud perioodidel esines ALAT aktiivsuse tõuse ≥ 5 x ULN, mis olid sarnased nii golimumabi kui ka platseebogrupi patsientide hulgas (vastavalt 0,3% kuni 1,0%). Haavandilise koliidi kesksete uuringute kontrolliga ja kontrollita perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga ligikaudu 2 aastat, oli ALAT aktiivsuse tõusuga ≥ 5 x ULN patsientide osakaal 0,8% kõigist haavandilise koliidi uuringu säilitusravi käigus golimumabiga ravitud patsientidest.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi kesksetes uuringutes tekkis ühel olemasoleva maksakahjustusega ja vastandlike ravimpreparaatidega ravitud RA uuringu patsiendil golimumabiga mitteinfektsioosne surmaga lõppenud hepatiit koos ikterusega. Golimumabi rolli soodustava või süvendava faktorina ei saa välistada.

Süstekoha reaktsioonid

Kesksete uuringute kontrollitud perioodidel esines süstekoha reaktsioone 5,4%-l golimumabi grupi patsientidest ja 2,0%-l kontrollgrupi patsientidest. Antikehade olemasolu golimumabile võib

suurendada süstekoha reaktsioonide riski. Enamik süstekoha reaktsioonidest olid kerged ja mööduvad; kõige sagedasem ilming oli süstekoha erüteem. Üldjuhul ei toonud süstekoha reaktsioonid kaasa ravi lõpetamise vajadust.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi, püsiva raskekujulise astma I ja/või III faasi ning haavandilise koliidi II/III faasi kontrollitud uuringutes ei tekkinud ühelgi golimumabi saanud patsiendil anafülaktilist reaktsiooni.

Autoimmuunsed antikehad

Kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel muutus 1-aastase jälgimisperioodi jooksul ANA (antinukleaarsete antikehade) test positiivseks 3,5%-l golimumabi saanud patsientidest ja 2,3%-l kontrollgrupi patsientidest (tiitrite juures 1:160 või suuremad). 1-aastase jälgimisperioodi jooksul oli kaheahelalise DNA vastaste antikehade tekke esinemissagedus patsientidel, kellel neid algtasemel ei esinenud, 1,1%.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilises uuringus on annust piirava toksilisuse ilmnemiseta intravenoosselt manustatud ühekordseid annuseid kuni 10 mg/kg. Üleannustamise korral on soovitatav patsienti jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ja alustada otsekohe sobiva sümptomaatilise raviga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumorinekroosifaktori alfa (TNF-alfa) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB06.

GOBIVAZ on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

Toimemehhanism

Golimumab on inimese monoklonaalne antikeha, mis moodustab kõrge afiinsusega stabiilseid komplekse nii lahustuvate kui ka transmembraansete inimese TNF- α bioaktiivsete vormidega, mis takistab TNF- α seondumist selle retseptoritega.

Farmakodünaamilised toimed

On näidatud, et inimese TNF-i seondumine golimumabiga neutraliseerib TNF- α poolt indutseeritud rakupinna adhesioonimolekuli E-selektiini, veresoone seina adhesioonimolekuli (VCAM)-1 ja intertsellulaarse adhesioonimolekuli (ICAM)-1 ekspressiooni inimese endoteelirakkudes. *In vitro* inhibeeris golimumab ka TNF-i poolt indutseeritud interleukiini (IL)-6, IL-8 ja granulotsüütide-makrofaagide kolooniaid stimuleeriva faktori (GM-CSF) sekretsiooni inimese endoteelirakkudes.

Võrreldes platseebogrupiga täheldati C-reaktiivse valgu (CRV) taseme normaliseerumist. Ravi golimumabiga vähendas võrreldes lähteväärtustega olulisel määral IL-6, ICAM-1, matriksi-metalloproteiin-3 (MMP-3) ja vaskulaarse endoteeliale kasvufaktori (VEGF) sisaldust seerumis võrreldes kontrollgrupiga. Lisaks vähenes reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidiga patsientidel TNF- α ja psoriaatilise artriidiga patsientidel IL-8 sisaldus. Neid muutusi täheldati esmasel hindamisel (4. nädalal) pärast golimumabi esimest manustamist ja need säilisid üldiselt 24 nädala

jooksul.

Kliiniline efektiivsus

Reumatoidartriit

Golimumabi efektiivsust on demonstreeritud kolmes mitmekeskses, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus, milles osales enam kui 1500 patsienti vanuses ≥ 18 aasta, kellel oli mõõdukalt kuni raskel kujul aktiivne reumatoidartriit diagnoositud Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (ACR) kriteeriumite järgi vähemalt 3 kuud enne sõeluuringut. Patsientidel oli vähemalt 4 turses ja 4 valulikke liigest. Golimumabi või platseebot manustati subkutaanselt iga 4 nädala järel.

Uuringus GO-FORWARD hinnati 444 patsienti, kellel esines aktiivne reumatoidartriit vaatamata stabiilsete metotreksaadi annuste manustamisele (vähemalt 15 mg nädalas) ja keda ei olnud enne TNF-i inhibeeriva ravimiga ravitud. Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati järgmisi ravimikombinatsioone: platseebo + metotreksaat, golimumab 50 mg + metotreksaat, golimumab 100 mg + metotreksaat või golimumab 100 mg + platseebo. Patsiendid, kellele manustati platseebot + metotreksaati, lülitati golimumab 50 mg + metotreksaat ravigruppi pärast 24. nädalat. 52. nädalast jätkasid patsiendid avatud pikaajalises jätku-uuringus.

Uuringus GO-AFTER hinnati 445 patsienti, keda oli eelnevalt ravitud ühe või mitme TNF-i inhibeeriva ravimiga (adalimumab, etanersept või infliksimab). Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati platseebot, golimumabi annuses 50 mg või golimumabi annuses 100 mg. Patsientidel lubati uuringu ajal jätkata samaaegset DMARD-ravi metotreksaadi, sulfasalasiini (SSZ) ja/või hüdroksüklorokviiniga (HCQ). Eelneva TNF-i inhibeeriva ravi katkestamise põhjused olid efektiivsuse puudumine (58%), talumatus (13%) ja/või muud põhjused peale ohutuse või efektiivsuse (29%, enamasti rahalised põhjused).

Uuringus GO-BEFORE hinnati 637 aktiivse reumatoidartriidiga patsienti, keda ei olnud varem ravitud metotreksaadiga ja kes ei olnud saanud varem ravi ka TNF-i antagonistiga. Patsiendid said randomiseeritult kas platseebot + metotreksaati, 50 mg golimumabi + metotreksaati, 100 mg golimumabi + metotreksaati või 100 mg golimumabi + platseebot. Pärast 52. nädalat kaasati patsiendid pikaajasse avatud jätku-uuringusse, kus varem platseebot + metotreksaati saanud patsiendid said 50 mg golimumabi + metotreksaati, kui neil oli vähemalt üks valulik või turses liiges.

Uuringu GO-FORWARD esmane (ühis-)tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid 14. nädalaks ACR-i kriteeriumide järgi vastuse 20 ja tervise hindamise küsimustiku (HAQ) tulemuse paranemise 24. nädalal võrreldes lähteväärtustega. Uuringu GO-AFTER esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid 14. nädalaks ACR-i kriteeriumide järgi vastuse 20. Uuringu GO-BEFORE esmane (ühis-)tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid 24. nädalaks ACR-i kriteeriumide järgi vastuse 50 ning 52. nädalaks paranemise võrreldes lähteväärtusega van der Heijde modifitseeritud Sharp'i skoori (vdH-S) osas. Lisaks esmas(t)ele tulemusnäitaja(te)le hinnati täiendavalt golimumabi mõju artriidi nähtudele ja sümptomitele, radiograafilist vastust ning mõju füüsilisele funktsioonile ja tervise seotud elukvaliteedile.

Üldiselt ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi golimumab 50 mg ja 100 mg (koos samaaegselt manustatava metotreksaadiga) annustamisskeemide efektiivsuses uuringutes GO-FORWARD ja GO-BEFORE 104. nädalani ja uuringus GO-AFTER 24. nädalani. Uuringu kava järgi võis igas reumatoidartriidi uuringus uuringu arst oma äranägemise järgi pikaajalises jätku-uuringus olevate patsientide annuseid vahetada golimumab 50 mg ja 100 mg vahel.

Nähud ja sümptomid

ACR-i vastuse võtmetulemused golimumabi 50 mg annuse puhul 14., 24. ja 52. nädalal GO-FORWARD, GO-AFTER ja GO-BEFORE uuringutes on näidatud tabelis 2 ja kirjeldatud allpool. Vastuseid täheldati esmasel hindamisel (4. nädalal) pärast esimese golimumabi annuse manustamist.

GO-FORWARD uuringus jätkas golimumab 50 mg + metotreksaat ravigruppi randomiseeritud 89

uuringus osalejast ravi 104. nädalal 48. Nende hulgas 40, 33 ja 24 patsiendil oli 104. nädalaks ravivastus vastavalt ACR 20/50/70. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel täheldati 104. nädalast 256. nädalani ACR 20/50/70 ravivastust sarnastes määrades.

Uuringus GO-AFTER oli ACR 20 vastuse saavutanute protsent suurem GOBIVAZi saanud patsientide hulgas võrreldes platseebot saanud patsientidega, olenemata põhjusest, miks üks või mitu eelnevat TNF-i inhibeerivat ravikuuri katkestati.

Tabel 2
Uuringute GO-FORWARD, GO-AFTER ja GO-BEFORE kontrollitud osade efektiivsuse võtmetulemused.

	Uuring GO-FORWARD Aktiivne reumatoidartriit vaatamata ravile metotreksaadiga		Uuring GO-AFTER Aktiivne reumatoidartriit, eelnevalt ravitud ühe või mitme TNF-i inhibeeriva ravimiga		Uuring GO-BEFORE Aktiivne reumatoidartriit, varem metotreksaadiga mitteravitud	
	Platseebo + metotreksaat	Golimumab 50 mg + metotreksaat	Platseebo	Golimumab 50 mg	Platseebo + metotreksaat	Golimumab 50 mg + metotreksaat
n ^a	133	89	150	147	160	159
Ravile reageerinud patsiendid, %						
ACR 20						
14. nädal	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
24. nädal	28%	60%*	16%	31% P = 0,002	49%	62%
52. nädal	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
14. nädal	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
24. nädal	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
52. nädal	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
14. nädal	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
24. nädal	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
52. nädal	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n viitab randomiseeritud patsientidele; iga kord hinnatud patsientide tegelik arv võib erinevatel ajahetkedel erinev olla.

* p ≤ 0,001

NA: pole asjakohane

GO-BEFORE uuringus ei täheldatud mõõduka kuni raske reumatoidartriidiga patsientidel esmase analüüsi osas (ACR 50 kombineeritud golimumab 50 mg ja 100 mg + metotreksaadi grupis vs. Ainult metotreksaadi grupp) 24. nädalal statistiliselt olulist erinevust (p = 0,053). 52. nädalal täheldati patsientide üldpopulatsioonis golimumab 50 mg + metotreksaadi grupis ainult metotreksaadi grupiga võrreldes suuremat patsientide protsenti, kellel saavutati ACR-i vastus, aga see erinevus ei olnud statistiliselt oluline (vt tabel 3). Lisaks sellele viidi läbi täiendavad analüüsid patsientide alamgruppides, mis esindasid raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidiga patsientide populatsioone. Nimetatud patsientide populatsioonides täheldati üldpopulatsiooniga võrreldes golimumab 50 mg + metotreksaadi grupis üldiselt suuremat toimet kui ainult metotreksaadi grupis. GO-FORWARD ja GO-AFTER uuringutes täheldati haiguse aktiivsuse skaalal (DAS)28 kliiniliselt tähenduslikke ja statistiliselt olulisi vastuseid igal eelnevalt määratletud ajahetkel 14. ja 24. ravinädalal (p ≤ 0,001). Nende patsientide hulgas, kes jäid neile uuringu alguses randomiseeritud golimumabi ravile, säilisid (DAS)28 ravivastused 104 nädala jooksul. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel olid (DAS)28 ravivastused sarnased 104. nädalast 256. nädalani.

GO-BEFORE uuringus hinnati olulist kliinilist vastust, mis oli defineeritud kui ACR 70 vastuse säilimine 6-kuulise pideva perioodi vältel. 52. nädalal saavutati oluline kliiniline vastus 15%-l patsientidest golimumab 50 mg + metotreksaadi grupis võrrelduna 7%-ga patsientidest platseebo + metotreksaadi grupis (0 = 0,018). 96 patsienti 159-st, kes olid randomiseeritud golimumab 50 mg + metotreksaadi gruppi, said 104. nädalal veel seda ravi. Neist oli 104. nädalal ACR 20/50/70 vastusega tegemist vastavalt 85, 66 ja 53 patsiendil. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel täheldati

104. nädalast 256. nädalani ACR 20/50/70 ravivastust sarnastes määrades.

Radiograafiline vastus

GO-BEFORE uuringus kasutati struktuursete kahjustuste raskusastme hindamiseks vdH-S skoori muutust võrreldes lähtetasemega, mis kujutab endast struktuursete muutuste ühendskoori, mis radiograafiliste näitajate alusel mõõdab liigese erosioonide arvu ja raskusastet ning liigeseõõne ahenemist käte/randme ja jala liigestes. Võtmetulemused golimumabi 50 mg annuse kohta on esitatud tabelis 3.

Patsientide arv, kellel ei täheldatud uusi erosioone, või kellel vdH-S üldskoori muutus võrreldes lähtetasemega oli ≤ 0 , oli golimumabi ravigrupis oluliselt suurem kui kontrollgrupis ($p = 0,003$). Röntgenograafilised muutused, mida täheldati 52. nädalal, püsisid kuni 104. nädalani. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel olid röntgenograafilised muutused 104. nädalast 256. nädalani sarnased.

Tabel 3
Keskmsed röntgenograafilised muutused (SD) vdH-S üldskoori osas võrreldes lähtetasemega 52. nädalal uuringu GO-BEFORE üldpopulatsioonis

	Platseebo + metotreksaat	Golimumab 50 mg + metotreksaat
n ^a	160	159
Üldskoor		
Lähtetase	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Muutus võrreldes lähtetasemega	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erosioonide skoor		
Lähtetase	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Muutus võrreldes lähtetasemega	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
JSN-i skoor		
Lähtetase	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Muutus võrreldes lähtetasemega	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n tähistab randomiseeritud patsiente

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Füüsiline funktsioon ja tervisega seotud elukvaliteet

Uuringutes GO-FORWARD ja GO-AFTER kasutati füüsilise funktsiooni ja invaliidsuse hindamisel eraldi tulemusnäitajana puude indeksit (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*, HAQ-DI). Nendes uuringutes näidati võrreldes kontrollgrupiga golimumabi kasutamisel 24. nädalaks kliiniliselt tähendusrikast ja statistiliselt olulist HAQ-DI väärtuse paranemist võrreldes lähteväärtusega. Nende patsientide hulgas, kes jäid neile uuringu alguses randomiseeritud golimumabi ravile, säilis HAQ-DI väärtuse paranemine 104 nädala jooksul. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel olid HAQ-DI väärtuste paranemine 104. nädalast 256. nädalani sarnane.

Uuringus GO-FORWARD näidati golimumabi puhul võrreldes platseeboga kliiniliselt tähendusrikast ja statistiliselt olulist paranemist tervisega seotud elukvaliteedis, mõõdetuna SF-36 füüsilise komponendi skoori alusel 24. nädalaks. Nende patsientide hulgas, kes jäid neile uuringu alguses randomiseeritud golimumabi ravile, säilis SF-36 füüsilise komponendi paranemine 104 nädala jooksul. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel olid SF-36 füüsilise komponendi paranemine 104. nädalast 256. nädalani sarnane. Uuringutes GO-FORWARD ja GO-AFTER täheldati statistiliselt olulist

väsimuse vähenemist, mõõdetuna kroonilise haiguse ravi funktsionaalse hindamise väsimuse (FACIT-F) skaala abil.

Psoriaatiline artriit

Golimumabi efektiivsust ja ohutust on hinnatud mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus (GO-REVEAL), milles osales 405 täiskasvanud patsienti, kellel esines aktiivne psoriaatiline artriit (≥ 3 turses liigest ja ≥ 3 valulikku liigest) vaatamata ravile mittesteroidse põletikuvastase aine (NSAID) või DMARD-iga. Selles uuringus osalenud patsientidel oli psoriaatilist artriiti diagnoositud vähemalt 6 kuud varem ja neil esines uuringu ajal vähemalt kerge psoriaatiline haigus. Uuringusse kaasati kõigi psoriaatilise artriidi alatüüpidega patsiendid, sh polüartikulaarne artriit, mille puhul reumatoidsõlmekesi ei esinenud (43%), asümmeetriline perifeerne artriit (30%), distaalsete interfalangeaalligeste (DIP) artriit (15%), spondüliit koos perifeerse artriidiga (11%) ja mutileeriv artriit (1%). Eelnev ravi TNF-i inhibeeriva ravimiga ei olnud lubatud. Golimumabi või platseebot manustati subkutaanselt iga 4 nädala järel. Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati platseebot, golimumab 50 mg või golimumab 100 mg. Patsientidele, kes said platseebot, hakati 24 nädala möödudes manustama golimumab 50 mg. 52. nädalast jätkasid patsiendid avatud pikaajalises jätku-uuringus. Ligikaudu 48% patsientidest jätkas stabiilsete metotreksaadi annuste (≤ 25 mg nädalas) kasutamist. Uuringu esmased ühistulemusnäitajad oli patsientide protsent, kes saavutas ACR 20 vastuse 14. nädalaks ja muutuse psoriaatilise artriidi modifitseeritud vdH-S üldskooris 24. nädalal võrreldes lähteväärtustega.

Üldiselt ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi golimumab 50 mg ja 100 mg annustamisskeemide efektiivsuses 104. nädalani. Uuringu kava järgi võis uuringu arst oma äranägemise järgi pikaajalises jätku-uuringus olevate patsientide annuseid vahetada golimumab 50 mg ja 100 mg vahel.

Nähud ja sümptomid

Võtmetulemused 14. ja 24. nädalal 50 mg annuse puhul on näidatud tabelis 4 ja kirjeldatud allpool.

Tabel 4
Uuringu GO-REVEAL efektiivsuse võtmetulemused

	Platseebo	Golimumab 50 mg*
n ^a	113	146
Ravile reageerinud patsiendid, %		
ACR 20		
14. nädal	9%	51%
24. nädal	12%	52%
ACR 50		
14. nädal	2%	30%
24. nädal	4%	32%
ACR 70		
14. nädal	1%	12%
24. nädal	1%	19%
PASI^b 75^c		
14. nädal	3%	40%
24. nädal	1%	56%

* $p < 0,05$ kõigi võrdluste puhul;

^d n viitab randomiseeritud patsientidele; iga kord hinnatud patsientide tegelik arv võib erinevatel ajahetkedel erinev olla

^e Psoriaasist haaratud pinna ja selle raskusastme indeks

^f Põhineb patsientide alagrupil, kelle kehapiindala haaratus oli algtasemel $\geq 3\%$ – platseebogrupis 79 patsienti (69,9%) ja golimumab 50 mg grupis 109 patsienti (74,3%).

Vastust täheldati esmasel hindamisel (4. nädalal) pärast golimumabi esimest manustamist. 14. nädalal täheldati sarnaseid ACR 20 vastuseid patsientidel, kellel esinesid järgmised psoriaatilise artriidi alatüübid: polüartikulaarne artriit, mille puhul reumatoidsõlmekesi ei esinenud ja asümmeetriline perifeerne artriit. Teiste psoriaatilise artriidi alatüüpidega patsientide arv oli liiga väike, et selle põhjal

täendusriikast hinnangut anda. Golimumabi saanud patsientide gruppides täheldatud ravivastused olid sarnased olenemata sellest, kas patsiendid kasutasid samaaegselt metotreksaati või mitte. 146 patsiendi hulgast, kes olid randomiseeritud gruppi, kus neile manustati golimumab 50 mg, olid 104. nädalal sellel samal ravil 70 neist. Neist 70 patsiendist oli ACR 20/50/70 vastus vastavalt 64, 46 ja 31 patsiendil. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel täheldati 104. nädalast 256. nädalani ACR 20/50/70 ravivastust sarnastes määrades. 14. ja 24. nädalal täheldati ka DAS 28 skaalal statistiliselt olulist vastust ($p < 0,05$).

Golimumabiga ravitud patsientidel täheldati 24. nädalal psoriaatilisele artriidile iseloomulike perifeersetes aktiivsuse näitajate paranemist (nt turses liigeste hulk, valulike/õrnade liigeste hulk, daktüliit ja entesiit). Ravi golimumabiga parandas märkimisväärselt füüsilist funktsiooni, hinnatuna HAQ-DI alusel, samuti parandas märkimisväärselt terviseiga seotud elukvaliteeti, mõõdetuna SF-36 küsimustiku füüsilise ja vaimse komponendi summaarse skoori alusel. Patsientide hulgast, kes jätkasid ravi golimumabiga grupis, kuhu oli neid uuringu alguses randomiseeritud, säilisid 104. nädalal vastused DAS 28 ja HAQ-DI skaalal. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel olid (DAS)28 ja HAQ-DI väärtuste paranemine 104. nädalast 256. nädalani sarnane.

Radiograafiline vastus

Käte ja jalgade struktuurseid kahjustusi hinnati radiograafiliste näitajate alusel, vdH-S skoori lähteväärtuste muutuste alusel, modifitseeritud psoriaatilise artriidi jaoks käe distaalsete interfalangeaalliigestega (*distal interphalangeal*, DIP).

Ravi golimumab 50 mg-ga pidurdas perifeerse liigesekahjustuse progresseerumise kiirust võrreldes platseebo raviga 24. nädalal mõõdetuna modifitseeritud vdH-S üldskoori lähteväärtuste muutuste alusel (keskmine $\pm$ SD skoor oli platseebo grupis $0,27 \pm 1,3$ võrreldes näitajatega $-0,16 \pm 1,3$ golimumabi grupis; $p = 0,011$). 146 patsiendi hulgast, kes olid randomiseeritud gruppi, kus neile manustati golimumab 50 mg, oli 126 patsiendi kohta olemas röntgeni andmed 52. nädalast – neist 77%-l ei täheldatud progresseerumist võrreldes lähteväärtustega. 104. nädalal olid olemas röntgeni andmed 114 patsiendi kohta, kellest 77%-l ei täheldatud progresseerumist võrreldes lähteväärtustega. Sarnasel määral patsientidel ei täheldatud progresseerumist võrreldes lähteväärtusega 104. nädalast 256. nädalani uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel.

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit

Golimumabi efektiivsust ja ohutust hinnati mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus (GO-RAISE), milles osales 356 aktiivse anküloseeriva spondüliidiga (kus Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks BASDAI oli ≥ 4 ja seljavalu visuaalse analoogskaala (VAS) üldskoor oli ≥ 4 skaalal 0 kuni 10 cm) täiskasvanud patsienti. Sellesse uuringusse kaasatud patsientidel oli aktiivne haigus vaatamata käimasolevale või eelnevale ravile NSAID või DMARD-iga ja neid ei olnud varem ravitud TNF-i inhibeeriva ravimiga. Golimumabi või platseebot manustati subkutaanselt iga 4 nädala järel. Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati kas platseebot, golimumab 50 mg või golimumab 100 mg. Neil lubati jätkata samaaegset ravi DMARD-iga (metotreksaadi, sulfasalasiini ja/või hüdroksüklorokviiniga). Uuringu esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutas 14. nädalal anküloseeriva spondüliidi hindamise uuringu grupis (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group*, ASAS) vastuse 20. Platseebokontrollitud efektiivsuse andmeid koguti ja analüüsiti 24 nädala jooksul.

ACR-i vastuse võtmetulemused 50 mg annuse puhul on näidatud tabelis 5 ja kirjeldatud allpool. Üldiselt ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi golimumabi 50 mg ja 100 mg annustamisskeemide efektiivsuses 24 nädalani. Uuringu kava järgi võis uuringu arst oma äranägemise järgi pikaajalises jätku-uuringus olevate patsientide annuseid vahetada golimumab 50 mg ja 100 mg vahel.

Tabel 5
Uuringu GO-RAISE efektiivsuse võtmetulemused.

	Platseebo	Golimumab 50 mg*
n ^a	78	138

Ravile reageerinud patsiendid, %		
ASAS 20		
14. nädal	22%	59%
24. nädal	23%	56%
ASAS 40		
14. nädal	15%	45%
24. nädal	15%	44%
ASAS 5/6		
14. nädal	8%	50%
24. nädal	13%	49%

* $p \leq 0,001$ kõigi võrdluste puhul

^a n viitab randomiseeritud patsientidele; iga kord hinnatud patsientide tegelik arv võib erinevatel ajahetkedel erinev olla

Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel oli patsientide osakaal ASAS 20 ja ASAS 40 ravivastusega 24. nädalast 256. nädalani sarnane.

14. ja 24. nädalal täheldati statistiliselt olulisi ravivastuseid ka BASDAI 50, 70 ning 90 ($p \leq 0,017$) hindamisel. Haiguse aktiivsuse võtmenäitajate paranemist täheldati esmasel hindamisel (4. nädalal) pärast golimumabi esimest manustamist ja need säilisid 24 nädala jooksul. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel olid BASDAI muutuse määrad lähteväärtusest 24. nädalast 256. nädalani sarnased.

14. nädalal täheldati püsivat efektiivsust ASAS 20 vastuste abil hinnatud HLA-B27 antigeeni taseme või CRV tasemete lähteväärtuste osas sõltumata sellest, kas patsiendid kasutasid samal ajal DMARD-e (metotreksaati, sulfasalasiini ja/või hüdroksüklorokviini) või mitte.

Golimumabi ravi tagajärjel paranes märkimisväärselt füüsiline funktsioon, hinnatuna BASFI muutustena

14. ja 24. ravinädalal, võrreldes lähteväärtusega. Tervisega seotud elukvaliteet, mõõdetuna SF-36 füüsilise komponendi skoori alusel oli samuti 14. ja 24. nädalaks märkimisväärselt paranenud. Uuringusse jäänud golimumabiga ravitud patsientidel olid füüsilise funktsiooni ja tervisega seotud elukvaliteedi paranemised 24. nädalast 256. nädalani sarnased.

Röntgenograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

GO-AHEAD

Golimumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus (GO-AHEAD), milles osales 197 täiskasvanud patsienti, kellel oli raske aktiivne nr-axSpA (patsiendid, kes vastavad ASAS-klassifikatsiooni aksiaalse spondüloartriidi kriteeriumidele, kuid ei vasta anküloseeriva spondüliidi modifitseeritud New Yorgi kriteeriumidele). Sellesse uuringusse kaasatud patsientidel oli aktiivne haigus (kus BASDAI oli ≥ 4 ja seljavalu visuaalse analoogskaala (VAS) üldskoor ≥ 4 , mõlemad skaalal 0 kuni 10 cm) vaatamata käimasolevale või eelnevale ravile NSAID-ga ning nad ei olnud eelnevalt saanud bioloogilist ravi, sh TNF-i vastast ravi. Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati kas platseebot või golimumab 50 mg subkutaanselt iga 4 nädala järel. 16. nädalal algas uuringu avatud faas, kus kõikidele patsientidele manustati golimumab 50 mg iga 4 nädala järel kuni 48. nädalani ning milles efektiivsuse hindamine toimus 52. nädalani ja ohutusalaselt jälgiti 60. nädalani. Ligikaudu 93% patsientidest, kes said golimumabi avatud jätku-uuringu algul (16. nädalal), jätkasid seda ravi kuni uuringu lõpuni (52. nädalal). Analüüsiti nii üldpopulatsiooni (AT, N = 197) kui ka objektiivsete põletikunäitajatega (OSI, N = 158, defineeritud CRV taseme tõusu ja/või algandmetes sakroiliidi esinemisega MRT käigus) populatsiooni. Platseebokontrollitud efektiivsuse andmeid koguti ja analüüsiti 16 nädala jooksul. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli patsientide hulk, kes saavutas 16. nädalal anküloseeriva spondüliidi hindamise uuringu grupis (ASAS) vastuse 20. Peamised tulemused on toodud tabelis 6 ja kirjeldatud allpool.

Tabel 6
Uuringu GO-AHEAD põhilised efektiivsuse tulemused 16. nädalal
Nähtude ja sümptomite paranemine

	Kogu ravitud populatsioon (AT)		Objektiivsete põletikunähtudega populatsioon (OSI)	
	Platseebo	Golimumab 50 mg	Platseebo	Golimumab 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Ravile reageerinud patsiendid, %				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS osaline remissioon	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Põletiku vähenemine sakroiliakaalses liigeses (SI) MRT põhjal				
	Platseebo	Golimumab 50 mg	Platseebo	Golimumab 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Keskmine muutus SPARCC ^d MRT Sakroiliakaalse liigese skooris	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n tähistab randomiseeritud ja ravitud patsiente

^b Anküloseeriva spondüliidi haigusaktiivsuse skoor, C-reaktiivne valk (AT-Platseebo, N = 90; AT-golimumab 50 mg, N = 88; OSI-Platseebo, N = 71; OSI-golimumab 50 mg, N = 71)

^c n tähistab patsientide arvu, kellel on MRT andmed nii algtasemel kui ka 16. nädalal

^d SPARCC (Kanada Spondüloartriidi Uurimise Konsortium)

** p < 0,0001 golimumab vs. Platseebo

* p < 0,05 golimumab vs. Platseebo

Raskelt kulgeva aktiivse nr-axSpA nähtude ja sümptomite statistiliselt oluline paranemine võrreldes platseebogrupiga ilmnes golimumab 50 mg saanud patsientidel 16. nädalaks (tabel 6). Paranemist täheldati esimesel hindamisel (4. nädal) pärast golimumabi esmast manustamist. MRT-ga mõõdetud SPARCC skoor näitas golimumab 50 mg saanud patsientidel statistiliselt olulist SI liigesepõletiku vähenemist 16. nädalal võrreldes platseebogrupiga (tabel 6). Valu näitajates, hinnatuna üldise seljavalu ja öise seljavalu visuaalsel analoogskaalal, ning haiguse aktiivsuses, mõõdetuna ASDAS C järgi, täheldati samuti statistiliselt olulist paranemist 16. nädalal võrreldes algtasemega patsientidel, kes said golimumab 50 mg võrreldes platseebot saanutega (p < 0,0001).

Golimumab 50 mg ravi saanud patsientidel täheldati võrreldes platseebot saanud patsientidega statistiliselt olulist paranemist selja liikuvuses, hinnatuna BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) järgi ja füüsilises võimekuses, hinnatuna BASFI järgi (p < 0,0001). Golimumabiga ravitud patsientide tervisega seotud elukvaliteet paranes oluliselt, hinnatuna ASQoL-i ja EQ-5D järgi, ning täheldati füüsiliste ja vaimsete parameetrite paranemist SF-36 järgi. Võrreldes platseebogrupiga paranes oluliselt ka nende produktiivsus, mida hinnati üldise töövõime tõusu järgi ja aktiivsus, mida hinnati WPAI küsimustiku alusel.

Kõik eespool kirjeldatud tulemusnäitajad ilmnesid statistiliselt olulistena ka OSI populatsioonis 16. nädalal.

Nähtude ja sümptomite, selja liikuvuse, füüsilise võimekuse, elukvaliteedi ja produktiivsuse paranemine, mida täheldati nii AT kui OSI populatsioonides golimumabi 50 mg annusega ravitud patsientidel 16. nädalal, püsis uuringusse jäänutel ka 52. nädalal.

GO-BACK

Golimumabiga ravi jätkamise (täielik raviskeem või vähendatud annustamissagedus) efektiivsust ja ohutust võrreldes ravi ärajätmisega hinnati aktiivse nr-axSpA-ga täiskasvanud patsientidel (18...45-aastased), kellel esines püsiv remissioon 10 kuud kestnud iga kuu manustatava avatud ravi ajal golimumabiga (GO-BACK). Sobivad patsiendid (kes saavutasid kliinilise ravivastuse 4. kuuks ja haiguse mitteaktiivse staatuse (ASDAS < 1,3) nii 7. kui ka 10. kuuks), kes sisenesid topeltpimedasse

ravi ärajätmise faasi, randomiseeriti jätkama iga kuu manustatavat ravi golimumabiga (täielik raviskeem, N = 63), saama iga 2 kuu järel ravi golimumabiga (vähendatud raviskeem, N = 63) või saama iga kuu manustatavat platseebot (ravi ärajätmine, N = 62) kuni ligikaudu 12 kuu jooksul.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel ei esinenud haiguse ägenemist. Patsientidel, kellel esines ägenemine, st kellel oli 2 järjestikusel hindamisel tuvastatud ASDAS, mis mõlemal korral näitas kas absoluutset skoori $\geq 2,1$ või ravi ärajätmise järgset suurenemist $\geq 1,1$ võrreldes 10. kuuga (avatud perioodi lõpp), alustati kliinilise ravivastuse kirjeldamiseks taas golimumabi manustamist üks kord kuus avatud korduvravi faasis.

Kliiniline ravivastus pärast topeltpimedat ravi ärajätmist

188 mitteaktiivse haigusega patsiendi seas, kes said vähemalt ühe annuse topeltpimedat ravi, ei esinenud haiguse ägenemist oluliselt ($p < 0,001$) suuremal osakaalul patsientidest, kui nad jätkasid golimumabi kasutamist kas täieliku (84,1%) või vähendatud (68,3%) raviskeemi järgi võrreldes ravi ärajätmisega (33,9%) (tabel 7).

Tabel 7
Ägenemiseta osalejate osakaalu analüüs^a
Täieliku analüüsivalimi populatsioon (2. periood – topeltpime)

Ravi	n/N	%	% erinevus vs. platseebo	
			Hinnanguline (95% CI) ^b	p-väärtus ^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
Platseebo	21/62	33,9		

Täielik analüüsivalim hõlmab kõiki randomiseeritud osalejaid, kes saavutasid 1. perioodil mitteaktiivse haiguse ja said vähemalt ühe annuse pimendatud uuringu ravi.

^c Määratletud kui ASDAS kahel järjestikusel visiitil, mis mõlemal korral näitas kas absoluutset skoori $\geq 2,1$ või ravi ärajätmise järgset suurenemist $\geq 1,1$ võrreldes 10. kuuga (23. visiit).

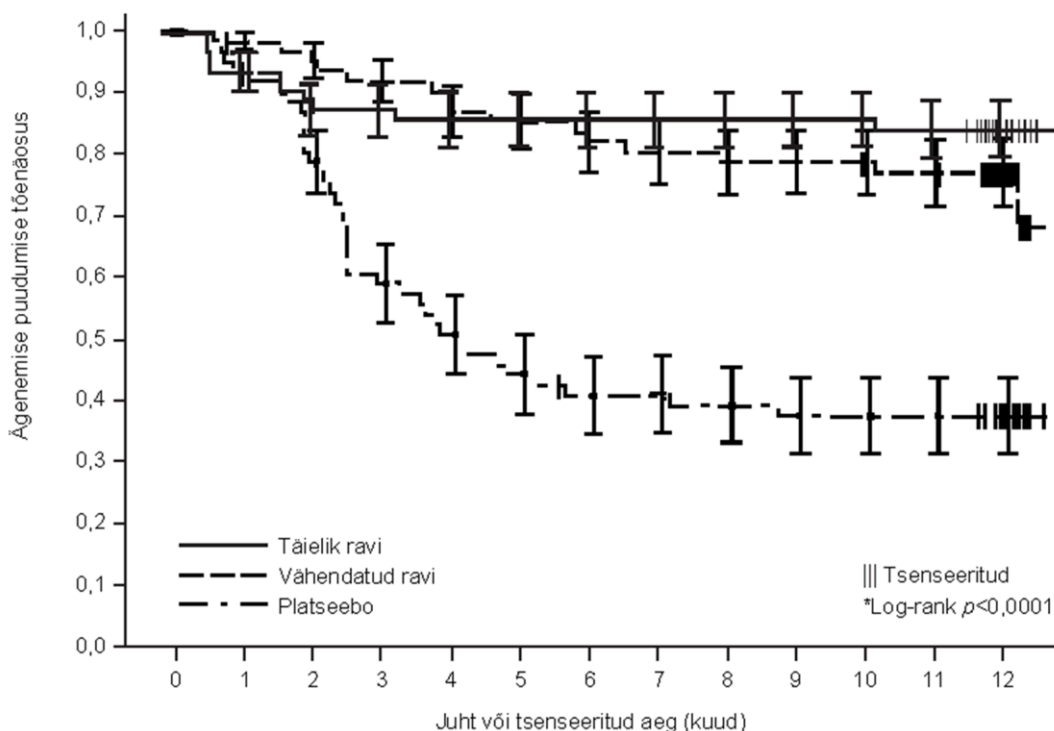
^d I tüüpi veamäära mitme ravivõrdluse (GLM SC QMT vs. platseebo ja GLM SC Q2MT vs. platseebo) puhul kontrolliti järjestikuse (astmelise vähendamise) testimise protseduuri abil. Tuletatud stratifitseeritud Miettineni ja Nurminen meetodi põhjal, kusjuures stratifitseerimistegur oli CRV tase (> 6 mg/l või ≤ 6 mg/l).

Osalejad, kes katkestasid ravi 2. perioodil enneaegselt ja enne „ägenemist“, loetakse „ägenemisega“ uuritavateks.

N = osalejate koguarv; n = ägenemiseta osalejate arv; GLM = golimumab; SC = subkutaanne, QMT = manustamine üks kord kuus; Q2MT = manustamine iga kahe kuu järel.

Joonisel 1 on näidatud esimese ägenemiseni kulunud aja erinevus ravi ärajätmise rühma ja kummagi golimumabi ravirühma vahel (logaritmilise astaktesti (*log-rank*) $p < 0,0001$ kummagi võrdluse puhul). Platseeborühmas algasid ägenemised ligikaudu 2 kuud pärast golimumabi kasutamise lõpetamist, kusjuures enamik ägenemisi esinesid 4 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist (joonis 1).

Joonis 1: Kaplani-Meieri analüüs: aeg esimese ägenemiseni



Riskiga osalejad

GLM QMT	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM Q2MT	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	45	19
PBO	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	22	10

*Tulemusnäitaja ei ole mitmesuse suhtes kohandatud. Stratifitseeritud CRP taseme järgi (> 6 mg/l või ≤ 6 mg/l). Ägenemist määratleti kui ASDAS kahel järjestikusel visiidil, mis mõlemal korral näitas kas absoluutset skoori $\geq 2,1$ või ravi ärajätmisele järgnevat suurenemist $\geq 1,1$ võrreldes 10. kuuga (23. visiit). Ägenemiseta osalejad tsenseeriti ravi lõpetamise ajal või 2. perioodi toeltpimedas ravi 13. kuul. 2. perioodi algus vastab täieliku analüüsivalimi Kaplani-Meieri analüüsi 1. päevale.

Kliiniline ravivastus pärast haiguse ägenemise korduvravi

Kliiniline ravivastus määratleti BASDAI paranemisena ≥ 2 või $\geq 50\%$ võrreldes kahele järjestikusele haiguse ägenemisele omistatud BASDAI skoori keskmisega. Vähendatud annustamise või ravi ärajätmise skeemides osalenud 53 patsiendist, kellel oli kinnitatud haiguse ägenemine, saavutas 51 (96,2%) kliinilise ravivastuse golimumabile esimese 3 kuu jooksul pärast korduvravi, ehkki kõigi 3 kuu kestel suutis seda säilitada väiksem hulk patsiente (71,7%).

Haavandiline koliit

Golimumabi efektiivsust hinnati kahes randomiseeritud toeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus täiskasvanud patsientidel.

Induktsioonravi uuringus (*PURSUIT-Induction*) hinnati mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga (Mayo skoor 6 kuni 12; endoskoopia alaskoor ≥ 2) patsiente, kes ei allunud adekvaatselt tavapärasele ravile või kellel esines tavapärase ravi suhtes talumatus või kes pidid võtma kortikosteroide. Uuringu annuse määramise osas randomiseeriti 761 patsienti saama kas subkutaanselt 400 mg golimumabi 0. nädalal ja 200 mg 2. nädalal või subkutaanselt 200 mg golimumabi 0. nädalal ja

100 mg 2. nädalal või subkutaanselt platseebot 0. ja 2. nädalal. Samal ajal olid lubatud püsivates annustes suu kaudu manustatud aminosalitsülaadid, kortikosteroidid ja/või immunomoduleerivad ained. Antud uuringus hinnati golimumabi efektiivsust 6 nädala jooksul.

Säilitusravi uuringu (*PURSUIT-Maintenance*) tulemused põhinesid 456 patsiendi hindamisel, kes saavutasid kliinilise ravivastuse pärast eelnevat induktsioonravi golimumabiga. Patsiendid

randomiseeriti

saama subkutaanselt golimumab 50 mg, golimumab 100 mg või platseebot iga 4 nädala järel. Samal ajal olid lubatud püsivates annustes suu kaudu manustatud aminosalitsülaadid ja/või immunomoduleerivad ained.

Kortikosteroidide annust vähendati säilitusravi uuringu alguses. Antud uuringus hinnati golimumabi efektiivsust 54 nädala jooksul. Patsiendid, kes läbisid kogu säilitusravi uuringu 54. nädalani, jätkasid ravi jätku-uuringus, mille efektiivsust hinnati 216. nädalani. Jätku-uuringu efektiivsuse hindamisel lähtuti muutustest kortikosteroidide kasutamises, arsti üldhinnangust (PGA, *Physician's Global Assessment*) haiguse aktiivsusele ning elukvaliteedi paranemisest põletikulise soolehaiguse küsimustiku (IBDQ, *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) alusel.

Tabel 8
Uuringute PURSUIT-Induction ja PURSUIT-Maintenance peamised efektiivsuse näitajad

PURSUIT-Induction			
	Platseebo N = 251	Golimumab 200/100 mg N = 253	
Patsientide protsent			
Kliinilise ravivastusega patsiendid 6. nädalal ^a	30%	51%**	
Kliinilise remissiooniga patsiendid 6. nädalal ^b	6%	18%**	
Limaskesta paranemisega patsiendid 6. nädalal ^c	29%	42%*	
PURSUIT-Maintenance			
	Platseebo ^d N = 154	Golimumab 50 mg N = 151	Golimumab 100 mg N = 151
Patsientide protsent			
Ravivastuse säilitamine (kliinilise ravivastusega patsiendid 54 nädala jooksul) ^e	31%	47%*	50%**
Püsiv remissioon (kliinilise remissiooniga patsiendid nii 30. nädalal kui ka 54. nädalal) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = patsientide arv

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a Defineeritud kui Mayo skoori langus ≥ 30% ja ≥ 3 punkti võrra võrreldes lähtetasemega, millega kaasneb pärasoole veritsuse alaskoori langus ≥ 1 võrra, või pärasoole veritsuse alaskoor 0 või 1.

^b Defineeritud kui Mayo skoor ≤ 2 punkti, millest ükski individuaalne alaskoor ei ole > 1.

^c Defineeritud kui 0 või 1 Mayo skoori endoskoopia alaskooril.

^d Ainult golimumabi induksioon.

^e Patsientidel hinnati haavandilise koliidi aktiivsust osalise Mayo skoori abil iga 4 nädala järel (endoskoopia kinnitas ravivastuse kadu). Seega patsient, kellel ravivastus säilis, näitas pidevat kliinilist ravivastust igal hindamisel 54 nädala jooksul.

^f Patsient pidi olema remissioonis nii 30. kui ka 54. nädalal (ilma et ravivastus oleks kordagi kadunud 54 nädala jooksul), et saavutada püsiv remissioon.

^g Alla 80 kg kehakaaluga patsientide seas saavutas püsiva kliinilise remissiooni suurem osa 50 mg säilitusravi saanud patsientidest võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Golimumabi ravi saanud patsientidest 50 mg grupis (42%, nominaalne p-väärtus < 0,05) ja 100 mg grupis (42%, p < 0,005) saavutas võrreldes platseebo grupi patsientidega (27%) suurem osa püsiva limaskesta paranemise (patsiendid limaskesta paranemisega nii 30. kui ka 54. nädalal).

PURSUIT-Maintenance uuringu alguses sai 54% patsientidest (247/456) kortikosteroide. Neist säilitas

kliinilise vastuse 54. nädalaks ega võtnud 54. nädalal kortikosteroide 50 mg grupis (38%, 30/78) ja 100 mg grupis (30%, 25/82) suurem protsent patsiente kui platseebogrupis (21%, 18/87). Patsientide protsent, kes lõpetas kortikosteroidide võtmise 54. nädalaks oli suurem 50 mg grupis (41%, 32/78) ja 100 mg grupis (33%, 27/82) võrreldes platseebogrupiga (22%, 19/87). Kõigi jätku-uuringusse sisenenud patsientide seas püsis isikute osakaal, kes kortikosteroide enam kasutama ei hakanud, üldiselt samasugusena 216. nädalani.

Patsientidele, kes ei saavutanud kliinilist ravivastust 6. nädalaks uuringus PURSUIT-*Induction*, annustati 100 mg golimumabi iga 4 nädala järel uuringus PURSUIT-*Maintenance*. 14. nädalal oli 28% neist patsientidest saavutanud ravivastuse, mis defineeriti osalise Mayo skoorina (vähenemine ≥ 3 punkti võrreldes induktsiooni algusega). 54. nädalal olid nendel patsientidel täheldatud kliinilised tulemused sarnased kliiniliste tulemustega, millest teatati 6. nädalaks kliinilise ravivastuse saavutanud patsientidel.

Golimumab parandas võrreldes ravi algusega 6. nädalaks oluliselt elukvaliteeti, mida mõõdeti haigusspetsiifilise küsimustiku IBDQ (*inflammatory bowel disease questionnaire*, põletikulise soolehaiguse küsimustik) abil. Golimumabi säilitusravi saanud patsientidel säilis IBDQ abil mõõdetud elukvaliteedi paranemine 54 nädala jooksul.

Ligikaudu 63% patsientidest, kes said golimumabi jätku-uuringu alguses, jätkasid ravi kuni uuringu lõpuni (viimane golimumabi annus manustati 212. nädalal).

Immunogeensus

Ravi ajal golimumabiga võivad tekkida golimumabivastased antikehad. Golimumabivastaste antikehade teke võib olla seotud golimumabi süsteemse ekspositsiooni vähenemisega, kuid antikehade tekke ja efektiivsuse vahel ei ole täheldatud ilmset korrelatsiooni. Golimumabivastaste antikehade olemasolu võib suurendada süstekoha reaktsioonide riski (vt lõik 4.8).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast ühekordse annuse subkutaanset manustamist tervetele isikutele või reumatoidartriidiga patsientidele oli mediaanne golimumabi maksimaalse plasmakontsentratsiooni (T_{max}) saavutamise aeg 2...6 ööpäeva. Pärast ühekordse 50 mg golimumabi annuse subkutaanset manustamist tervetele

isikutele saavutati keskmine ($\pm$ standardhälve) maksimaalne seerumikontsentratsioon (C_{max}) $3,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g/ml}$.

Pärast ühekordse 100 mg subkutaanse annuse manustamist oli golimumabi imendumine sarnane nii manustamisel õlavarde, kõhupiirkonda kui ka reide ja keskmine absoluutne biosaadavus oli 51%. Kuna golimumabi farmakokineetika oli pärast subkutaanset manustamist ligikaudu proportsionaalne annusega, arvatakse, et golimumabi 50 mg ja 200 mg annuse absoluutne biosaadavus on sarnane.

Jaotumine

Pärast ühekordset intravenoosset manustamist oli keskmine jaotusruumala 115 ± 19 ml kg kohta.

Eritumine

Golimumabi süsteemne kliirens oli hinnanguliselt $6,9 \pm 2,0$ ml ööpäevas kg kohta. Terminaalne poolväärtusaeg oli tervetel isikutel hinnanguliselt ligikaudu 12 ± 3 päeva ja samasuguseid väärtusi täheldati ka reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi või haavandilise koliidiga patsientidel.

Kui 50 mg golimumabi manustati subkutaanselt reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi või anküloseeriva spondüliidiga patsientidele iga 4 nädala järel, saavutati ravimi tasakaalukontsentratsioon vereseerumis 12. nädalaks. Pärast 50 mg golimumabi subkutaanset manustamist iga 4 nädala järel (samaaegselt metotreksaatraviga) reumatoidartriidiga patsientidele (kelle reumatoidartriit oli aktiivne vaatamata ravile metotreksaadiga) oli keskmine ($\pm$ standardhälve) minimaalne

tasakaalukontsentratsioon seerumis ligikaudu $0,6 \pm 0,4$ µg/ml, ligikaudu $0,5 \pm 0,4$ µg/ml aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidel ning ligikaudu $0,8 \pm 0,4$ µg/ml anküloseeriva spondüliidiga patsientidel. Golimumabi keskmine minimaalne tasakaalukontsentratsioon seerumis nr-axSpA patsientidel oli sarnane anküloseeriva spondüliidiga patsientidega, kes kasutasid 50 mg golimumabi iga 4 nädala järel.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi või anküloseeriva spondüliidiga patsientidel, kes ei saanud samaaegselt metotreksaati, olid golimumabi minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid vereplasmas ligikaudu 30% võrra väiksemad kui patsientidel, kes said golimumabi koos metotreksadiga. Piiratud arvul reumatoidartriidiga patsientidel, keda raviti subkutaanse golimumabiga 6 kuu jooksul, vähendas metotreksaadi samaaegne kasutamine golimumabi näivat kliirensit umbes 36% võrra. Samas näitas populatsiooni farmakokineetiline analüüs, et NSAID-de, suukaudselt manustatavate kortikosteroidide või sulfasalasiini samaaegne kasutamine ei mõjutanud golimumabi näivat kliirensit.

Pärast 200 mg ja 100 mg golimumabi induktsioonannuseid vastavalt 0. ja 2. nädalal ning seejärel 50 mg või 100 mg golimumabi säilitusannuste subkutaanset manustamist iga nelja nädala järel haavandilise koliidiga patsientidele, saavutati golimumabi tasakaalukontsentratsioon seerumis ligikaudu 14 nädalat peale ravi algust. Säilitusravi ajal iga nelja nädala järel subkutaanselt manustatud 50 mg või 100 mg golimumabi tulemusel oli püsiseisundi keskmine miinimumkontsentratsioon seerumis vastavalt $0,9 \pm 0,5$ µg/ml ja $1,8 \pm 1,1$ µg/ml.

Haavandilise koliidiga patsientidele, keda raviti iga nelja nädala järel subkutaanselt manustatud 50 mg või 100 mg golimumabi annustega, ei avaldanud samaaegne immunomodulaatorite manustamine olulist mõju golimumabi püsiseisundi miinimumkontsentratsioonile.

Patsientidel, kellel olid tekkinud antikehad golimumabi suhtes, oli golimumabi minimaalne tasakaalukontsentratsioon üldiselt väike (vt lõik 5.1).

Lineaarsus

Pärast ühekordse intravenoosse annuse (annusevahemikus 0,1...10,0 mg/kg) manustamist reumatoidartriidiga patsientidele oli golimumabi farmakokineetika ligikaudu proportsionaalne annusega. Ka pärast ühekordse subkutaanse annuse (annusevahemikus 50 mg...400 mg) manustamist tervetele isikutele oli golimumabi farmakokineetika ligikaudu proportsionaalne annusega.

Kehakaalu mõju farmakokineetikale

Esines kalduvus golimumabi suuremale näivale kliirensile suurema kehakaalu puhul (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Mutageensuse uuringuid, fertiilsuse uuringuid loomadel ega pikaajalisi kartsinogeensuse uuringuid ei ole golimumabiga läbi viidud.

Hiirtel teostatud fertiilsuse ja üldise reproduktiivse funktsiooni uuringutes, kus kasutati analoogseid hiire TNF-α funktsionaalset aktiivsust selektiivselt inhibeerivaid antikehi, vähenes tiinete hiirte arv. Ei ole teada, kas see leid oli põhjustatud toimest isastele ja/või emastele isenditele. Hiirtel teostatud arengutoksilisuse uuringus, kus kasutati samu analoogseid antikehi, ja uuringus, kus *Cynomolgus*'e ahvidele manustati golimumabi, ei täheldatud toksilisust emasloomale, embrüotoksilisust ega teratogeensust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sorbitool (E420)

Histidiin

Histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat
Poloksameer 188
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

GOBIVAZ'i võib ühekordselt hoida kuni 30 päeva temperatuuril kuni 25 °C, kuid mitte ületada kõlblikkusaeg, mis on trükitud karbile. Karbile tuleb kirjutada uus kõlblikkusaeg (kuni 30 päeva pärast külmkapist välja võtmist).

Kui GOBIVAZ'i on säilitatud toatemperatuuril, ei tohi seda enam külmkappi tagasi panna. GOBIVAZ tuleb hävitada, kui seda ei ole kasutatud toatemperatuuril hoidmise 30 päeva jooksul.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

GOBIVAZ 100 mg süstelahus pen-süstlis

1 ml lahust (I tüüpi klaasist) süstlis, millele on kinnitatud nõel (roostevabast terasest) ja nõelakate, mis paikneb pen-süstlis. GOBIVAZ on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 pen-süstlit ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 3 pen-süstlit (3 pakendit ühe pen-süstliga).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

GOBIVAZ on ühekordseks kasutamiseks mõeldud pen-süstlis kasutamiseks mõeldud süstlis. Igas pakendis on juhised, kus kirjeldatakse põhjalikult pen-süstli kasutamist.

Pärast külmkapist väljavõtmist tuleb pen-süstlil lasta soojeneda toatemperatuurini, oodates ligikaudu 30 minutit enne GOBIVAZ'i süstimist. Pen-süstlit ei tohi loksutada.

Lahus on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvusetu kuni helekollane ja võib sisaldada veidi väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi. Selline välimus ei ole valku sisaldavate lahuste puhul ebaharilik. GOBIVAZ'i ei tohi kasutada, kui lahus on muutnud värvi, on hägune või sisaldab nähtavaid võõrosakesi.

Üldised juhised GOBIVAZ'i pen-süstli ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9

D09 V504
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1988/005 1 pen-süstel
EU/1/25/1988/006 3 pen-süstlit

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. november 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Teavitusprogrammi kuulub patsiendi kaart, mida patsient peab hoidma enda käes. Kaart on ette nähtud kuupäevade ja spetsiifiliste testitulemuste ülesmärkimiseks ja meeles pidamiseks. Selle abil on patsiendil lihtsam anda olulist infot selle ravimpreparaadiga toimuva ravi kohta teda raviva(te)le tervishoiutöötaja(te)le.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PEN-SÜSTLI PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GOBIVAZ 50 mg süstelahus pen-süstlis
golimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,5 ml pen-süstel sisaldab 50 mg golimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sorbitool (E420), histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, poloksameer 188, süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis
1 pen-süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Hoida pen-süstlit toatemperatuuril karbist väljas 30 minuti jooksul enne kasutamist. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP
EXP, kui on hoitud toatemperatuuril _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

Võib ühekordselt hoida kuni 30 päeva toatemperatuuril (kuni 25 °C), kuid mitte ületada kõlblikkusaeg.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1988/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

GOBIVAZ 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

3 BLISTERPAKENDIST KOOSNEVA MITMIKPAKENDI PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GOBIVAZ 50 mg
süstelahus pen-süstlis
golimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,5 ml pen-süstel sisaldab 50 mg golimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sorbitool (E420), histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, poloksameer 188, süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis
Mitmikpakend: 3 (3 pakendit, igas pakendis 1 tk) pen-süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Hoida pen-süstlit toatemperatuuril karbist väljas 30 minuti jooksul enne kasutamist. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1988/002 (3 pakendit, igaüks sisaldab 1 pen-süstlit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

GOBIVAZ 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PEN-SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

GOBIVAZ 50 mg süstelahus
golimumab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**SÜSTLI PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

GOBIVAZ 50 mg süstelahus süstlis
golimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,5 ml süstel sisaldab 50 mg golimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sorbitool (E420), histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, poloksameer 188, süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis
1 süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Hoida süstlit toatemperatuuril karbist väljas 30 minuti jooksul enne kasutamist. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
EXP, kui on hoitud toatemperatuuril _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

Võib ühekordselt hoida kuni 30 päeva toatemperatuuril (kuni 25 °C), kuid mitte ületada kõlblikkusaeg.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1988/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

GOBIVAZ 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**3 BLISTERPAKENDIST KOOSNEVA MITMIKPAKENDI PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

GOBIVAZ 50 mg süstelahus süstlis
golimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,5 ml süstel sisaldab 50 mg golimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sorbitool (E420) , histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, poloksameer 188, süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis
Mitmikpakend: 3 (3 pakendit, igas pakendis 1 tk) süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Hoida süstlit toatemperatuuril karbist väljas 30 minuti jooksul enne kasutamist. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1988/004 (3 pakendit, igaüks sisaldab 1 süstlit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

GOBIVAZ 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

GOBIVAZ 50 mg
süstitav ravim
golimumab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PEN-SÜSTLI PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GOBIVAZ 100 mg süstelahus pen-süstlis
golimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga 1 ml pen-süstel sisaldab 100 mg golimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sorbitool (E420), histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, poloksameer 188, süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis
1 pen-süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Hoida pen-süstlit toatemperatuuril karbist väljas 30 minuti jooksul enne kasutamist. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
EXP, kui on hoitud toatemperatuuril _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

Võib ühekordselt hoida kuni 30 päeva toatemperatuuril (kuni 25 °C), kuid mitte ületada kõlblikkusaega.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1988/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

GOBIVAZ 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

3 BLISTERPAKENDIST KOOSNEVA MITMIKPAKENDI PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GOBIVAZ 100 mg
süstelahus pen-süstlis
golimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga 1 ml pen-süstel sisaldab 100 mg golimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sorbitool(E420), histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, poloksameer 188, süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis
Mitmikpakend: 3 (3 pakendit, igas pakendis 1 tk) pen-süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Hoida pen-süstlit toatemperatuuril karbist väljas 30 minuti jooksul enne kasutamist. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1988/006 (3 pakendit, igaüks sisaldab 1 pen-süstlit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

GOBIVAZ 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PEN-SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

GOBIVAZ 100 mg süstelahus
golimumab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SÜSTLI PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GOBIVAZ 100 mg süstelahus süstlis
golimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga 1 ml süstel sisaldab 100 mg golimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sorbitool(E420), histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, poloksameer 188, süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis
1 süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Hoida süstlit toatemperatuuril karbist väljas 30 minuti jooksul enne kasutamist. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
EXP, kui on hoitud toatemperatuuril _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.
Võib ühekordselt hoida kuni 30 päeva toatemperatuuril (kuni 25 °C), kuid mitte ületada kõlblikkusaega.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1988/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

GOBIVAZ 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

3 BLISTERPAKENDIST KOOSNEVA MITMIKPAKENDI PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GOBIVAZ 100 mg
süstelahus süstlis
golimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga 1 ml süstel sisaldab 100 mg golimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sorbitool(E420), histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, poloksameer 188, süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

Mitmikpakend: 3 (3 pakendit, igas pakendis 1 tk) süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte loksutada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Hoida süstlit toatemperatuuril karbist väljas 30 minuti jooksul enne kasutamist. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1988/008 (3 pakendit, igaüks sisaldab 1 süstlit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

GOBIVAZ 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

GOBIVAZ 100 mg
süstitav ravim
golimumab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

GOBIVAZ'i patsiendi kaart

See patsiendi kaart sisaldab olulist ohutusala teavet, mida te peate teadma enne ravi alustamist GOBIVAZ'iga ja ravi ajal.

Näidake seda kaarti kõigile teie ravis osalevatele arstidele.

1. Infektsioonid

Kui te saate ravi GOBIVAZ'iga, võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. Infektsioonid võivad kiiremini progresseeruda ja olla raskema kuluga. Lisaks võivad uuesti tekkida mõned teil varem esinenud infektsioonid.

1.1. Enne ravi GOBIVAZ'iga

- Rääkige oma arstile, kui teil on mõni infektsioon. Teid ei tohi ravida GOBIVAZ'iga, kui teil on tuberkuloos või mõni muu raske infektsioon.
- Teid tuleb kontrollida tuberkuloosi suhtes. On väga tähtis, et te ütlete oma arstile, kui olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui te olete olnud lähedas kontaktis kellegagi, kellel on olnud tuberkuloos. Paluge oma arstil märkida siia teie viimas(t)e tuberkuloosikontrolli(de) kuupäev(ad) ja tulemus(ed):
Kontroll _____ Kontroll _____
Kuupäev _____ Kuupäev _____
Tulemus _____ Tulemus _____
- Rääkige oma arstile, kui te teate või kahtlustate, et olete B-hepatiidi viiruse kandja.

1.2. Ravi ajal ja pärast ravi GOBIVAZ'iga

- Kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, nagu palavik, väsimus, (püsiv) köha, hingeldus või gripitaolised sümptomid, kehakaalu langus, öine higistamine, kõhulahtisus, haavad, hammastega seotud probleemid ja kõrvetustunne urineerimisel, pöörduge otsekohe arsti poole.

2. Rasedus ja vaktsineerimised

Kui teile manustati GOBIVAZ'i raseduse ajal, on tähtis teatada sellest oma lapse arstile, enne kui teie laps saab mis tahes vaksiine. Teie lapsele ei tohi manustada nn elusvaksiine, nagu BCG (kasutatakse tuberkuloosi profülaktikaks) 6 kuu jooksul pärast seda, kui te saite viimase raseduse ajal tehtud GOBIVAZ'i süste.

3. GOBIVAZ'i ravi kuupäevad

1. manustamine: _____

Järgnevad manustamised: _____

On tähtis, et nii teie kui ka teie arst märgiksite üles ravimi nime ja partii numbri.

4. Muu teave

Patsiendi nimi: _____

Arsti nimi: _____

Arsti telefon: _____

- Alati kui te lähete mis tahes arsti juurde, võtke palun kindlasti kaasa ka nimekiri kõigist teistest ravimitest, mida te kasutate.
- Hoidke seda kaarti alles veel 6 kuud pärast GOBIVAZ'i viimase annuse saamist, sest kõrvaltoimed võivad ilmneda kaua aega pärast GOBIVAZ'i viimase annuse manustamist.
- Lugege pakendi infolehte GOBIVAZ'i kohta hoolikalt enne ravimi kasutamist.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

GOBIVAZ 50 mg süstelahus pen-süstlis golimumab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate aidata, teatades kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Teie arst annab teile ka patsiendi kaardi. See sisaldab olulist ohutusalast teavet, mida te peate teadma enne ravi alustamist GOBIVAZ'iga ja ravi ajal.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on GOBIVAZ ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne GOBIVAZ'i kasutamist
3. Kuidas GOBIVAZ'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas GOBIVAZ'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on GOBIVAZ ja milleks seda kasutatakse

GOBIVAZ sisaldab toimeainet nimega golimumab.

GOBIVAZ kuulub „TNF-i blokaatoriteks“ nimetatavate ravimite hulka. Seda kasutatakse järgmiste põletikuliste haiguste raviks **täiskasvanutel**:

- reumatoidartriit,
- psoriaatiline artriit,
- aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit ja röntgenograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit,
- haavandiline koliit.

2-aastastel ja vanematel **lastel** kasutatakse GOBIVAZ'i polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks.

GOBIVAZ toimib, blokeerides teatud valgu toime, mida nimetatakse „tuumorinekroosifaktor alfaks“ (TNF- α). See valk osaleb organismis toimuvates põletikuprotsessides ja selle blokeerimine võib teie organismis põletikku vähendada.

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on põletikuline liigeste haigus. Aktiivse reumatoidartriidi korral antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi nendele ravimitele, võidakse teile anda GOBIVAZ'i kombinatsioonis teise ravimiga, mida nimetatakse metotreksaadiks eesmärgiga:

- vähendada teie haiguse nähte ja sümptomeid,
- aeglustada teie luude ja liigeste kahjustuse süvenemist,
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, millega tavaliselt kaasneb psoriaas – põletikuline nahahaigus. Kui te põete aktiivset psoriaatilist artriiti, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi nendele ravimitele, võidakse teile anda GOBIVAZ'i eesmärgiga:

- vähendada teie haiguse nähte ja sümptomeid,
- aeglustada teie luude ja liigeste kahjustuse süvenemist,
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

Anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit on selgroo põletikulised haigused. Kui te põete anküloseerivat spondüliiti või radiograafilise leiuta aksiaalset spondüloartriiti, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi nendele ravimitele, võidakse teile anda GOBIVAZ'i eesmärgiga:

- vähendada teie haiguse nähte ja sümptomeid,
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on soole põletikuline haigus. Kui teil on haavandiline koliit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui haigus ei allu nendele ravimitele piisavalt hästi, antakse teile selle haiguse raviks GOBIVAZ'i.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit on põletikuline haigus, mis põhjustab liigeste valu ja turset lastel. Kui teil on polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit, siis antakse teile kõigepealt teisi ravimeid. Kui teie tervis ei parane piisavalt teiste ravimite kasutamisel, siis antakse teile selle haiguse ravimiseks GOBIVAZ'i kombinatsioonis metotreksaadiga.

2. Mida on vaja teada enne GOBIVAZ'i kasutamist

GOBIVAZ'i ei tohi kasutada

- kui olete golimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline (ülitundlik),
- kui teil on tuberkuloos või mõni muu raske infektsioon,
- kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalmainitust kehtib teie kohta, rääkige enne GOBIVAZ'i kasutamist oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne GOBIVAZ'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Infektsioonid

Rääkige kohe oma arstile, kui teil juba on või kui tekivad ravi ajal GOBIVAZ'iga või pärast seda mis tahes infektsiooni sümptomid. Infektsiooni sümptomite hulka võivad kuuluda palavik, köha, hingeldus, gripitaolised sümptomid, kõhulahtisus, haavad, hambaprobleemid või kõrvetustunne urineerimisel.

- GOBIVAZ'i kasutamise ajal võivad teil kergemini tekkida infektsioonid.
- Infektsioonid võivad kiiremini progresseeruda ja olla raskema kuluga. Lisaks võivad taastekkida mõned varem esinenud infektsioonid.

Tuberkuloos

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid.

Tuberkuloosi sümptomite hulka kuuluvad püsiv köha, kehakaalu langus, väsimus, palavik või öine higistamine.

- Patsientidel, keda on ravitud GOBIVAZ'iga on teatatud tuberkuloosi juhtudest; harvadel juhtudel isegi patsientidel, keda on ravitud tuberkuloosi ravimitega. Teie arst kontrollib teid, et näha, kas teil on tuberkuloos. Teie arst märgib nende kontrollide tulemused üles teie patsiendi kaardile.
- On väga tähtis, et te ütleksite oma arstile, kui te olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui te olete olnud lähedas kontaktis kellegagi, kes põeb tuberkuloosi või on tuberkuloosi põdenud.
- Kui teie arst arvab, et teil on risk nakatuda tuberkuloosi, võidakse teile enne ravi alustamist GOBIVAZ'iga manustada tuberkuloosivastaseid ravimeid.

Hepatiit B viirus (HBV)

- Rääkige oma arstile enne GOBIVAZ'i manustamist, kui te olete HBV kandja, kui teil on või kui teil on olnud HBV.
- Rääkige oma arstile, kui te arvate, et teil on risk nakatuda HBV-sse.
- Teie arst peab teid kontrollima HBV suhtes.
- Ravi TNF-i blokaatoritega nagu GOBIVAZ võib põhjustada HBV reaktivatsiooni patsientidel, kes on selle viiruse kandjad. See võib mõnedel juhtudel olla eluohtlik.

Invasiivsed seeninfektsioonid

Kui te olete elanud või reisinud piirkonnas, kus esineb sageli spetsiifiliste seeneliikide poolt põhjustatud infektsioone, mis võivad mõjutada kopse või teisi kehaosi (tuntakse histoplasmoosi, koktsiidoidmükooosi või blastomükooosi nime all), rääkige sellest kohe oma arstile. Küsige oma arstilt, kui te ei ole kindel, kas need seeninfektsioonid on sagedased piirkonnas, kus te olete elanud või reisinud.

Kasvaja ja lümfoom

Enne kui te hakkate GOBIVAZ'i kasutama, rääkige oma arstile, kui teil on kunagi diagnoositud lümfoom (üks verevähi tüüpidest) või ükskõik millist muud tüüpi kasvaja.

- Kui te kasutate GOBIVAZ'i või teisi TNF-i blokaatoreid võib lümfoomi või mõne muu kasvaja tekkerisk suurened.
- Patsientidel, kellel esineb raske reumatoidartriit ja teised põletikulised haigused ja kelle haigus on püsinud pikka aega, on keskmisest suurem risk lümfoomi arenemiseks.
- TNF-i blokeerivaid ravimeid võtnud lastel ja teismelistel patsientidel esines vähi juhtumeid, sh ebataavalist tüüpi, mis mõnel korral lõppesid surmaga.
- Harvadel juhtudel on leitud spetsiifilist ja raskekujulist lümfoomi (hepatospleeniline T-rakuline lümfoom) patsientidel, kes on saanud ravi teiste TNF-blokaatoritega. Enamus neist patsientidest olid noorukid või noored täiskasvanud mehed. Seda tüüpi vähk on tavaliselt lõppenud surmaga. Peaaegu kõik need patsiendid olid saanud ka ravi asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga. Informeerige oma arsti, kui te võtate koos GOBIVAZ'iga asatiopriini või 6-merkaptopuriini.
- Patsientidel, kellel esineb püsiv raskekujuline astma, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK) või kes on kroonilised suitsetajad, võib ravi ajal GOBIVAZ'iga esineda suurem risk vähi tekkeks. Kui teil on püsiv raskekujuline astma, KOK või te olete krooniline suitsetaja, peate te oma arstiga arutama, kas ravi TNF-i blokaatoriga sobib teile.
- Mõnedel patsientidel, keda on ravitud golimumabiga on tekkinud teatud tüüpi nahavähke. Teatage oma arstile, kui ravi ajal või pärast seda on mis tahes muutusi naha välimuses või kui nahale tekivad vohandid.

Südamepuudulikkus

Kui teil tekivad uued südamepuudulikkuse sümptomid või südamepuudulikkuse sümptomite halvenemine, rääkige sellest kohe oma arstile. Südamepuudulikkuse sümptomite hulka kuuluvad hingeldus või jalgade tursed.

- TNF-i blokaatorite, sh GOBIVAZ'i kasutamisel on teatatud uue südamepuudulikkuse tekkest ja südamepuudulikkuse süvenemisest. Mõned neist patsientidest surid.
- Kui teil esineb kerge südamepuudulikkus ja teid ravitakse GOBIVAZ'iga, peab teie arst teid hoolikalt jälgima.

Närvisüsteemi häired

Rääkige kohe oma arstile, kui teil on kunagi diagnoositud demüeliniseeriv haigus nagu hulgiskleroos või kui teil tekivad sellise haiguse sümptomid. Sümptomite hulka võivad kuuluda muutused teie nägemises, käte või jalgade nõrkus või mõne kehaosa tuimus või pakitsus. Teie arst otsustab, kas teile võib GOBIVAZ'i manustada.

Operatsioonid või hambaravi

- Pidage nõu oma arstiga, kui teil seisab ees mingi operatsioon või hambaravi.
- Teavitage protseduuri teostavat kirurgi või hambaarsti ravist GOBIVAZ'iga, näidates neile oma patsiendi kaarti.

Autoimmuunhaigus

Rääkige oma arstile, kui teil tekivad luupuseks nimetatava haiguse sümptomid. Selle sümptomite hulka kuuluvad püsiv lööve, palavik, liigesevalu ja väsimus.

- Harvadel juhtudel on TNF-i blokaatoritega ravitud patsientidel tekkinud luupus.

Verehaigus

Mõnedel patsientidel võib organism toota ebapiisavalt vererakke, mis aitavad organismil võidelda infektsioonidega või aitavad peatada verejooksu. Kui teil tekib palavik, mis ei möödu, teil tekivad väga kergesti verevalumid või verejooksud või kui te olete väga kahvatu, rääkige sellest kohe oma arstile. Teie arst võib otsustada ravi lõpetada.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalloetletust kehtib teie kohta, rääkige enne GOBIVAZ'i kasutamist oma arsti või apteekriga.

Vaktsineerimised

Pidage nõu oma arstiga, kui te olete hiljuti vaktsineeritud või kavatsete end vaktsineerida.

- Teile ei tohi GOBIVAZ'i kasutamise ajal manustada teatud (elus)vaktsiine.
- Teatud vaktsineerimised võivad põhjustada infektsioone. Kui te saite raseduse ajal GOBIVAZ'i, võib teie lapsel esineda kõrgeenenud risk sellise infektsiooni tekkeks ligikaudu 6 kuud pärast teie raseduse ajal manustatud viimast annust. On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma GOBIVAZ'i kasutamisest, et nad saaksid otsustada, millal tohib teie last vaktsineerida.

Rääkige oma lapse arstiga lapse vaktsineerimisest. Võimalusel peab teie laps enne GOBIVAZ'i kasutamist olema saanud kõik eakohased vaktsiinid.

Terapeutilised nakkusetekitajad

Rääkige oma arstiga, kui te olete hiljuti saanud või teile kavatsetakse anda terapeutilisi nakkusetekitajaid (nt BCG instillatsioon vähi raviks).

Allergilised reaktsioonid

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad pärast GOBIVAZ'i kasutamist allergilise reaktsiooni sümptomid. Allergilise reaktsiooni sümptomiteks võivad olla näo, huulte, suu või kurgu paistetus, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nahalööve; nõgestõbi; käte, jalgade või pahklude paistetus.

- Mõned neist reaktsioonidest võivad olla tõsised või harvemal juhul eluohtlikud.
- Mõned neist reaktsioonidest tekkisid pärast GOBIVAZ'i esmakordset manustamist.

Lapsed

GOBIVAZ'i ei ole soovitatav kasutada alla 2-aastastel polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel, sest seda ravimit ei ole selles rühmas uuritud.

Muud ravimid ja GOBIVAZ

- Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud mis tahes teisi ravimeid reumatoidartriidi, polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi või haavandilise koliidi ravimiseks.

- Te ei tohi GOBIVAZ'i võtta koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti. Neid ravimeid kasutatakse reumaatiliste haiguste raviks.
- Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te võtate mingeid muid ravimeid, mis mõjutavad teie immuunsüsteemi.
- GOBIVAZ'i kasutamise ajal ei tohi te saada teatud (elus)vaktsiine.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalootletust kehtib teie kohta, rääkige enne GOBIVAZ'i kasutamist oma arsti või apteekriga.

Rasedus ja imetamine

Rääkige enne GOBIVAZ'i kasutamist oma arstiga:

- kui te olete rase või kavatsete GOBIVAZ'i kasutamise ajal rasestuda. Selle ravimi toimete kohta rasedatele on piiratud hulgal andmeid. Kui teid ravitakse GOBIVAZ'iga, peate te vältima rasestumist ravi ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast GOBIVAZ'i viimast süstet, kasutades tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. GOBIVAZ'i tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui see on teile selgelt vajalik;
- enne rinnaga toitmise alustamist peab viimasest GOBIVAZ'i ravikuurist olema möödunud vähemalt 6 kuud. Kui teile peab GOBIVAZ'i manustama, peate te rinnaga toitmise lõpetama;
- kui te saite raseduse ajal GOBIVAZ'i, võib teie lapsel esineda kõrgeenenud risk infektsiooni tekkeks. On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma GOBIVAZ'i kasutamisest enne, kui last vaktsineeritakse (lisainformatsiooni vaata vaktsineerimiste lõigust).

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

GOBIVAZ mõjutab kergelt autojuhtimise ja tööriistade või masinate käsitsemise võimet. Pärast GOBIVAZ'i manustamist võib siiski tekkida pearinglus. Kui see tekib, ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu või masinaid.

GOBIVAZ sisaldab sorbitooli

Sorbitooli talumatus

Iga pen-süstel sisaldab 20,5 mg sorbitooli (E420).

3. Kuidas GOBIVAZ'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju GOBIVAZ'i manustatakse

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit:

- Soovitav annus on 50 mg (1 pen-süstel), mis manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval.
- Rääkige oma arstiga enne neljanda annuse manustamist. Teie arst otsustab, kas te võite ravi GOBIVAZ'iga jätkata.
 - Kui te kaalute üle 100 kg, võidakse annust suurendada 100 mg-ni (2 pen-süstli sisu), mis manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit 2-aastastel ja vanematel lastel:

- Patsientidele kehakaaluga vähemalt 40 kg on soovitatav annus 50 mg, mis manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval.
- Rääkige oma arstiga enne neljanda annuse manustamist. Teie arst otsustab, kas te peate jätkama ravi GOBIVAZ'iga.

Haavandiline koliit

- Allolevas tabelis on näidatud, kuidas te tavaliselt hakkate seda ravimit kasutama.

Esialgne ravi	Algannus on 200 mg (4 pen-süstli sisu), millele järgneb 100 mg (2 pen-süstli sisu) 2 nädala pärast.
Säilitusravi	• Patsiendid kehakaaluga alla 80 kg: 50 mg (1 pen-süstli sisu) 4 nädalat pärast teie viimast ravi, seejärel iga 4 nädala järel. Teie arst võib otsustada määrata teile annuse 100 mg (2 pen-süstli sisu), sõltuvalt sellest, kui hästi GOBIVAZ teile mõjub. • Patsiendid kehakaaluga 80 kg või rohkem: 100 mg (2 pen-süstli sisu) 4 nädalat pärast teie viimast ravi, seejärel iga 4 nädala järel.

Kuidas GOBIVAZ'i manustatakse

- GOBIVAZ'i manustatakse süstides seda naha alla (subkutaanselt).
- Algul võib GOBIVAZ'i süstida teie arst või haiglaõde. Siiski võite te koos oma arstiga otsustada, et te võite endale GOBIVAZ'i ise süstida. Sellisel juhul õpetatakse teile, kuidas GOBIVAZ'i endale süstida.

Rääkige oma arstiga, kui teil on mingeid küsimusi ravimi endale süstimise kohta. Te leiate üksikasjaliku „Kasutusjuhendi“ selle infolehe lõpust.

Kui te kasutate GOBIVAZ'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete kasutanud või teile on manustatud rohkem GOBIVAZ'i kui ette nähtud (kas süstisite ühekorraga liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), rääkige kohe oma arsti või apteekriga. Võtke alati kaasa käesolev infoleht ja ravimi pakend, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate GOBIVAZ'i kasutada

Kui te unustate GOBIVAZ'i plaanitud kuupäeval manustada, süstige vahelejäanud annus niipea, kui see teile meenub.

Ärge manustage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata. Millal süstida järgmine annus

- Kui te hilinesite vähem kui 2 nädalat, süstige vahelejäanud annus niipea kui see teile meenub ja jääge esialgse ajagraafiku juurde.
- Kui te hilinesite rohkem kui 2 nädalat, süstige vahelejäanud annus niipea kui see teile meenub ja rääkige oma arsti või apteekriga, et küsida, millal järgmine annus manustada.

Kui te ei ole kindel, mida te peate tegema, rääkige oma arsti või apteekriga.

Kui te lõpetate GOBIVAZ'i kasutamise

Kui te kaalute GOBIVAZ'i kasutamise lõpetamist, rääkige sellest esmalt oma arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõnedel patsientidel võivad tekkida tõsised kõrvaltoimed ja nad võivad vajada ravi. Teatud kõrvaltoimete tekkerisk on 100 mg annuse korral suurem kui 50 mg annuse korral. Kõrvaltoimed võivad avalduda mitme kuu jooksul pärast viimast süstet.

Rääkige kohe oma arstile, kui te märkate endal mõnda järgmistest GOBIVAZ'i tõsistest kõrvaltoimetest:

- **allergilised reaktsioonid, mis võivad olla tõsised või harva eluohtlikud (harv).** Allergiliste reaktsioonide sümptomiteks võivad olla näo-, huulte, suupiirkonna või kõriturse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nahalööve, nõgestõbi; käte, jalgade või pahklupiirkondade turse. Mõned nendest reaktsioonidest tekkisid pärast GOBIVAZ'i esmakordset manustamist;

- **tõsised nakkused (sh tuberkuloos, bakteriaalsed nakkused, sh tõsised verenakkused ja kopsupõletik, rasked seennakkused ja teised oportunistlikud nakkused) (sage).** Nakkuse sümptomiteks võivad olla palavik, väsimus, (püsiv) köha, hingeldus, gripitaolised haigusnähud, kehakaalu langus, öine higistamine, kõhulahtisus, haavad, hammastega seotud probleemid ja kõrvetustunne urineerimisel;
- **B-hepatiidi viiruse taasaktiveerumine, kui te olete nakkusekandja või teil on varem olnud B-hepatiit (harv).** Sümptomiteks võivad olla naha ja silmavalgete kollaseks värvumine, tumepruuni värvusega uriin, kõhuvalu paremal pool, palavik, iiveldus, oksendamine ja väga tugev väsimus;
- **närvisüsteemihaigus nagu hulgiskleroos (harv).** Närvisüsteemi haiguse sümptomiteks võivad olla muutused teie nägemises, nõrkustunne teie kätes või jalgades, tuimus- või torkimistunne ükskõik millises teie kehaosas;
- **lümfisõlmede vähk ehk lümfoom (harv).** Lümfoomi sümptomiteks võivad olla lümfisõlmede turse, kehakaalu vähenemine või palavik;
- **südamepuudulikkus (harv).** Südamepuudulikkuse sümptomiteks võivad olla hingeldamine või jalgade turse;
- **nähud, mis viitavad immuunsüsteemi haigusseisundile, mida nimetatakse:**
 - **söötraig ehk luupus (harv).** Sümptomiteks võivad olla liigesevalu või lööve põskedel või kätel, mis on tundlik päikese suhtes;
 - **sarkoidoos (harv).** Sümptomiteks võivad olla püsiv köha, hingeldamine, rinnavalgu, palavik, lümfisõlmede turse, kehakaalu vähenemine, nahalööbed ja hägune nägemine;
- **väikeste veresoonte turse (vaskuliit) (harv).** Sümptomiteks võivad olla palavik, peavalu, kehakaalu vähenemine, öine higistamine, lööve ja närviprobleemid nagu tuimus- ja torkimistunne;
- **nahavähk (aeg-ajalt).** Nahavähi sümptomiteks võivad olla muutused naha välimuses või kasvavad nahal;
- **verehaigus (sage).** Verehaiguse sümptomiteks võivad olla palavik, mis ei taandu; sinikate või verejooksu väga kerge tekkimine või väga kahvatu välimus;
- **verevähk (leukeemia) (harv).** Leukeemia sümptomiteks võivad olla palavik, väsimustunne, sagedased infektsioonid, kergesti tekkivad verevalumid ja öine higistamine.

Rääkige kohe oma arstile, kui te märkate endal mõnda ülaltoodud sümptomit.

GOBIVAZ'i kasutamisel on täheldatud lisaks järgnevaid kõrvaltoimeid:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada rohkem kui ühte inimest 10-st):

- ülemiste hingamisteede infektsioonid, kurguvalu või hääle kähedus, nohu

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest 10-st):

- kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüside tulemustes (maksaensüümide aktiivsuse tõus) arsti poolt võetud vereanalüüsides
- pearingluse tunne
- peavalu
- tuimuse- või surinatunne
- pindmised seeninfektsioonid
- abstsess
- bakteriaalsed infektsioonid (nt tselluliit)
- punaste vererakkude vähenenud arv
- valgete vererakkude vähenenud arv
- positiivne vereanalüüs luupusele
- allergilised reaktsioonid
- seedehäire
- kõhuvalu
- iiveldus
- gripp
- bronhiit
- ninakõrvalkoobaste infektsioon

- külmavillid
- kõrgvererõhutõbi
- palavik
- astma, hingeldus, vilisev hingamine
- mao ja soolestiku häired, mille hulka kuuluvad maolimaskesta ja käärsoole põletik, mis võivad põhjustada palavikku
- valu ja haavandid suus
- süstekoha reaktsioonid (sh punetus, süstekoha kõvaks tõmbumine, valu, verevalum, sügelus, surin ja ärritus)
- juuste kadu
- lööve ja naha kihelus
- unehäired
- depressioon
- nõrkuse tunne
- luumurrud
- ebamugavustunne rinnus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest 100-st):

- neeruinfektsioon
- vähk, sh nahavähk ja healoomulised kasvaja või tüki, sh sünnimärgid nahal
- villid nahal
- kogu keha haarav raske infektsioon (sepsis), mõnikord koos vererõhu langusega (septiline šokk)
- psoriaas (sh peopesades ja/või jalataldadel ja/või nahavillidena)
- trombotsüütide vähenen arv
- kombineeritud trombotsüütide, punaste ja valgete vererakkude vähenen arv
- kilpnäärme häired
- veresuhkru taseme tõus
- kolesterooli taseme tõus veres
- tasakaaluhäired
- nägemishäired
- silmapõletik (konjunktiviit)
- silma allergia
- ebaregulaarse südame löögisageduse tunnetamine
- südame veresoonte ahenemine
- verehüübed
- õhetus
- kõhukinnisus
- kopsude krooniline põletikuline haigus
- maohappe tagasivool
- sapikivid
- maksa häired
- rinnanäärme häired
- menstruatsioonihäired

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest 1000-st):

- luuüdi võimetus toota vererakke
- valgete vererakkude arvu oluline (tugev) vähenemine
- liigete või neid ümbritsevate kudede põletik
- aeglustunud paranemine
- siseorganite veresoonte põletik
- leukeemia
- melanoom (üks nahavähi tüüp)
- Merkeli raku kartsinoom (üks nahavähi tüüp)
- lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakasvilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge

- muster limaskestadel)
- naha ketendus, lehtedena irdumine
- immuunsüsteemi häired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (esinevad kõige sagedamini sarkoidoosina)
- sõrmede ja varvaste valu ja värvuse muutus
- maitsetundlikkuse häired
- kusepõie häired
- neerude häired
- naha veresoonte põletik, mis põhjustab löövet

Kõrvaltoimed, mille esinemissagedus ei ole teada:

- harvaesinev verevähk, mis puudutab enamasti noori inimesi (hepatospleeniline T-raku lümfoom)
- Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena
- dermatomüosiidi (haigus, mis avaldub lihasnõrkuse ja nahalööbena) süvenemine

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas GOBIVAZ'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“.
- Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Hoida pen-süstel välispakendis valguse eest kaitstult.
- Seda ravimit tohib ühekordselt kuni 30 päeva jooksul hoida ka külmkapist väljas temperatuuril kuni 25 °C, kuid mitte kauem kui karbile trükitud originaalne kõlblikkusaeg. Kirjutage karbile uus kõlblikkusaeg kujul päev/kuu/aasta (mitte rohkem kui 30 päeva pärast ravimi külmkapist väljavõtmist). Kui ravim on soojenenud toatemperatuurini, ärge pange seda enam külmkappi tagasi. Visake ravim ära, kui seda ei ole kasutatud uue kõlblikkusaja või karbile trükitud kõlblikkusaja jooksul, olenevalt sellest, kumb saabub enne.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et vedelik ei ole selge kuni helekollane, on hägune või sisaldab vöörosakesi.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma arstilt või apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida GOBIVAZ sisaldab

Toimeaine on golimumab. Üks 0,5 ml pen-süstel sisaldab 50 mg golimumabi.

Teised koostisosad on sorbitool (E420), histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, poloksameer 188 ja süstevesi. Lisateavet sorbitooli (E420) kohta vt lõik 2.

Kuidas GOBIVAZ välja näeb ja pakendi sisu

GOBIVAZ tarnitakse süstelahusena ühekordseks kasutamiseks mõeldud pen-süstlis. GOBIVAZ on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 pen-süstlit ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 3 pen-süstlit (3 ühest pakendit). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Lahus on selge kuni kergelt opalestseeruv (pärilisarnase läikega), värvusetu kuni helekollane ja võib

sisaldada veidi väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi. Ärge kasutage GOBIVAZ'i, kui lahus on kaotanud värvi, on hägune või te näete selles võõrosakesi.

Müügiloo hoidja

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Iirimaa

Tootja

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

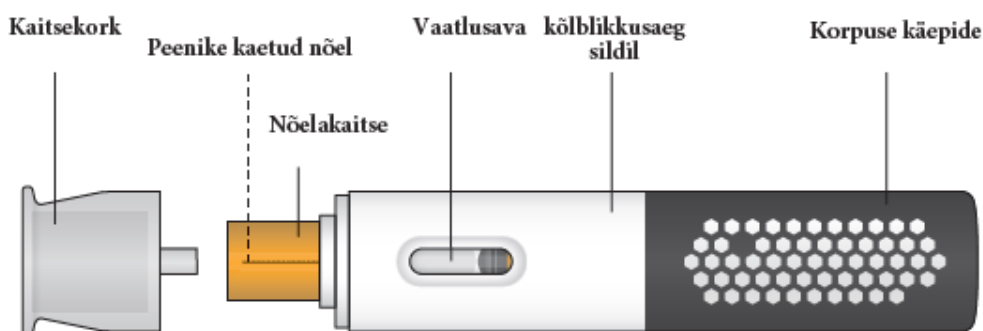
KASUTUSJUHEND

Kui te soovite GOBIVAZ'i ise süstida, peab tervishoiutöötaja teid õpetama, kuidas süstimiseks valmistuda ja seda endale manustada. Kui teid ei ole õpetatud, pöörduge palun oma arsti, haiglaõe või apteekri poole, et treeningu aeg kokku leppida.

Juhendi sisukord

1. Valmistumine pen-süstli kasutamiseks
2. Süstekoha valik ja ettevalmistamine
3. Ravimi süstimine
4. Pärast süstet

Alltoodud skeem (vt joonis 1) näitab, milline näeb välja pen-süstel.



Joonis 1

1. Valmistumine pen-süstli kasutamiseks

- Ärge kunagi loksutage pen-süstlit.
- Ärge eemaldage pen-süstlilt korki enne, kui vahetult enne süstimist.
- Pärast eemaldamist ärge pange korki pen-süstlile tagasi, et vältida nõela kõverdumist.

Kontrollige pen-süstlite hulka

Kontrollige pen-süstleid ja veenduge, et

- pen-süstlite hulk ja tugevus on õiged.
 - Kui teile määratud annus on 50 mg, siis saate ühe 50 mg pen-süstli.
 - Kui teile määratud annus on 100 mg, siis saate kaks 50 mg pen-süstlit ja te peate tegema endale kaks süstet. Valige nende tegemiseks kaks erinevat süstek kohta (nt üks süste paremasse reide ja teine süste vasakusse reide). Süsted tuleb teha kohe üksteise järel.
 - Kui teile määratud annus on 200 mg, siis saate neli 50 mg pen-süstlit ja te peate tegema endale neli süstet. Tehke süsted erinevatesse süstekohtadesse. Süsted tuleb teha kohe üksteise järel.

Kontrollige kõlblikkusaega

- Kontrollige kõlblikkusaega, mis on trükitud või kirjutatud karbile.
- Kontrollige kõlblikkusaega (nagu on näidatud pärast „EXP“) pen-süstlil.
- Ärge kasutage pen-süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödas. Trükitud kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale. Palun pöörduge nõuande saamiseks oma arsti või apteekri poole.

Kontrollige blistrit

- Kontrollige blistri suletud turvakaant.
- Ärge kasutage, kui blister on katki. Palun pöörduge oma arsti või apteekri poole.

Oodake 30 minutit, et pen-süstel saavutaks toatemperatuuri

- Korrektse süste tagamiseks võtke pen-süstel karbist välja ja hoidke seda 30 minutit toatemperatuuril, lastele kättesaamatus kohas.
- Ärge soojendage pen-süstlit mingil muul viisil (nt ärge soojendage seda mikrolaineahjus ega kuumas vees).
- Ärge eemaldage pen-süstlit korki sellel ajal, kui pen-süstel toatemperatuurini soojeneb.

Seadke ülejäänud varustus valmis

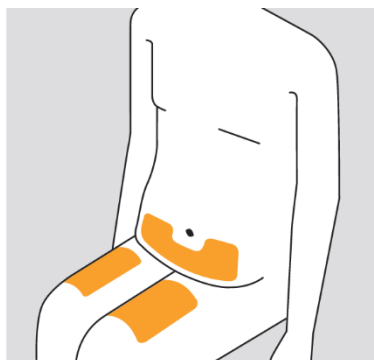
- Ootamise ajal saate ülejäänud varustuse valmis seada, sh alkoholiga immutatud tampooni, vatipadja või marlitüki ja teravate esemete anuma.

Kontrollige vedelikku pen-süstlis

- Vaadake läbi vaatlusava, et veenduda selles, et pen-süstlis olev vedelik on selge kuni kergelt opalestseeruv (pärlisarnase läikega) ja värvusetu kuni helekollane. Lahust võib kasutada, kui see sisaldab veidi väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi.
- Te märkate ka õhumulli, mis on normaalne.
- Ärge kasutage pen-süstlit, kui lahus on kaotanud värvi, on hägune või sisaldab suuremaid osakesi. Sellisel juhul rääkige oma arsti või apteekriga.

2. Süstekoha valik ja ettevalmistamine (vt joonis 2)

- Te võite süstida ravimit reie keskosa esiküljele.
- Te võite süstida kõhupiirkonda (abdominaalpiirkond) nabast allpool, välja arvatud piirkonda, mis paikneb ligikaudu 5 cm ulatuses vahetult naba all.
- Ärge süstige piirkondadesse, kus nahk on õrn, verevalumiga, punetav, kestendav, kõva, armide või venitusarmidega.
- Kui ühe manustamiskorraga on vaja teha mitu sütet, siis tuleb need manustada erinevatesse süstekohtadesse.



Süstitavad piirkonnad

Joonis 2



ÄRGE süstige käsivarde, et vältida pen-süstli riket ja/või soovimatut vigastust.

Peske käed ja puhastage süstekoht

- Peske oma käed põhjalikult seebi ja sooja veega puhtaks.
- Puhastage süstekoht alkoholiga immutatud tampooniga.
- Laske nahal enne süstimist kuivada. Ärge lehvitage tuult ega puhuge puhastatud piirkonnale.
- Ärge puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.

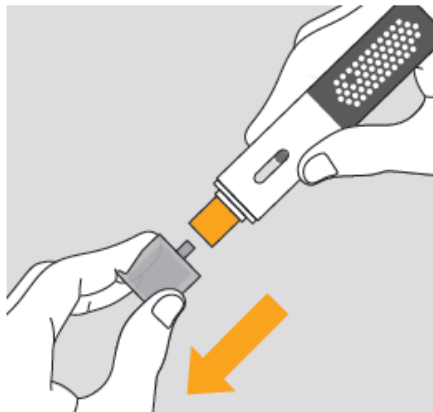
3. Ravimi süstimine

- Korki ei tohi eemaldada enne, kui te olete valmis ravimit süstima.

- Ravim tuleb pärast korki eemaldamist süstida 5 minuti jooksul.

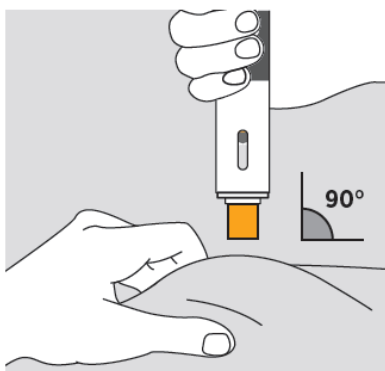
Eemaldage kork (joonis 3)

- Kui te olete valmis süstima, tõmmake kork ära ja visake see pärast süstimist minema.
- Ärge pange korki tagasi, sest see võib kahjustada pen-süstli sees olevat nõela.
- Ärge kasutage pen-süstlit, kui see on maha pillatud ilma sellel oleva korgita. Sellisel juhul võtke palun ühendust oma arsti või apteekriga.



Joonis 3

Valmistuge pen-süstlit vastu nahka surumiseks (vt joonis 4).



Joonis 4

- Pigistage ühe käega nahka. Valmistuge pen-süstli paigutamiseks süstekoha kohale nii, et oranž nõelakaitse oleks suunatud süstekoha suunas.
- Hoidke pen-süstlit nii, et näeksite vaatlusava.

Vajutage süstimiseks nupule (vt joonis 5).

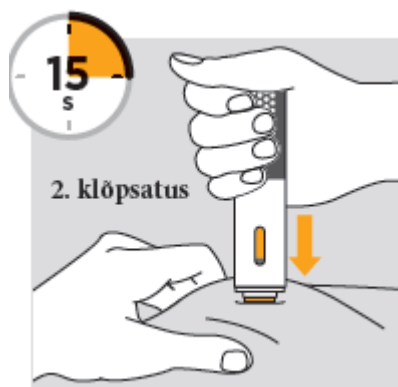


Joonis 5

- Suruge pen-süstli avatud otsa 90-kraadise nurga all vastu oma nahka (vt Joonis 5).
- Oodake esimest „klõpsatust“, mis tähistab süstimise algust. Võite, kuid ei pruugi tunda nõelatorget.
- Alustage lugemist 15-ni, et tagada kogu ravimi süstimine.

Ärge pen-süstlit oma nahalt üles tõstke. Kui tõstate pen-süstli oma nahalt, ei pruugi te saada täielikku ravimiannust.

Hoidke pen-süstlit naha vastas niikaua, kuni oranž indikaator enam ei liigu või kuni kuulete teist „klõpsatust“ (vt joonis 6). Teise „klõpsatuse“ kuulmiseni võib kuluda kuni 15 sekundit (see tähendab, et süstimine on lõppenud ja nõel on tagasi pen-süstlisse tõmbunud).

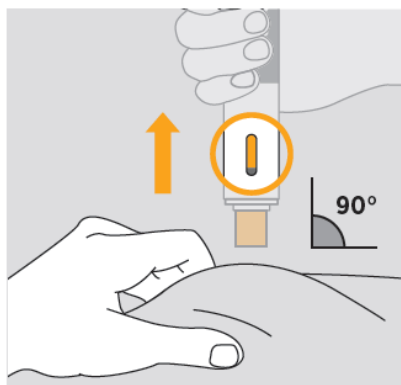


Joonis 6

- Märkus: kui te ei kuule teist „klõpsatust“, oodake 15 sekundit alates esmakordsest pen-süstlile vajutamisest ja seejärel tõstke pen-süstel süstekohalt üles.

Kontrollige vaatlusava – kollane indikaator kinnitab korrektset manustamist (vt joonis 7)

- Oranž indikaator täidab täielikult vaatlusava.
- Tõstke pen-süstel süstekohalt üles.
- Kui vaatlusavast oranži indikaatorit näha ei ole või kui te kahtlustate, et te ei saanud täisannust, rääkige oma arsti või apteekriga. Ärge manustage teist annust oma arstiga rääkimata.



Joonis 7

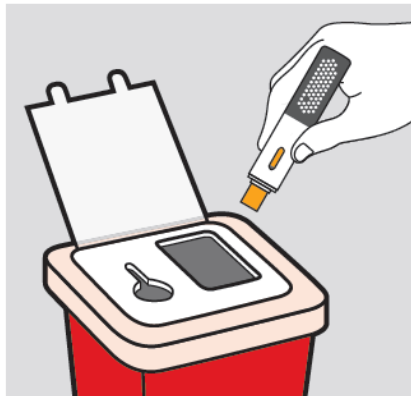
4. Pärast süstet kasutage vatipatja või marlitükki

- Süstekohal võib olla väike kogus verd või vedelikku. See on normaalne.
- Te võite suruda vatipatja või marlitüki 10 sekundiks süstekohale.
- Vajadusel võite te süstekoha katta väikse plaastriga.
- Ärge hõõruge oma nahka.

Visake pen-süstel minema (vt joonis 8)

- Asetage oma pen-süstel kohe teravate esemete anumasse. Kui see anum on täis, visake see anum kindlasti ära nii, nagu teie arst või haiglaõde on õpetanud.

Kui te tunnete, et midagi on süstimisel valesti läinud või kui te ei ole milleski kindel, rääkige sellest oma arsti või apteekriga.



Joonis 8

Pakendi infoleht: teave kasutajale

GOBIVAZ 50 mg süstelahus süstlis golimumab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate aidata, teatades kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Teie arst annab teile ka patsiendi kaardi. See sisaldab olulist ohutusala teavet, mida te peate teadma enne ravi alustamist GOBIVAZ'iga ja ravi ajal.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on GOBIVAZ ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne GOBIVAZ'i kasutamist
3. Kuidas GOBIVAZ'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas GOBIVAZ'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on GOBIVAZ ja milleks seda kasutatakse

GOBIVAZ sisaldab toimeainet nimega golimumab.

GOBIVAZ kuulub „TNF-i blokaatoriteks“ nimetatavate ravimite hulka. Seda kasutatakse järgmiste põletikuliste haiguste raviks **täiskasvanutel**:

- reumatoidartriit,
- psoriaatiline artriit,
- aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit ja röntgenograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit
- haavandiline koliit.

GOBIVAZ'i kasutatakse 2 aastastel ja vanematel lastel polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ning 2 aastastel ja vanematel lastel kehakaaluga üle 15 kg laste haavandilise koliidi raviks.

GOBIVAZ toimib, blokeerides teatud valgu toime, mida nimetatakse „tuumorinekroosifaktor alfaks“ (TNF- α). See valk osaleb organismis toimuvates põletikuprotsessides ja selle blokeerimine võib teie organismis põletikku vähendada.

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on põletikuline liigeste haigus. Aktiivse reumatoidartriidi korral antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi nendele ravimitele, võidakse teile anda GOBIVAZ'i kombinatsioonis teise ravimiga, mida nimetatakse metotreksaadiks eesmärgiga:

- vähendada teie haiguse nähte ja sümptomeid,
- aeglustada teie luude ja liigeste kahjustuse süvenemist,
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, millega tavaliselt kaasneb psoriaas – põletikuline nahahaigus. Kui te põete aktiivset psoriaatilist artriiti, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi nendele ravimitele, võidakse teile anda GOBIVAZ'i eesmärgiga:

- vähendada teie haiguse nähte ja sümptomeid,
- aeglustada teie luude ja liigeste kahjustuse süvenemist,
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

Anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit on selgroo põletikulised haigused. Kui te põete anküloseerivat spondüliiti või radiograafilise leiuta aksiaalset spondüloartriiti, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi nendele ravimitele, võidakse teile anda GOBIVAZ'i eesmärgiga:

- vähendada teie haiguse nähte ja sümptomeid,
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

Haavandiline koliit (täiskasvanutel ja lastel)

Haavandiline koliit on soole põletikuline haigus. Kui teil on haavandiline koliit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui haigus ei allu nendele ravimitele piisavalt hästi, antakse teile selle haiguse raviks GOBIVAZ'i.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit on põletikuline haigus, mis põhjustab liigeste valu ja turset lastel. Kui teil on polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit, siis antakse teile kõigepealt teisi ravimeid. Kui teie tervis ei parane piisavalt teiste ravimite kasutamisel, siis antakse teile selle haiguse ravimiseks GOBIVAZ'i kombinatsioonis metotreksaadiga.

2. Mida on vaja teada enne GOBIVAZ'i kasutamist

GOBIVAZ'i ei tohi kasutada

- kui olete golimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline (ülitundlik),
- kui teil on tuberkuloos või mõni muu raske infektsioon,
- kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalmainitust kehtib teie kohta, rääkige enne GOBIVAZ'i kasutamist oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne GOBIVAZ'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Infektsioonid

Rääkige kohe oma arstile, kui teil juba on või kui tekivad ravi ajal GOBIVAZ'iga või pärast seda mis tahes infektsiooni sümptomid. Infektsiooni sümptomite hulka võivad kuuluda palavik, köha, hingeldus, gripitaolised sümptomid, kõhulahtisus, haavad, hambaprobleemid või kõrvetustunne urineerimisel.

- GOBIVAZ'i kasutamise ajal võivad teil kergemini tekkida infektsioonid.
- Infektsioonid võivad kiiremini progresseeruda ja olla raskema kuluga. Lisaks võivad taastekkida mõned varem esinenud infektsioonid.

Tuberkuloos

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid.

Tuberkuloosi sümptomite hulka kuuluvad püsiv köha, kehakaalu langus, väsimus, palavik või öine higistamine.

- Patsientidel, keda on ravitud GOBIVAZ'iga, on teatatud tuberkuloosi juhtudest; harvadel juhtudel isegi patsientidel, keda on ravitud tuberkuloosi ravimitega. Teie arst kontrollib teid, et näha, kas teil on tuberkuloos. Teie arst märgib nende kontrollide tulemused üles teie patsiendi kaardile.
- On väga tähtis, et te ütleksite oma arstile, kui te olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui te olete olnud lähedas kontaktis kellegagi, kes põeb tuberkuloosi või on tuberkuloosi põdenud.
- Kui teie arst arvab, et teil on risk nakatuda tuberkuloosi, võidakse teile enne ravi alustamist GOBIVAZ'iga manustada tuberkuloosivastaseid ravimeid.

B-hepatiidi viirus (HBV)

- Rääkige oma arstile enne GOBIVAZ'i manustamist, kui te olete HBV kandja, kui teil on või kui teil on olnud HBV.
- Rääkige oma arstile, kui te arvate, et teil on risk nakatuda HBV-sse.
- Teie arst peab teid kontrollima HBV suhtes.
- Ravi TNF-i blokaatoritega nagu GOBIVAZ võib põhjustada HBV reaktivatsiooni patsientidel, kes on selle viiruse kandjad. See võib mõnedel juhtudel olla eluohtlik.

Invasiivsed seeninfektsioonid

Kui te olete elanud või reisinud piirkonnas, kus esineb sageli spetsiifiliste seeneliikide poolt põhjustatud infektsioone, mis võivad mõjutada kopse või teisi kehaosi (tuntakse histoplasmoosi, koktsidioidmükoosi või blastomükoosi nime all), rääkige sellest kohe oma arstile. Küsige oma arstilt, kui te ei ole kindel, kas need seeninfektsioonid on sagedased piirkonnas, kus te olete elanud või reisinud.

Kasvaja ja lümfoom

Enne kui te hakkate GOBIVAZ'i kasutama, rääkige oma arstile, kui teil on kunagi diagnoositud lümfoom (üks verevähi tüüpidest) või ükskõik millist muud tüüpi kasvaja.

- Kui te kasutate GOBIVAZ'i või teisi TNF-i blokaatoreid võib lümfoomi või mõne muu kasvaja tekkerisk suurened.
- Patsientidel, kellel esineb raskekujuline reumatoidartriit ja teised põletikulised haigused ja kelle haigus on püsinud pikka aega, on keskmisest suurem risk lümfoomi arenemiseks.
- TNF-i blokeerivaid ravimeid võtnud lastel ja teismelistel patsientidel esines vähi juhtumeid, sh ebatavalist tüüpi, mis mõnel korral lõppesid surmaga.
- Harvadel juhtudel on leitud spetsiifilist ja raskekujulist lümfoomi (hepatospleeniline T-rakuline lümfoom) patsientidel, kes on saanud ravi teiste TNF-blokaatoritega. Enamus neist patsientidest olid noorukid või noored täiskasvanud mehed. Seda tüüpi vähk on tavaliselt lõppenud surmaga. Peaaegu kõik need patsiendid olid saanud ka ravi asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga. Informeerige oma arsti, kui te võtate koos GOBIVAZ'iga asatiopriini või 6-merkaptopuriini.
- Patsientidel, kellel esineb püsiv raskekujuline astma, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK) või kes on kroonilised suitsetajad, võib ravi ajal GOBIVAZ'iga esineda suurem risk vähi tekkeks. Kui teil on püsiv raskekujuline astma, KOK või te olete krooniline suitsetaja, peate te oma arstiga arutama, kas ravi TNF-i blokaatoriga sobib teile.
- Mõnedel patsientidel, keda on ravitud golimumabiga on tekkinud teatud tüüpi nahavähke. Teatage oma arstile, kui ravi ajal või pärast seda on mis tahes muutusi naha välismuses või kui nahale tekivad vohandid.

Südamepuudulikkus

Kui teil tekivad uued südamepuudulikkuse sümptomid või südamepuudulikkuse sümptomite halvenemine, rääkige sellest kohe oma arstile. Südamepuudulikkuse sümptomite hulka kuuluvad hingeldus või jalgade tursed.

- TNF-i blokaatorite, sh GOBIVAZ'i kasutamisel on teatatud uue südamepuudulikkuse tekkest ja südamepuudulikkuse süvenemisest. Mõned neist patsientidest surid.
- Kui teil esineb kerge südamepuudulikkus ja teid ravitakse GOBIVAZ'iga, peab teie arst teid hoolikalt jälgima.

Närvisüsteemi häired

Rääkige kohe oma arstile, kui teil on kunagi diagnoositud demüeliniseeriv haigus nagu hulgiskleroos või kui teil tekivad sellise haiguse sümptomid. Sümptomite hulka võivad kuuluda muutused teie nägemises, käte või jalgade nõrkus või mõne kehaosa tuimus või pakitsus. Teie arst otsustab, kas teile võib GOBIVAZ'i manustada.

Operatsioonid või hambaravi

- Pidage nõu oma arstiga, kui teil seisab ees mingi operatsioon või hambaravi.
- Teavitage protseduuri teostavat kirurgi või hambaarsti ravist GOBIVAZ'iga, näidates neile oma patsiendi kaarti.

Autoimmuunhaigus

Rääkige oma arstile, kui teil tekivad luupuseks nimetatava haiguse sümptomid. Selle sümptomite hulka kuuluvad püsiv lööve, palavik, liigesevalu ja väsimus.

- Harvadel juhtudel on TNF-i blokaatoritega ravitud patsientidel tekkinud luupus.

Verehaigus

Mõnedel patsientidel võib organism toota ebapiisavalt vererakke, mis aitavad organismil võidelda infektsioonidega või aitavad peatada verejooksu. Kui teil tekib palavik, mis ei möödu, teil tekivad väga kergesti verevalumid või verejooksud või kui te olete väga kahvatu, rääkige sellest kohe oma arstile. Teie arst võib otsustada ravi lõpetada.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalloetletust kehtib teie kohta, rääkige enne GOBIVAZ'i kasutamist oma arsti või apteekriga.

Vaktsineerimised

Pidage nõu oma arstiga, kui te olete hiljuti vaktsineeritud või kavatsete end vaktsineerida.

- Teile ei tohi GOBIVAZ'i kasutamise ajal manustada teatud (elus)vaktsiine.
- Teatud vaktsineerimised võivad põhjustada infektsioone. Kui te saite raseduse ajal GOBIVAZ'i, võib teie lapsel esineda kõrgeenenud risk sellise infektsiooni tekkeks ligikaudu 6 kuud pärast teie raseduse ajal manustatud viimast annust. On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma GOBIVAZ'i kasutamisest, et nad saaksid otsustada, millal tohib teie last vaktsineerida.

Rääkige oma lapse arstiga lapse vaktsineerimisest. Võimalusel peab teie laps enne GOBIVAZ'i kasutamist olema saanud kõik eakohased vaktsiinid.

Terapeutilised nakkusetekitajad

Rääkige oma arstiga, kui te olete hiljuti saanud või teile kavatsetakse anda terapeutilisi nakkusetekitajaid (nt BCG instillatsioon vähi raviks).

Allergilised reaktsioonid

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad pärast GOBIVAZ'i kasutamist allergilise reaktsiooni sümptomid. Allergilise reaktsiooni sümptomiteks võivad olla näo, huulte, suu või kurgu paistetus, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nahalööve; nõgestõbi; käte, jalgade või pahklude paistetus.

- Mõned neist reaktsioonidest võivad olla tõsised või harvemal juhul eluohtlikud.
- Mõned neist reaktsioonidest tekkisid pärast GOBIVAZ'i esmakordset manustamist.

Lapsed

GOBIVAZ'i ei ole soovitatav kasutada alla 2-aastastel polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga või laste haavandilise koliidiga lastel, sest seda ravimit ei ole nendes rühmades uuritud.

Muud ravimid ja GOBIVAZ

- Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud mis tahes teisi ravimeid reumatoidartriidi, polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi või haavandilise koliidi ravimiseks.

- Te ei tohi GOBIVAZ'i võtta koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti. Neid ravimeid kasutatakse reumaatiliste haiguste raviks.
- Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te võtate mingeid muid ravimeid, mis mõjutavad teie immuunsüsteemi.
- GOBIVAZ'i kasutamise ajal ei tohi te saada teatud (elus)vaktsiine.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalloetletust kehtib teie kohta, rääkige enne GOBIVAZ'i kasutamist oma arsti või apteekriga.

Rasedus ja imetamine

Rääkige enne GOBIVAZ'i kasutamist oma arstiga:

- kui te olete rase või kavatsete GOBIVAZ'i kasutamise ajal rasestuda. Selle ravimi toimete kohta rasedatele on piiratud hulgal andmeid. Kui teid ravitakse GOBIVAZ'iga, peate te vältima rasestumist ravi ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast GOBIVAZ'i viimast süstet, kasutades tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. GOBIVAZ'i tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui see on teile selgelt vajalik;
- enne rinnaga toitmise alustamist peab viimasest GOBIVAZ'i ravikuurist olema möödunud vähemalt 6 kuud. Kui teile peab GOBIVAZ'i manustama, peate te rinnaga toitmise lõpetama;
- kui te saite raseduse ajal GOBIVAZ'i, võib teie lapsel esineda kõrgeenenud risk infektsiooni tekkeks. On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma GOBIVAZ'i kasutamisest enne, kui last vaktsineeritakse (lisainformatsiooni vaata vaktsineerimiste lõigust).

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

GOBIVAZ mõjutab kergelt autojuhtimise ja tööriistade või masinate käsitsemise võimet. Pärast GOBIVAZ'i manustamist võib siiski tekkida pearinglus. Kui see tekib, ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu või masinaid.

GOBIVAZ sisaldab sorbitooli

Sorbitooli talumatus

Iga pen-süstel sisaldab 20,5 mg sorbitooli (E420).

3. Kuidas GOBIVAZ'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju GOBIVAZ'i manustatakse

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit:

- Soovitatav annus on 50 mg (1 süstel), mis manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval.
- Rääkige oma arstiga enne neljanda annuse manustamist. Teie arst otsustab, kas te võite ravi GOBIVAZ'iga jätkata.
 - Kui te kaalute üle 100 kg, võidakse annust suurendada 100 mg-ni (2 süstli sisu), mis manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit vähemalt 2-aastastel lastel:

- Patsientidele kehakaaluga vähemalt 40 kg on soovitatav annus 50 mg, mis manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval.
- Rääkige oma arstiga enne neljanda annuse manustamist. Teie arst otsustab, kas te peate jätkama ravi GOBIVAZ'iga.

Haavandiline koliit täiskasvanutel

- Allolevas tabelis on näidatud, kuidas te tavaliselt hakkate seda ravimit kasutama.

Esialgne ravi	Algannus on 200 mg (4 süstli sisu), millele järgneb 100 mg (2 süstli sisu) 2 nädala pärast.
Säilitusravi	• Patsiendid kehakaaluga alla 80 kg: 50 mg (1 süstli sisu) 4 nädalat pärast teie viimast ravi, seejärel iga 4 nädala järel. Teie arst võib otsustada määrata teile annuse 100 mg (2 pen-süstli sisu), sõltuvalt sellest, kui hästi GOBIVAZ teile mõjub. • Patsiendid kehakaaluga 80 kg või rohkem: 100 mg (2 süstli sisu) 4 nädalat pärast teie viimast ravi, seejärel iga 4 nädala järel.

Laste haavandiline koliit 2-aastastel ja vanematel lastel kehakaaluga vähemalt 15 kg:

- Allolevas tabelis on näidatud, kuidas te tavaliselt hakkate seda ravimit kasutama.

Esialgne ravi	• Patsiendid kehakaaluga vähemalt 15 kg kuni vähem kui 40 kg: algannus on 100 mg (2 süstli sisu), millele järgneb 50 mg (1 süstli sisu) 2 nädala pärast. • Patsiendid kehakaaluga vähemalt 40 kg: algannus on 200 mg (4 süstli sisu), millele järgneb 100 mg (2 süstli sisu) 2 nädala pärast.
Säilitusravi	• Patsiendid kehakaaluga vähemalt 15 kg kuni vähem kui 40 kg: 50 mg (1 süstli sisu) 4 nädalat pärast teie viimast ravi, seejärel iga 4 nädala järel. • Patsiendid kehakaaluga vähemalt 40 kg kuni vähem kui 80 kg: 100 mg (2 süstli sisu) 4 nädalat pärast teie viimast ravi, seejärel iga 4 nädala järel. • Patsiendid kehakaaluga 80 kg või rohkem: 100 mg (2 süstli sisu) 4 nädalat pärast teie viimast ravi, seejärel iga 4 nädala järel.

Arst ütleb teile kasutamiseks õige annuse.

Kuidas GOBIVAZ'i manustatakse

- GOBIVAZ'i manustatakse süstides seda naha alla (subkutaanselt).
- Algul võib GOBIVAZ'i süstida teie arst või haiglaõde. Siiski võite te koos oma arstiga otsustada, et te võite endale GOBIVAZ'i ise süstida. Sellisel juhul õpetatakse teile, kuidas GOBIVAZ'i endale süstida.

Rääkige oma arstiga, kui teil on mingeid küsimusi ravimi endale süstimise kohta. Te leiate üksikasjaliku „Kasutusjuhendi“ selle infolehe lõpust.

Kui te kasutate GOBIVAZ'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete kasutanud või teile on manustatud rohkem GOBIVAZ'i kui ette nähtud (kas süstisite ühekorraga liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), rääkige kohe oma arsti või apteekriga. Võtke alati kaasa käesolev infoleht ja ravimi pakend, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate GOBIVAZ'i kasutada

Kui te unustate GOBIVAZ'i plaanitud kuupäeval manustada, süstige vahelejäanud annus niipea, kui see teile meenub.

Ärge manustage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Millal süstida järgmine annus

- Kui te hilinesite vähem kui 2 nädalat, süstige vahelejäanud annus niipea kui see teile meenub ja jääge esialgse ajagraafiku juurde.
- Kui te hilinesite rohkem kui 2 nädalat, süstige vahelejäanud annus niipea kui see teile meenub ja rääkige oma arsti või apteekriga, et küsida, millal järgmine annus manustada.

Kui te ei ole kindel, mida te peate tegema, rääkige oma arsti või apteekriga.

Kui te lõpetate GOBIVAZ'i kasutamise

Kui te kaalute GOBIVAZ'i kasutamise lõpetamist, rääkige sellest esmalt oma arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõnedel patsientidel võivad tekkida tõsised kõrvaltoimed ja nad võivad vajada ravi. Teatud kõrvaltoimete tekkerisk on 100 mg annuse korral suurem kui 50 mg annuse korral. Kõrvaltoimed võivad avalduda mitme kuu jooksul pärast viimast süstet.

Rääkige kohe oma arstile, kui te märkate endal mõnda järgmistest GOBIVAZ'i tõsistest kõrvaltoimetest:

- **allergilised reaktsioonid, mis võivad olla tõsised või harva eluohtlikud (harv).** Allergiliste reaktsioonide sümptomiteks võivad olla näo-, huulte, suupiirkonna või kõriturse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nahalööve, nõgestõbi; käte, jalgade või pahklupiirkondade turse. Mõned nendest reaktsioonidest tekkisid pärast GOBIVAZ'i esmakordset manustamist;
- **tõsised nakkused (sh tuberkuloos, bakteriaalsed nakkused, sh tõsised verenakkused ja kopsupõletik, rasked seennakkused ja teised oportunistlikud nakkused) (sage).** Nakkuse sümptomiteks võivad olla palavik, väsimus, (püsiv) köha, hingeldus, gripitaolised haigusnähud, kehakaalu langus, öine higistamine, kõhulahtisus, haavad, hammastega seotud probleemid ja kõrvetustunne urineerimisel;
- **B-hepatiidi viiruse taasaktiveerumine, kui te olete nakkusekandja või teil on varem olnud B-hepatiit (harv).** Sümptomiteks võivad olla naha ja silmavalgete kollaseks värvumine, tumepruuni värvusega uriin, kõhuvalu paremal pool, palavik, iiveldus, oksendamine ja väga tugev väsimus;
- **närvisüsteemihaigus nagu hulgiskleroos (harv).** Närvisüsteemi haiguse sümptomiteks võivad olla muutused teie nägemises, nõrkustunne teie kätes või jalgades, tuimus- või torkimistunne ükskõik millises teie kehaosas;
- **lümfisõlmede vähk ehk lümfoom (harv).** Lümfoomi sümptomiteks võivad olla lümfisõlmede turse, kehakaalu vähenemine või palavik;
- **südamepuudulikkus (harv).** Südamepuudulikkuse sümptomiteks võivad olla hingeldamine või jalgade turse;
- **nähud**, mis viitavad immuunsüsteemi haigusseisundile, mida nimetatakse:
 - **söötraig ehk luupus (harv).** Sümptomiteks võivad olla liigesevalu või lööve põskedel või kätel, mis on tundlik päikese suhtes;
 - **sarkoidoos (harv).** Sümptomiteks võivad olla püsiv köha, hingeldamine, rinnavalgu, palavik, lümfisõlmede turse, kehakaalu vähenemine, nahalööbed ja hägune nägemine;
- **väikeste veresoonte turse (vaskuliit) (harv).** Sümptomiteks võivad olla palavik, peavalu, kehakaalu vähenemine, öine higistamine, lööve ja närviprobleemid nagu tuimus- ja torkimistunne;
- **nahavähk (aeg-ajalt).** Nahavähi sümptomiteks võivad olla muutused naha välimuses või kasvavad nahal;
- **verehaigus (sage).** Verehaiguse sümptomiteks võivad olla palavik, mis ei taandu; sinikate või verejooksu väga kerge tekkimine või väga kahvatu välimus;
- **verevähk (leukeemia) (harv).** Leukeemia sümptomiteks võivad olla palavik, väsimustunne, sagedased infektsioonid, kergesti tekkivad verevalumid ja öine higistamine.

Rääkige kohe oma arstile, kui te märkate endal mõnda ülaltoodud sümptomit.

GOBIVAZ'i kasutamisel on täheldatud lisaks järgnevaid kõrvaltoimeid:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada rohkem kui ühte inimest 10-st):

- ülemiste hingamisteede infektsioonid, kurguvalu või hääle kähedus, nohu

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest 10-st):

- kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüside tulemustes (maksaensüümide aktiivsuse tõus) arsti poolt võetud vereanalüüsides
- pearingluse tunne
- peavalu
- tuimuse- või surinatunne
- pindmised seeninfektsioonid
- abstsess
- bakteriaalsed infektsioonid (nt tselluliit)
- punaste vererakkude vähene arv
- valgete vererakkude vähene arv
- positiivne vereanalüüs luupusele
- allergilised reaktsioonid
- seedehäire
- kõhuvalu
- iiveldus
- gripp
- bronhiit
- ninakõrvalkoobaste infektsioon
- külmavillid
- kõrgvererõhutõbi
- palavik
- astma, hingeldus, vilisev hingamine
- mao ja soolestiku häired, mille hulka kuuluvad maolimaskest ja käärsoole põletik, mis võivad põhjustada palavikku
- valu ja haavandid suus
- süstekoha reaktsioonid (sh punetus, süstekoha kõvaks tõmbumine, valu, verevalum, sügelus, surin ja ärritus)
- juuste kadu
- lööve ja naha kihelus
- unehäired
- depressioon
- nõrkuse tunne
- luumurrud
- ebamugavustunne rinnus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest 100-st):

- neeruinfektsioon
- vähk, sh nahavähk ja healoomulised kasvaja või tüki, sh sünnimärgid nahal
- villid nahal
- kogu keha haarav raske infektsioon (sepsis), mõnikord koos vererõhu langusega (septiline šokk)
- psoriaas (sh peopesades ja/või jalataldadel ja/või nahavillidena)
- trombotsüütide vähene arv
- kombineeritud trombotsüütide, punaste ja valgete vererakkude vähene arv
- kilpnäärme häired
- veresuhkru taseme tõus
- kolesterooli taseme tõus veres
- tasakaaluhäired
- nägemishäired
- silmapõletik (konjunktiviit)
- silma allergia
- ebaregulaarse südamelöögisageduse tunnetamine

- südame veresoonte ahenemine
- verehüübed
- õhetus
- kõhukinnisus
- kopsude krooniline põletikuline haigus
- maohappe tagasivool
- sapikivid
- maksa häired
- rinnanäärme häired
- menstruatsioonihäired

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest 1000-st):

- luuüdi võimetus toota vererakke
- valgete vererakkude arvu oluline (tugev) vähenemine
- liigeste või neid ümbritsevate kudede põletik
- aeglustunud paranemine
- siseorganite veresoonte põletik
- leukeemia
- melanoom (üks nahavähi tüüp)
- Merkeli raku kartsinoom (üks nahavähi tüüp)
- lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakasvilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel)
- naha ketendus, lehtedena irdumine
- immuunsüsteemi häired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (esinevad kõige sagedamini sarkoidoosina)
- sõrmede ja varvaste valu ja värvuse muutus
- maitsetundlikkuse häired
- kusepõie häired
- neerude häired
- naha veresoonte põletik, mis põhjustab löövet

Kõrvaltoimed, mille esinemissagedus ei ole teada:

- harvaesinev verevähk, mis puudutab enamasti noori inimesi (hepatospleeniline T-raku lümfoom)
- Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena
- dermatomüosiidi (haigus, mis avaldub lihasnõrkuse ja nahalööbena) süvenemine

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas GOBIVAZ'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“.
- Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.
- Seda ravimit tohib ühekordselt kuni 30 päeva jooksul hoida ka külmkapist väljas temperatuuril kuni 25 °C, kuid mitte kauem kui karbile trükitud originaalne kõlblikkusaeg. Kirjutage karbile uus kõlblikkusaeg kujul päev/kuu/aasta (mitte rohkem kui 30 päeva pärast ravimi külmkapist

väljavõtmist). Kui ravim on soojenenud toatemperatuurini, ärge pange seda enam külmkappi tagasi. Visake ravim ära, kui seda ei ole kasutatud uue kõlblikkusaja või karbile trükitud kõlblikkusaja jooksul, olenevalt sellest, kumb saabub enne.

- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et vedelik ei ole selge kuni helekollane, on hägune või sisaldab võõrosakesi.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma arstilt või apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida GOBIVAZ sisaldab

Toimeaine on golimumab. Üks 0,5 ml süstel sisaldab 50 mg golimumabi.

Teised koostisosad on sorbitool (E420), histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, poloksameer 188 ja süstevesi. Lisateavet sorbitooli (E420), kohta vt lõik 2.

Kuidas GOBIVAZ välja näeb ja pakendi sisu

GOBIVAZ tarnitakse süstelahusena ühekordseks kasutamiseks mõeldud süstlis. GOBIVAZ on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 süstlit ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 3 süstlit (3 ühest pakendit). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Lahus on selge kuni kergelt opalestseeruv (pärilarnase läikega), värvusetu kuni helekollane ja võib sisaldada veidi väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi. Ärge kasutage GOBIVAZ'i, kui lahus on kaotanud värvi, on hägune või te näete selles võõrosakesi.

Müügiloo hoidja

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Iirimaa

Tootja

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

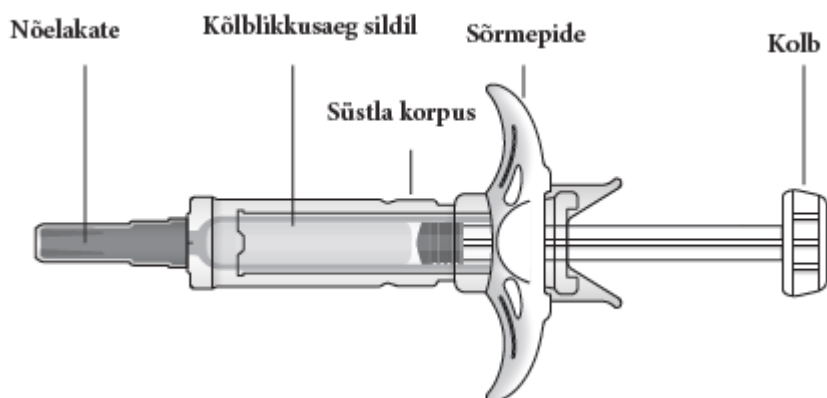
KASUTUSJUHEND

Kui te soovite GOBIVAZ'i ise süstida, peab tervishoiutöötaja teid õpetama, kuidas süstimiseks valmistuda ja seda endale manustada. Kui teid ei ole õpetatud, pöörduge palun oma arsti, haiglaõe või apteekri poole, et treeningu aeg kokku leppida.

Juhendi sisukord

1. Valmistumine süstli kasutamiseks
2. Süstekoha valik ja ettevalmistamine
3. Ravimi süstimine
4. Pärast süstet

Alltoodud skeem (vt joonis 1) näitab, milline näeb välja süstel.



Joonis 1

1. Valmistumine süstli kasutamiseks

Hoidke süstlit süstli korpusest

- Ärge hoidke kolvist ega nõelakattest.
- Ärge kunagi tõmmake kolvi tagasi.
- Ärge kunagi loksutage süstlit.
- Ärge eemaldage süstlilt nõelakatet enne, kui juhendis ette nähtud.

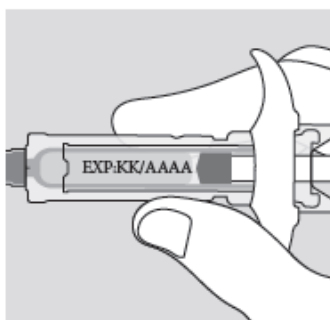
Kontrollige süstlite hulka

Kontrollige süstleid ja veenduge, et

- süstlite hulk ja tugevus on õiged.
 - Kui teile määratud annus on 50 mg, siis saate ühe 50 mg süstli.
 - Kui teile määratud annus on 100 mg, siis saate kaks 50 mg süstlit ja te peate tegema endale kaks süstet. Valige nende tegemiseks kaks erinevat süstekohta (nt üks süste paremasse reide ja teine süste vasakusse reide). Süsted tuleb teha kohe üksteise järel.
 - Kui teile määratud annus on 200 mg, siis saate neli 50 mg süstlit ja te peate tegema endale neli süstet. Tehke süsted erinevatesse süstekohtadesse. Süsted tuleb teha kohe üksteise järel.

Kontrollige kõlblikkusaega (vt joonis 2)

- Kontrollige kõlblikkusaega, mis on trükitud või kirjutatud karbile ja blisterile.
- Kontrollige kõlblikkusaega (nagu on näidatud „EXP“ abil) sildil, mis asub süstli korpusel.
- Ärge kasutage süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödas. Trükitud kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale. Palun pöörduge nõuande saamiseks oma arsti või apteekri poole.



Joonis 2

Oodake 30 minutit, et süstel saavutaks toatemperatuuri

- Korrektse süste tagamiseks võtke süstel karbist välja ja hoidke seda 30 minutit lastele kättesaamatus kohas toatemperatuuril.

Ärge soojendage süstlit mingil muul viisil (nt ärge soojendage seda mikrolaineahjus ega kuumas vees).

Ärge eemaldage süstli nõelakatet sellel ajal, kui süstel toatemperatuurini soojeneb.

Seadke ülejäänud varustus valmis

Ootamise ajal saate ülejäänud varustuse valmis seada, sh alkoholiga immutatud tampooni, vatipadja või marlitüki ja teravate esemete anuma.

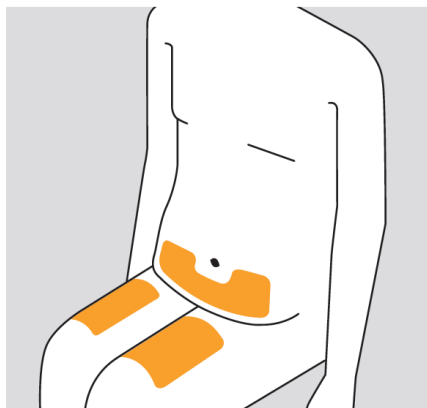
Kontrollige vedelikku süstlis

- Hoidke süstlit selle korpusest nii, et kaetud nõel on suunatud allapoole.
- Vaadake vedelikku läbi süstli vaatlusava ja veenduge selles, et see on selge kuni kergelt opalestseeruv (pärlisarnase läikega) ja värvusetu kuni helekollane. Lahust võib kasutada, kui see sisaldab veidi väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi.
- Kui te ei näe vedelikku läbi vaatlusava, hoidke süstlit selle korpusest ja keerake nõelakatet, et tuua vedelik vaatlusaknasse nähtavale (vt joonis 2).

Ärge kasutage süstlit, kui lahus on kaotanud värvi, on hägune või sisaldab suuremaid osakesi. Sellisel juhul rääkige oma arsti või apteekriga.

2. Süstekoha valik ja ettevalmistamine (vt joonis 3)

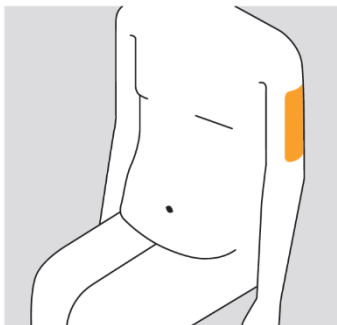
- Tavaliselt süstitakse ravimit reie keskosa esiküljele.
- Te võite süstida ka alakõhupiirkonda (abdominaalpiirkond) nabast allpool, välja arvatud piirkonda, mis paikneb ligikaudu 5 cm ulatuses vahetult naba all.
- Ärge süstige piirkondadesse, kus nahk on õrn, verevalumiga, punetav, kestendav, kõva, armide või venitusarmidega.
- Kui ühe manustamiskorraga on vaja teha mitu süstet, siis tuleb need manustada keha erinevatesse kohtadesse.



Joonis 3

Süstekoha valik hooldajatele (vt joonis 4)

- Kui süste teeb teie hooldaja, võib ta kasutada ka õlavarte väliskülgi.
- Kasutada võib taas kõiki mainitud süstekohti sõltumata teie kehakujust või suurusest.



Joonis 4

Süstekoha ettevalmistamine

- Peske oma käed põhjalikult seebi ja sooja veega puhtaks.
 - Puhastage süstekoht alkoholis immutatud tampooniga.
 - Laske nahal enne süstimist kuivada. Ärge lehvitage tuult ega puhuge puhastatud piirkonnale.
- Ärge puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.

3. Ravimi süstimine

Nõelakatet ei tohi eemaldada enne, kui te olete valmis ravimit süstima. Ravim tuleb pärast nõelakatte eemaldamist süstida 5 minuti jooksul.

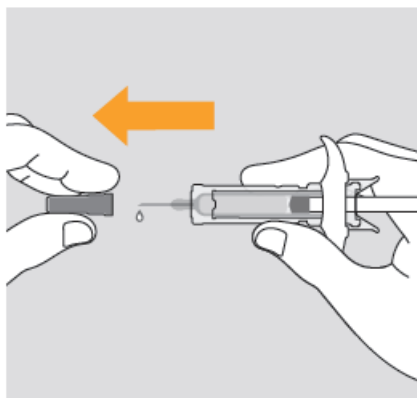
Ärge puudutage kolbi nõelakatte eemaldamise ajal.

Eemaldage nõelakate (joonis 5)

- Kui te olete valmis süstima, hoidke süstli korpust ühe käega.
- Pärast süstimist tõmmake nõelakate otse ära ja visake see minema. Seda tehes ärge puudutage kolbi.
- Te võite märgata süstlis õhumulli või nõela otsas vedeliku tilka. Need on mõlemad normaalsed ja neid ei ole vaja eemaldada.
- Süstige annus viivitamatult pärast nõelakatte eemaldamist.

Ärge puudutage nõela ega laske sellel puutuda vastu mis tahes pinda.

Ärge kasutage süstlit, kui see on maha pillatud ilma sellel oleva nõelakatteta. Sellisel juhul võtke palun ühendust oma arsti või apteekriga.



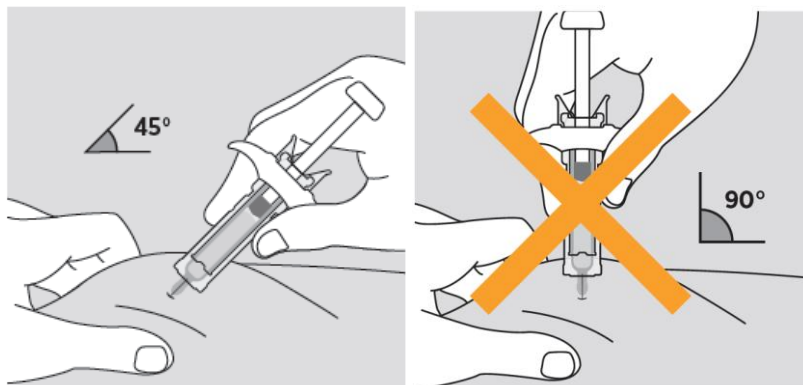
Joonis 5

Võtke süstel süstimiseks kätte

- Hoidke süstli korpust ühe käe keskmise sõrme ja nimetissõrme vahel ja asetage põial kolvipea peale ning kasutage teist kätt selleks, et kokku suruda nahapiirkonda, mille te eelnevalt puhastasite. Hoidke kindlalt. Ärge kunagi tõmmake kolbi tagasi.

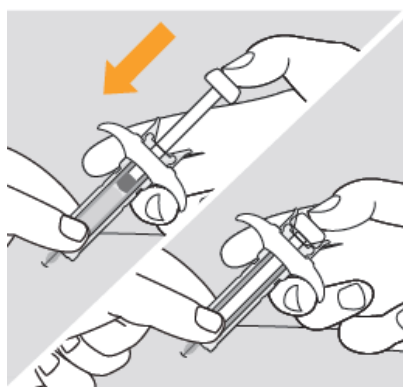
Süstige ravim

- Asetage nõel ligikaudu 45-kraadise nurga all kokku surutud nahale. Üksiku kiire liigutusega sisestage nõel läbi naha nii kaugele, kui see läheb (vt joonis 6).



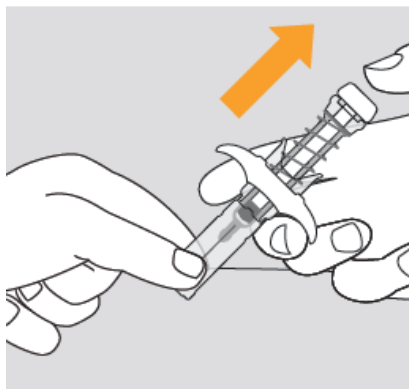
Joonis 6

- Vabastage nahavolt ja võtke kinni süstli korpusest. Vaba käega haarake süstli korpusest. Asetage põial kolvile ja vajutage kolb täielikult alla, kuni see peatub. (vt joonis 7).



Joonis 7

- Vabastage kolvilt surve, nõelakaitse katab nõela ja lukustub paigale, eemaldades nõela teie nahast (vt joonis 8).



Joonis 8

4. Pärast süstet

Kasutage vatipatja või marlitükki

- Süstekohal võib olla väike kogus verd või vedelikku. See on normaalne.
- Te võite suruda vatipadja või marlitüki süstekohale ja hoida 10 sekundit.
- Vajadusel võite te süstekoha katta väikse plaastriga. Ärge hõõruge oma nahka.

Visake süstel minema (vt joonis 9)

- Asetage oma süstel kohe teravate esemete anumasse. Visake see anum kindlasti ära nii, nagu teie arst või haiglaõde on õpetanud.

Ärge proovige nõela uuesti katta.

Teie ohutuse ja tervise ning teiste ohutuse huvides ärge kunagi kasutage süstlit uuesti.

Kui te tunnete, et midagi on süstimisel valesti läinud või kui te ei ole milleski kindel, rääkige sellest oma arsti või apteekriga.



Joonis 9

Pakendi infoleht: teave kasutajale

GOBIVAZ 100 mg süstelahus pen-süstlis golimumab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate aidata, teatades kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Teie arst annab teile ka patsiendi kaardi. See sisaldab olulist ohutusalast teavet, mida te peate teadma enne ravi alustamist GOBIVAZ'iga ja ravi ajal.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on GOBIVAZ ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne GOBIVAZ'i kasutamist
3. Kuidas GOBIVAZ'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas GOBIVAZ'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on GOBIVAZ ja milleks seda kasutatakse

GOBIVAZ sisaldab toimeainet nimega golimumab.

GOBIVAZ kuulub „TNF-i blokaatoriteks“ nimetatavate ravimite hulka. Seda kasutatakse järgmiste põletikuliste haiguste raviks **täiskasvanutel**:

- reumatoidartriit,
- psoriaatiline artriit,
- aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit ja röntgenograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit,
- haavandiline koliit.

GOBIVAZ toimib, blokeerides teatud valgu toime, mida nimetatakse „tuumorinekroosifaktor alfaks“ (TNF- α). See valk osaleb organismis toimuvates põletikuprotsessides ja selle blokeerimine võib teie organismis põletikku vähendada.

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on põletikuline liigeste haigus. Aktiivse reumatoidartriidi korral antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi nendele ravimitele, võidakse teile anda GOBIVAZ'i kombinatsioonis teise ravimiga, mida nimetatakse metotreksaadiks eesmärgiga:

- vähendada teie haiguse nähte ja sümptomeid,
- aeglustada teie luude ja liigeste kahjustuse süvenemist,
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, millega tavaliselt kaasneb psoriaas – põletikuline

nahahaigus. Kui te põete aktiivset psoriaatilist artriiti, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi nendele ravimitele, võidakse teile anda GOBIVAZ'i eesmärgiga:

- vähendada teie haiguse nähte ja sümptomeid,
- aeglustada teie luude ja liigeste kahjustuse süvenemist,
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

Anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit on selgroo põletikulised haigused. Kui te põete anküloseerivat spondüliiti või radiograafilise leiuta aksiaalset spondüloartriiti, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi nendele ravimitele, võidakse teile anda GOBIVAZ'i eesmärgiga:

- vähendada teie haiguse nähte ja sümptomeid,
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on soole põletikuline haigus. Kui teil on haavandiline koliit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui haigus ei allu nendele ravimitele piisavalt hästi, antakse teile selle haiguse raviks GOBIVAZ'i.

2. Mida on vaja teada enne GOBIVAZ'i kasutamist

GOBIVAZ'i ei tohi kasutada

- kui olete golimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline (ülitundlik),
- kui teil on tuberkuloos või mõni muu raske infektsioon,
- kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalmainitust kehtib teie kohta, rääkige enne GOBIVAZ'i kasutamist oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne GOBIVAZ'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Infektsioonid

Rääkige kohe oma arstile, kui teil juba on või kui tekivad ravi ajal GOBIVAZ'iga või pärast seda mis tahes infektsiooni sümptomid. Infektsiooni sümptomite hulka võivad kuuluda palavik, köha, hingeldus, gripitaolised sümptomid, kõhulahtisus, haavad, hambaprobleemid või kõrvetustunne urineerimisel.

- GOBIVAZ'i kasutamise ajal võivad teil kergemini tekkida infektsioonid.
- Infektsioonid võivad kiiremini progresseeruda ja olla raskema kuluga. Lisaks võivad taastekkida mõned varem esinenud infektsioonid.

Tuberkuloos

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid. Tuberkuloosi sümptomite hulka kuuluvad püsiv köha, kehakaalu langus, väsimus, palavik või öine higistamine.

- Patsientidel, keda on ravitud GOBIVAZ'iga on teatatud tuberkuloosi juhtudest; harvadel juhtudel isegi patsientidel, keda on ravitud tuberkuloosi ravimitega. Teie arst kontrollib teid, et näha, kas teil on tuberkuloos. Teie arst märgib nende kontrollide tulemused üles teie patsiendi kaardile.
- On väga tähtis, et te ütleksite oma arstile, kui te olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui te olete olnud lähedas kontaktis kellegagi, kes põeb tuberkuloosi või on tuberkuloosi põdenud.
- Kui teie arst arvab, et teil on risk nakatuda tuberkuloosi, võidakse teile enne ravi alustamist GOBIVAZ'iga manustada tuberkuloosivastaseid ravimeid.

Hepatiit B viirus (HBV)

- Rääkige oma arstile enne GOBIVAZ'i manustamist, kui te olete HBV kandja, kui teil on või kui teil on olnud HBV.
Rääkige oma arstile, kui te arvate, et teil on risk nakatuda HBV-sse.
- Teie arst peab teid kontrollima HBV suhtes.
- Ravi TNF-i blokaatoritega nagu GOBIVAZ võib põhjustada HBV reaktivatsiooni patsientidel, kes on selle viiruse kandjad. See võib mõnedel juhtudel olla eluohtlik.

Invasiivsed seeninfektsioonid

Kui te olete elanud või reisinud piirkonnas, kus esineb sageli spetsiifiliste seeneliikide poolt põhjustatud infektsioone, mis võivad mõjutada kopse või teisi kehaosi (tuntakse histoplasmoosi, koktsidioidmükoosi või blastomükoosi nime all), rääkige sellest kohe oma arstile. Küsige oma arstilt, kui te ei ole kindel, kas need seeninfektsioonid on sagedased piirkonnas, kus te olete elanud või reisinud.

Kasvaja ja lümfoom

Enne kui te hakkate GOBIVAZ'i kasutama, rääkige oma arstile, kui teil on kunagi diagnoositud lümfoom (üks verevähi tüüpidest) või ükskõik millist muud tüüpi kasvaja.

- Kui te kasutate GOBIVAZ'i või teisi TNF-i blokaatoreid võib lümfoomi või mõne muu kasvaja tekkerisk suurened.
- Patsientidel, kellel esineb raskekujuline reumatoidartriit ja teised põletikulised haigused ja kelle haigus on püsinud pikka aega, on keskmisest suurem risk lümfoomi arenemiseks.
- TNF-i blokeerivaid ravimeid võtnud lastel ja teismelistel patsientidel esines vähi juhtumeid, sh ebatavalist tüüpi, mis mõnel korral lõppesid surmaga.
- Harvadel juhtudel on leitud spetsiifilist ja raskekujulist lümfoomi (hepatospleeniline T-rakuline lümfoom) patsientidel, kes on saanud ravi teiste TNF-blokaatoritega. Enamus neist patsientidest olid noorukid või noored täiskasvanud mehed. Seda tüüpi vähk on tavaliselt lõppenud surmaga. Peaaegu kõik need patsiendid olid saanud ka ravi asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga. Informeerige oma arsti, kui te võtate koos GOBIVAZ'iga asatiopriini või 6-merkaptopuriini.
- Patsientidel, kellel esineb püsiv raskekujuline astma, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK) või kes on kroonilised suitsetajad, võib ravi ajal GOBIVAZ'iga esineda suurem risk vähi tekkeks. Kui teil on püsiv raskekujuline astma, KOK või te olete krooniline suitsetaja, peate te oma arstiga arutama, kas ravi TNF-i blokaatoriga sobib teile.
- Mõnedel patsientidel, keda on ravitud golimumabiga on tekkinud teatud tüüpi nahavähke. Teatage oma arstile, kui ravi ajal või pärast seda on mis tahes muutusi naha välimuses või kui nahale tekivad vohandid.

Südamepuudulikkus

Kui teil tekivad uued südamepuudulikkuse sümptomid või südamepuudulikkuse sümptomite halvenemine, rääkige sellest kohe oma arstile. Südamepuudulikkuse sümptomite hulka kuuluvad hingeldus või jalgade tursed.

- TNF-i blokaatorite, sh GOBIVAZ'i kasutamisel on teatatud uue südamepuudulikkuse tekkest ja südamepuudulikkuse süvenemisest. Mõned neist patsientidest surid.
- Kui teil esineb kerge südamepuudulikkus ja teid ravitakse GOBIVAZ'iga, peab teie arst teid hoolikalt jälgima.

Närvisüsteemi häired

Rääkige kohe oma arstile, kui teil on kunagi diagnoositud demüeliniseeriv haigus nagu hulgiskleroos või kui teil tekivad sellise haiguse sümptomid. Sümptomite hulka võivad kuuluda muutused teie nägemises, käte või jalgade nõrkus või mõne kehaosa tuimus või pakitsus. Teie arst otsustab, kas teile võib GOBIVAZ'i manustada.

Operatsioonid või hambaravi

- Pidage nõu oma arstiga, kui teil seisab ees mingi operatsioon või hambaravi.
- Teavitage protseduuri teostavat kirurgi või hambaarsti ravist GOBIVAZ'iga, näidates neile oma patsiendi kaarti.

Autoimmuunhaigus

Rääkige oma arstile, kui teil tekivad luupuseks nimetatava haiguse sümptomid. Selle sümptomite hulka kuuluvad püsiv lööve, palavik, liigesevalu ja väsimus.

- Harvadel juhtudel on TNF-i blokaatoritega ravitud patsientidel tekkinud luupus.

Verehaigus

Mõnedel patsientidel võib organism toota ebapiisavalt vererakke, mis aitavad organismil võidelda infektsioonidega või aitavad peatada verejooksu. Kui teil tekib palavik, mis ei möödu, teil tekivad väga kergesti verevalumid või verejooksud või kui te olete väga kahvatu, rääkige sellest kohe oma arstile. Teie arst võib otsustada ravi lõpetada.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalloetletust kehtib teie kohta, rääkige enne GOBIVAZ'i kasutamist oma arsti või apteekriga.

Vaktsineerimised

Pidage nõu oma arstiga, kui te olete hiljuti vaktsineeritud või kavatsete end vaktsineerida.

- Teile ei tohi GOBIVAZ'i kasutamise ajal manustada teatud (elus)vaktsiine.
- Teatud vaktsineerimised võivad põhjustada infektsioone. Kui te saite raseduse ajal GOBIVAZ'i, võib teie lapsel esineda kõrge risk sellise infektsiooni tekkeks ligikaudu 6 kuud pärast teile raseduse ajal manustatud viimast annust. On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma GOBIVAZ'i kasutamisest, et nad saaksid otsustada, millal tohib teie last vaktsineerida.

Terapeutilised nakkusetekitajad

Rääkige oma arstiga, kui te olete hiljuti saanud või teile kavatsetakse anda terapeutilisi nakkusetekitajaid (nt BCG instillatsioon vähi raviks).

Allergilised reaktsioonid

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad pärast GOBIVAZ'i kasutamist allergilise reaktsiooni sümptomid. Allergilise reaktsiooni sümptomiteks võivad olla näo, huulte, suu või kurgu paistetus, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nahalööve; nõgestõbi; käte, jalgade või pahklude paistetus.

- Mõned neist reaktsioonidest võivad olla tõsised või harvemal juhul eluohtlikud.
- Mõned neist reaktsioonidest tekkisid pärast GOBIVAZ'i esmakordset manustamist.

Lapsed ja noorukid

GOBIVAZ 100 mg **pen-süstlis** ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel (alla 18-aastased).

Muud ravimid ja GOBIVAZ

- Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud mis tahes teisi ravimeid reumatoidartriidi, polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi või haavandilise koliidi ravimiseks.
- Te ei tohi GOBIVAZ'i võtta koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatsetepti. Neid ravimeid kasutatakse reumaatiliste haiguste raviks.
- Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te võtate mingeid muid ravimeid, mis mõjutavad teie immuunsüsteemi.
- GOBIVAZ'i kasutamise ajal ei tohi te saada teatud (elus)vaktsiine.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalloetletust kehtib teie kohta, rääkige enne GOBIVAZ'i kasutamist oma arsti või apteekriga.

Rasedus ja imetamine

Rääkige enne GOBIVAZ'i kasutamist oma arstiga:

- kui te olete rase või kavatsete GOBIVAZ'i kasutamise ajal rasestuda. Selle ravimi toimete kohta rasedatele on piiratud hulgal andmeid. Kui teid ravitakse GOBIVAZ'iga, peate te vältima

rasestumist ravi ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast GOBIVAZ'i viimast süstet, kasutades tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. GOBIVAZ'i tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui see on teile selgelt vajalik;

- enne rinnaga toitmise alustamist peab viimasest GOBIVAZ'i ravikuurist olema möödunud vähemalt 6 kuud.
- Kui teile peab GOBIVAZ'i manustama, peate te rinnaga toitmise lõpetama.
- Kui te saite raseduse ajal GOBIVAZ'i, võib teie lapsel esineda kõrgeenenud risk infektsiooni tekkeks. On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma GOBIVAZ'i kasutamisest enne, kui last vaktsineeritakse (lisainformatsiooni vaata vaktsineerimiste lõigust).

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

GOBIVAZ'i mõjutab kergelt autojuhtimise ja tööriistade või masinate käsitlemise võimet. Pärast GOBIVAZ'i manustamist võib siiski tekkida pearinglus. Kui see tekib, ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu või masinaid.

GOBIVAZ sisaldab sorbitooli

Sorbitooli talumatus

Iga pen-süstel sisaldab 41 mg sorbitooli (E420).

3. Kuidas GOBIVAZ'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju GOBIVAZ'i manustatakse

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit:

- Soovitav annus on 50 mg, mis manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval.
- Rääkige oma arstiga enne neljanda annuse manustamist. Teie arst otsustab, kas te võite ravi GOBIVAZ'iga jätkata.
 - Kui te kaalute üle 100 kg, võidakse annust suurendada 100 mg-ni (1 pen-süstli sisu), mis manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval.

Haavandiline koliit

- Allolevas tabelis on näidatud, kuidas te tavaliselt hakkate seda ravimit kasutama.

Esialgne ravi	Algannus on 200 mg (2 pen-süstli sisu), millele järgneb 100 mg (1 pen-süstli sisu) 2 nädala pärast.
Säilitusravi	• Patsiendid kehakaaluga alla 80 kg: 50 mg (selle annuse manustamiseks tuleb kasutada 50 mg pen-süstlit või süstlit) 4 nädalat pärast teie viimast ravi, seejärel iga 4 nädala järel. Teie arst võib otsustada määrata teile annuse 100 mg (2 pen-süstli sisu), sõltuvalt sellest, kui hästi GOBIVAZ teile mõjub. • Patsiendid kehakaaluga 80 kg või rohkem: 100 mg (1 pen-süstli sisu) 4 nädalat pärast teie viimast ravi, seejärel iga 4 nädala järel.

Kuidas GOBIVAZ'i manustatakse

- GOBIVAZ'i manustatakse süstides seda naha alla (subkutaanselt).
- Algul võib GOBIVAZ'i süstida teie arst või haiglaõde. Siiski võite te koos oma arstiga otsustada, et te võite endale GOBIVAZ'i ise süstida. Sellisel juhul õpetatakse teile, kuidas GOBIVAZ'i endale süstida.

Rääkige oma arstiga, kui teil on mingeid küsimusi ravimi endale süstimise kohta. Te leiate

üksikasjaliku „Kasutusjuhendi“ selle infolehe lõpust.

Kui te kasutate GOBIVAZ'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete kasutanud või teile on manustatud rohkem GOBIVAZ'i kui ette nähtud (kas süstisite ühekorraga liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), rääkige kohe oma arsti või apteekriga. Võtke alati kaasa käesolev infoleht ja ravimi pakend, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate GOBIVAZ'i kasutada

Kui te unustate GOBIVAZ'i plaanitud kuupäeval manustada, süstige vahelejäanud annus niipea, kui see teile meenub.

Ärge manustage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Millal süstida järgmine annus

- Kui te hilinesite vähem kui 2 nädalat, süstige vahelejäanud annus niipea kui see teile meenub ja jääge esialgse ajagraafiku juurde.
- Kui te hilinesite rohkem kui 2 nädalat, süstige vahelejäanud annus niipea kui see teile meenub ja rääkige oma arsti või apteekriga, et küsida, millal järgmine annus manustada.

Kui te ei ole kindel, mida te peate tegema, rääkige oma arsti või apteekriga.

Kui te lõpetate GOBIVAZ'i kasutamise

Kui te kaalute GOBIVAZ'i kasutamise lõpetamist, rääkige sellest esmalt oma arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõnedel patsientidel võivad tekkida tõsised kõrvaltoimed ja nad võivad vajada ravi. Teatud kõrvaltoimete tekkerisk on 100 mg annuse korral suurem kui 50 mg annuse korral. Kõrvaltoimed võivad avalduda mitme kuu jooksul pärast viimast süstet.

Rääkige kohe oma arstile, kui te märkate endal mõnda järgmistest GOBIVAZ'i tõsistest kõrvaltoimetest:

- **allergilised reaktsioonid, mis võivad olla tõsised või harva eluohtlikud (harv).** Allergiliste reaktsioonide sümptomiteks võivad olla näo-, huulte, suupiirkonna või kõriturse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nahalööve, nõgestõbi; käte, jalgade või pahluupiirkondade turse. Mõned nendest reaktsioonidest tekkisid pärast GOBIVAZ'i esmakordset manustamist;
- **tõsised nakkused (sh tuberkuloos, bakteriaalsed nakkused, sh tõsised verenakkused ja kopsupõletik, rasked seennakkused ja teised oportunistlikud nakkused) (sage).** Nakkuse sümptomiteks võivad olla palavik, väsimus, (püsiv) köha, hingeldus, gripitaolised haigusnähud, kehakaalu langus, öine higistamine, kõhulahtisus, haavad, hammastega seotud probleemid ja kõrvetustunne urineerimisel;
- **B-hepatiidi viiruse taasaktiveerumine, kui te olete nakkusekandja või teil on varem olnud B-hepatiit (harv).** Sümptomiteks võivad olla naha ja silmavalgete kollaseks värvumine, tumepruuni värvusega uriin, kõhuvalu paremal pool, palavik, iiveldus, oksendamine ja väga tugev väsimus;
- **närvisüsteemihaigus nagu hulgiskleroos (harv).** Närvisüsteemi haiguse sümptomiteks võivad olla muutused teie nägemises, nõrkustunne teie kätes või jalgades, tuimus- või torkimistunne ükskõik millises teie kehaosas;
- **lümfisõlmede vähk ehk lümfoom (harv).** Lümfoomi sümptomiteks võivad olla lümfisõlmede turse, kehakaalu vähenemine või palavik;

- **südamepuudulikkus (harv).** Südamepuudulikkuse sümptomiteks võivad olla hingeldamine või jalgade turse;
- **nähud, mis viitavad immuunsüsteemi haigusseisundile, mida nimetatakse:**
 - **söötraig ehk luupus (harv).** Sümptomiteks võivad olla liigesevalu või lööve põskedel või kätel, mis on tundlik päikese suhtes;
 - **sarkoidoos (harv).** Sümptomiteks võivad olla püsiv köha, hingeldamine, rinnavalu, palavik, lümfisõlmede turse, kehakaalu vähenemine, nahalööbed ja hägune nägemine;
- **väikeste veresoonte turse (vaskuliit) (harv).** Sümptomiteks võivad olla palavik, peavalu, kehakaalu vähenemine, öine higistamine, lööve ja närviprobleemid nagu tuimus- ja torkimistunne;
- **nahavähk (aeg-ajalt).** Nahavähi sümptomiteks võivad olla muutused naha välimuses või kasvavad nahal;
- **verehaigus (sage).** Verehaiguse sümptomiteks võivad olla palavik, mis ei taandu; sinikate või verejooksu väga kerge tekkimine või väga kahvatu välimus;
- **verevähk (leukeemia) (harv).** Leukeemia sümptomiteks võivad olla palavik, väsimustunne, sagedased infektsioonid, kergesti tekkivad verevalumid ja öine higistamine.

Rääkige kohe oma arstile, kui te märkate endal mõnda ülaltoodud sümptomit.

GOBIVAZ'i kasutamisel on täheldatud lisaks järgnevaid kõrvaltoimeid:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada rohkem kui ühte inimest 10-st):

- ülemiste hingamisteede infektsioonid, kurguvalu või hääle kähedus, nohu

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest 10-st):

- kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüside tulemustes (maksaensüümide aktiivsuse tõus) arsti poolt võetud vereanalüüsides
- pearingluse tunne
- peavalu
- tuimuse- või surinatunne
- pindmised seeninfektsioonid
- abstsess
- bakteriaalsed infektsioonid (nt tselluliit)
- punaste vererakkude vähene arv
- valgete vererakkude vähene arv
- positiivne vereanalüüs luupusele
- allergilised reaktsioonid
- seedehäire
- kõhuvalu
- iiveldus
- gripp
- bronhiit
- ninakõrvalkoobaste infektsioon
- külmavillid
- kõrgvererõhutõbi
- palavik
- astma, hingeldus, vilisev hingamine
- mao ja soolestiku häired, mille hulka kuuluvad maolimaskestast ja käärsoole põletik, mis võivad põhjustada palavikku
- valu ja haavandid suus
- süstekoha reaktsioonid (sh punetus, süstekoha kõvaks tõmbumine, valu, verevalum, sügelus, surin ja ärritus)
- juuste kadu
- lööve ja naha kihelus
- unehäired
- depressioon

- nõrkuse tunne
- luumurrud
- ebamugavustunne rinnus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest 100-st):

- neeruinfektsioon
- vähk, sh nahavähk ja healoomulised kasvajaad või tükid, sh sünnimärgid nahal
- villid nahal
- kogu keha haarav raske infektsioon (sepsis), mõnikord koos vererõhu langusega (septiline šokk)
- psoriaas (sh peopesades ja/või jalataldadel ja/või nahavillidena)
- trombotsüütide vähenenud arv
- kombineeritud trombotsüütide, punaste ja valgete vererakkude vähenenud arv
- kilpnäärme häired
- veresuhkru taseme tõus
- kolesterooli taseme tõus veres
- tasakaaluhäired
- nägemishäired
- silmapõletik (konjunktiviit)
- silma allergia
- ebaregulaarse südame löögisageduse tunnetamine
- südame veresoonte ahenemine
- verehüübed
- õhetus
- kõhukinnisus
- kopsude krooniline põletikuline haigus
- maohappe tagasivool
- sapikivid
- maksa häired
- rinnanäärme häired
- menstruatsioonihäired

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest 1000-st):

- luuüdi võimetuse toota vererakke
- valgete vererakkude arvu oluline (tugev) vähenemine
- liigese või neid ümbritsevate kudede põletik
- aeglustunud paranemine
- siseorganite veresoonte põletik
- leukeemia
- melanoom (üks nahavähi tüüp)
- Merckeli raku kartsinoom (üks nahavähi tüüp)
- lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakasvilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel)
- naha ketendus, lehtedena irdumine
- immuunsüsteemi häired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (esinevad kõige sagedamini sarkoidoosina)
- sõrmede ja varvaste valu ja värvuse muutus
- maitsetundlikkuse häired
- kusepõie häired
- neerude häired
- naha veresoonte põletik, mis põhjustab löövet

Kõrvaltoimed, mille esinemissagedus ei ole teada:

- harvaesinev verevähk, mis puudutab enamasti noori inimesi (hepatospleeniline T-raku lümfoom)

- Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena
- dermatomüosiidi (haigus, mis avaldub lihasnõrkuse ja nahalööbena) süvenemine

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas GOBIVAZ'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“.
- Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Hoida pen-süstel välispakendis valguse eest kaitstult.
- Seda ravimit tohib ühekordselt kuni 30 päeva jooksul hoida ka külmkapist väljas temperatuuril kuni 25 °C, kuid mitte kauem kui karbile trükitud originaalne kõlblikkusaeg. Kirjutage karbile uus kõlblikkusaeg kujul päev/kuu/aasta (mitte rohkem kui 30 päeva pärast ravimi külmkapist väljavõtmist). Kui ravim on soojenenud toatemperatuurini, ärge pange seda enam külmkappi tagasi. Visake ravim ära, kui seda ei ole kasutatud uue kõlblikkusaja või karbile trükitud kõlblikkusaja jooksul, olenevalt sellest, kumb saabub enne.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et vedelik ei ole selge kuni helekollane, on hägune või sisaldab võõrosakesi.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma arstilt või apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida GOBIVAZ sisaldab

Toimeaine on golimumab. Üks 1 ml pen-süstel sisaldab 100 mg golimumabi.

Teised koostisosad on sorbitool (E420), histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, poloksameer 188 ja süstevesi. Lisateavet sorbitooli (E420) kohta vt lõik 2.

Kuidas GOBIVAZ välja näeb ja pakendi sisu

GOBIVAZ tarnitakse süstelahusena ühekordseks kasutamiseks mõeldud pen-süstlis. GOBIVAZ on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 pen-süstlit ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 3 pen-süstlit (3 ühest pakendit). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Lahus on selge kuni kergelt opalestseeruv (pärilisarnase läikega), värvusetu kuni helekollane ja võib sisaldada veidi väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi. Ärge kasutage GOBIVAZ'i, kui lahus on kaotanud värvi, on hägune või te näete selles võõrosakesi.

Müügiloo hoidja

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Iirimaa

Tootja

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

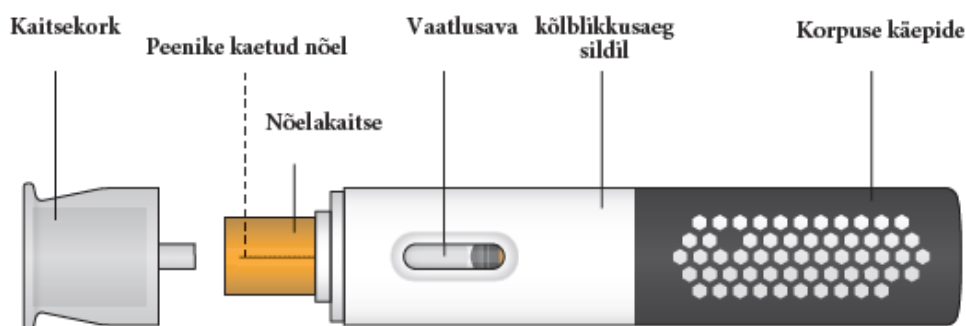
KASUTUSJUHEND

Kui te soovite GOBIVAZ'i ise süstida, peab tervishoiutöötaja teid õpetama, kuidas süstimiseks valmistuda ja seda endale manustada. Kui teid ei ole õpetatud, pöörduge palun oma arsti, haiglaõe või apteekri poole, et treeningu aeg kokku leppida.

Juhendi sisukord

1. Valmistumine pen-süstli kasutamiseks
2. Süstekoha valik ja ettevalmistamine
3. Ravimi süstimine
4. Pärast süstet

Alltoodud skeem (vt joonis 1) näitab, milline näeb välja pen-süstel.



Joonis 1

1. Valmistumine pen-süstli kasutamiseks

- Ärge kunagi loksutage pen-süstlit.
- Ärge eemaldage pen-süstlit korki enne, kui vahetult enne süstimist.
- Pärast eemaldamist ärge pange korki pen-süstlile tagasi, et vältida nõela kõverdumist.

Kontrollige pen-süstlite hulka

Kontrollige pen-süstleid, et olla kindel:

- et pen-süstlite hulk ja tugevus on õige.
 - Kui teie annus on 100 mg, siis saate ühe 100 mg pen-süstli.
 - Kui teie määratud annus on 200 mg, siis saate kaks 100 mg pen-süstlit ja te peate tegema endale kaks süstet. Tehke süsted erinevatesse süste kohtadesse. Süsted tuleb teha kohe üksteise järel.

Kontrollige kõlblikkusaega

- Kontrollige kõlblikkusaega, mis on trükitud või kirjutatud karbile.
- Kontrollige kõlblikkusaega (nagu on näidatud pärast „EXP“) pen-süstlil.
- Ärge kasutage pen-süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödas. Trükitud kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale. Palun pöörduge nõuande saamiseks oma arsti või apteekri poole.

Kontrollige blistrit

- Kontrollige blistri suletud turvakaant.
- Ärge kasutage, kui blister on katki. Palun pöörduge oma arsti või apteekri poole.

Oodake 30 minutit, et pen-süstel saavutaks toatemperatuuri

- Korrekse süste tagamiseks võtke pen-süstel karbist välja ja hoidke seda 30 minutit toatemperatuuril, lastele kättesaamatus kohas.
- Ärge soojendage pen-süstlit mingil muul viisil (nt ärge soojendage seda mikrolaineahjus ega kuumas vees).

- Ärge eemaldage pen-süstlilt korki sellel ajal, kui pen-süstel toatemperatuurini soojeneb.

Seadke ülejäänud varustus valmis

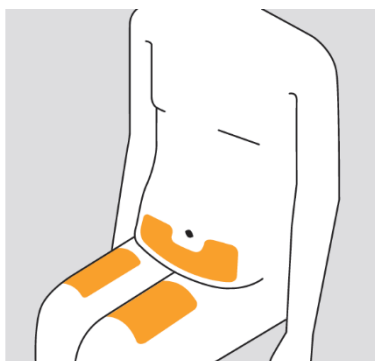
- Ootamise ajal saate ülejäänud varustuse valmis seada, sh alkoholiga immutatud tampooni, vatipadja või marlitüki ja teravate esemete anuma.

Kontrollige vedelikku pen-süstlis

- Vaadake läbi vaatlusava, et veenduda selles, et pen-süstlis olev vedelik on selge kuni kergelt opalestseeruv (pärlisarnase läikega) ja värvusetu kuni helekollane. Lahust võib kasutada, kui see sisaldab veidi väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi.
- Te märkate ka õhumulli, mis on normaalne.
- Ärge kasutage pen-süstlit, kui lahus on kaotanud värvi, on hägune või sisaldab suuremaid osakesi. Sellisel juhul rääkige oma arsti või apteekriga.

2. Süstekoha valik ja ettevalmistamine (vt joonis 2)

- Te võite süstida ravimit reie keskosa esiküljele.
- Te võite süstida kõhupiirkonda (abdominaalpiirkond) nabast allpool, välja arvatud piirkonda, mis paikneb ligikaudu 5 cm ulatuses vahetult naba all.
- Ärge süstige piirkondadesse, kus nahk on õrn, verevalumiga, punetav, kestendav, kõva, armide või venitusarmidega.
- Kui ühe manustamiskorraga on vaja teha mitu süstet, siis tuleb need manustada erinevatesse süstekohtadesse.



 Süstitavad piirkonnad

Joonis 2

 **ÄRGE süstige käsivarde, et vältida pen-süstli riket ja/või soovimatut vigastust.**

Peske käed ja puhastage süstekoht

- Peske oma käed põhjalikult seebi ja sooja veega puhtaks.
- Puhastage süstekoht alkoholiga immutatud tampooniga.
- Laske nahal enne süstimist kuivada. Ärge lehvitage tuult ega puhuge puhastatud piirkonnale.
- Ärge puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.

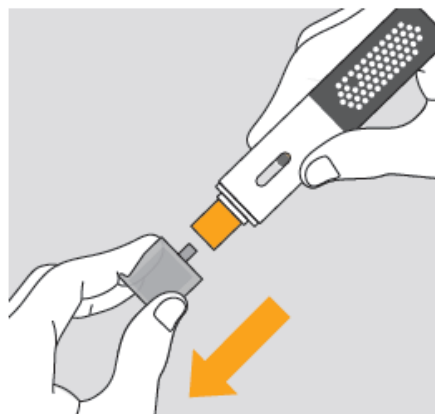
3. Ravimi süstimine

- Korki ei tohi eemaldada enne, kui te olete valmis ravimit süstima.
- Ravim tuleb pärast korki eemaldamist süstida 5 minuti jooksul.

Eemaldage kork (joonis 3)

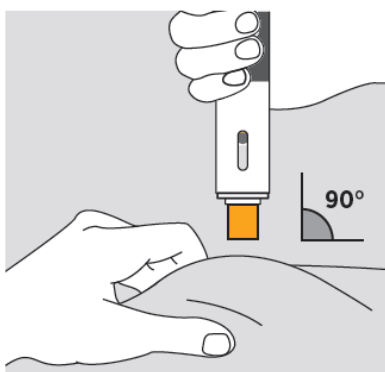
- Kui te olete valmis süstima, tõmmake kork ära ja visake see pärast süstimist minema.
- Ärge pange korki tagasi, sest see võib kahjustada pen-süstli sees olevat nõela.

- Ärge kasutage pen-süstlit, kui see on maha pillatud ilma sellel oleva korgita. Sellisel juhul võtke palun ühendust oma arsti või apteekriga.



Joonis 3

Valmistage pen-süstlit vastu nahka surumiseks (vt joonis 4).



Joonis 4

- Pigistage ühe käega nahka. Valmistuge pen-süstli paigutamiseks süstekoha kohale nii, et oranž nõelakaitse oleks suunatud süstekoha suunas.
- Hoidke pen-süstlit nii, et näeksite vaatlusava.

Vajutage süstimiseks nupule (vt joonis 5).

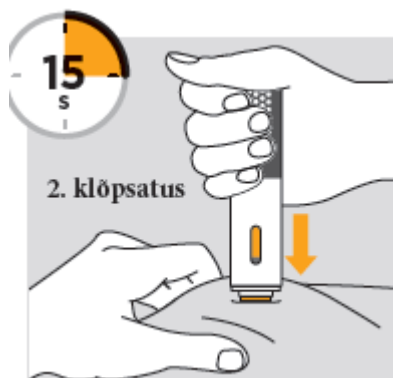


Joonis 5

- Suruge pen-süstli avatud otsa 90-kraadise nurga all vastu oma nahka.
- Oodake esimest „klõpsatust“, mis tähistab süstimise algust. Võite, kuid ei pruugi tunda nõelatorget.
- Alustage lugemist 15-ni, et tagada kogu ravimi süstimine.

Ärge pen-süstlit oma nahalt üles tõstke. Kui tõstate pen-süstli oma nahalt, ei pruugi te saada täielikku ravimiannust.

Hoidke pen-süstlit naha vastas niikaua, kuni oranž indikaator enam ei liigu või kuni kuulete teist „klõpsatust“ (vt joonis 6). Teise „klõpsatuse“ kuulmiseni võib kuluda kuni 15 sekundit (see tähendab, et süstimine on lõppenud ja nõel on tagasi pen-süstlisse tõmbunud).

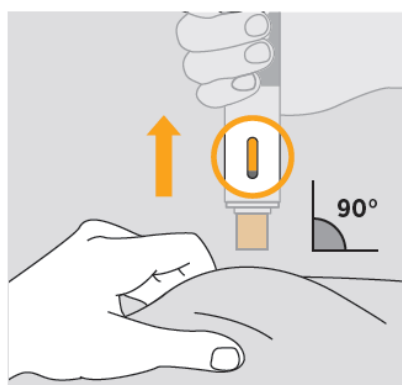


Joonis 6

- Märkus: kui te ei kuule teist „klõpsatust“, oodake 15 sekundit alates esmakordsest pen-süstlile vajutamisest ja seejärel tõstke pen-süstel süstekohalt üles.

Kontrollige vaatlusava – kollane indikaator kinnitab korrektset manustamist (vt joonis 7)

- Oranž indikaator täidab täielikult vaatlusava.
- Tõstke pen-süstel süstekohalt üles.
- Kui vaatlusavast oranži indikaatorit näha ei ole või kui te kahtlustate, et te ei saanud täisannust, rääkige oma arsti või apteekriga. Ärge manustage teist annust oma arstiga rääkimata.



Joonis 7

4. Pärast süstet

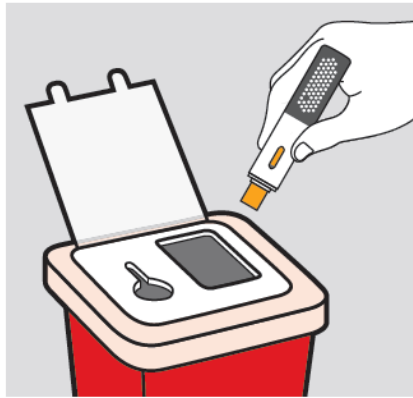
Kasutage vatipatja või marlitükki

- Süstekohal võib olla väike kogus verd või vedelikku. See on normaalne.
- Te võite suruda vatipatja või marlitüki 10 sekundiks süstekohale.
- Vajadusel võite te süstekoha katta väikse plaastriga.
- Ärge hõõrge oma nahka.

Visake pen-süstel minema (vt joonis 8)

- Asetage oma pen-süstel kohe teravate esemete anumasse. Kui see anum on täis, visake see anum kindlasti ära nii, nagu teie arst või haiglaõde on õpetanud.

Kui te tunnete, et midagi on süstimisel valesti läinud või kui te ei ole milleski kindel, rääkige sellest oma arsti või apteekriga.



Joonis 8

Pakendi infoleht: teave kasutajale

GOBIVAZ 100 mg süstelahus süstlis golimumab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate aidata, teatades kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Teie arst annab teile ka patsiendi kaardi. See sisaldab olulist ohutusalast teavet, mida te peate teadma enne ravi alustamist GOBIVAZ'iga ja ravi ajal.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on GOBIVAZ ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne GOBIVAZ'i kasutamist
3. Kuidas GOBIVAZ'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas GOBIVAZ'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on GOBIVAZ ja milleks seda kasutatakse

GOBIVAZ sisaldab toimeainet nimega golimumab.

GOBIVAZ kuulub „TNF-i blokaatoriteks“ nimetatavate ravimite hulka. Seda kasutatakse järgmiste põletikuliste haiguste raviks **täiskasvanutel**:

- reumatoidartriit,
- psoriaatiline artriit,
- aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit ja röntgenograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit,
- haavandiline koliit.

Lastel vanuses 2 aastat ja vanemad ning kehakaaluga üle 15 kg kasutatakse GOBIVAZ'i laste haavandilise koliidi raviks.

GOBIVAZ toimib, blokeerides teatud valgu toime, mida nimetatakse „tuumorinekroosifaktor alfaks“ (TNF- α). See valk osaleb organismis toimuvates põletikuprotsessides ja selle blokeerimine võib teie organismis põletikku vähendada.

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on põletikuline liigeste haigus. Aktiivse reumatoidartriidi korral antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi nendele ravimitele, võidakse teile anda GOBIVAZ'i kombinatsioonis teise ravimiga, mida nimetatakse metotreksaadiks eesmärgiga:

- vähendada teie haiguse nähte ja sümptomeid,
- aeglustada teie luude ja liigeste kahjustuse süvenemist,
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, millega tavaliselt kaasneb psoriaas – põletikuline nahahaigus. Kui te põete aktiivset psoriaatilist artriiti, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi nendele ravimitele, võidakse teile anda GOBIVAZ'i eesmärgiga:

- vähendada teie haiguse nähte ja sümptomeid,
- aeglustada teie luude ja liigeste kahjustuse süvenemist,
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

Anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit on selgroo põletikulised haigused. Kui te põete anküloseerivat spondüliiti või radiograafilise leiuta aksiaalset spondüloartriiti, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi nendele ravimitele, võidakse teile anda GOBIVAZ'i eesmärgiga:

- vähendada teie haiguse nähte ja sümptomeid,
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

Haavandiline koliit (täiskasvanutel ja lastel)

Haavandiline koliit on soole põletikuline haigus. Kui teil on haavandiline koliit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui haigus ei allu nendele ravimitele piisavalt hästi, antakse teile selle haiguse raviks GOBIVAZ'i.

2. Mida on vaja teada enne GOBIVAZ'i kasutamist

GOBIVAZ'i ei tohi kasutada

- kui olete golimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline (ülitundlik),
- kui teil on tuberkuloos või mõni muu raske infektsioon,
- kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalmainitud kehtib teie kohta, rääkige enne GOBIVAZ'i kasutamist oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne GOBIVAZ'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Infektsioonid

Rääkige kohe oma arstile, kui teil juba on või kui tekivad ravi ajal GOBIVAZ'iga või pärast seda mis tahes infektsiooni sümptomid. Infektsiooni sümptomite hulka võivad kuuluda palavik, köha, hingeldus, gripitaolised sümptomid, kõhulahtisus, haavad, hambaprobleemid või kõrvetustunne urineerimisel.

- GOBIVAZ'i kasutamise ajal võivad teil kergemini tekkida infektsioonid.
- Infektsioonid võivad kiiremini progresseeruda ja olla raskema kuluga. Lisaks võivad taastekkida mõned varem esinenud infektsioonid.

Tuberkuloos

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid.

Tuberkuloosi sümptomite hulka kuuluvad püsiv köha, kehakaalu langus, väsimus, palavik või öine higistamine.

- Patsientidel, keda on ravitud GOBIVAZ'iga on teatatud tuberkuloosi juhtudest; harvadel juhtudel isegi patsientidel, keda on ravitud tuberkuloosi ravimitega. Teie arst kontrollib teid, et näha, kas teil on tuberkuloos. Teie arst märgib nende kontrollide tulemused üles teie patsiendi kaardile.
- On väga tähtis, et te ütleksite oma arstile, kui te olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui te olete olnud lähedas kontaktis kellegagi, kes põeb tuberkuloosi või on tuberkuloosi põdenud.

- Kui teie arst arvab, et teil on risk nakatuda tuberkuloosi, võidakse teile enne ravi alustamist GOBIVAZ'iga manustada tuberkuloosivastaseid ravimeid.

Hepatiit B viirus (HBV)

- Rääkige oma arstile enne GOBIVAZ'i manustamist, kui te olete HBV kandja, kui teil on või kui teil on olnud HBV.
- Rääkige oma arstile, kui te arvate, et teil on risk nakatuda HBV-sse.
- Teie arst peab teid kontrollima HBV suhtes.
- Ravi TNF-i blokaatoritega nagu GOBIVAZ võib põhjustada HBV reaktivatsiooni patsientidel, kes on selle viiruse kandjad. See võib mõnedel juhtudel olla eluohtlik.

Invasiivsed seeninfektsioonid

Kui te olete elanud või reisinud piirkonnas, kus esineb sageli spetsiifiliste seeneliikide poolt põhjustatud infektsioone, mis võivad mõjutada kopse või teisi kehaosi (tuntakse histoplasmoosi, koktsidioidmükoosi või blastomükoosi nime all), rääkige sellest kohe oma arstile. Küsige oma arstilt, kui te ei ole kindel, kas need seeninfektsioonid on sagedased piirkonnas, kus te olete elanud või reisinud.

Kasvaja ja lümfoom

Enne kui te hakkate GOBIVAZ'i kasutama, rääkige oma arstile, kui teil on kunagi diagnoositud lümfoom (üks verevähi tüüpidest) või ükskõik millist muud tüüpi kasvaja.

- Kui te kasutate GOBIVAZ'i või teisi TNF-i blokaatoreid võib lümfoomi või mõne muu kasvaja tekkerisk suurened.
- Patsientidel, kellel esineb raskekujuline reumatoidartriit ja teised põletikulised haigused ja kelle haigus on püsinud pikka aega, on keskmisest suurem risk lümfoomi arenemiseks.
- TNF-i blokeerivaid ravimeid võtnud lastel ja teismelistel patsientidel esines vähi juhtumeid, sh ebatavalist tüüpi, mis mõnel korral lõppesid surmaga.
- Harvadel juhtudel on leitud spetsiifilist ja raskekujulist lümfoomi (hepatospleeniline T-rakuline lümfoom) patsientidel, kes on saanud ravi teiste TNF-blokaatoritega. Enamus neist patsientidest olid noorukid või noored täiskasvanud mehed. Seda tüüpi vähk on tavaliselt lõppenud surmaga. Peaaegu kõik need patsiendid olid saanud ka ravi asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga. Informeerige oma arsti, kui te võtate koos GOBIVAZ'iga asatiopriini või 6-merkaptopuriini.
- Patsientidel, kellel esineb püsiv raskekujuline astma, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK) või kes on kroonilised suitsetajad, võib ravi ajal GOBIVAZ'iga esineda suurem risk vähi tekkeks. Kui teil on püsiv raskekujuline astma, KOK või te olete krooniline suitsetaja, peate te oma arstiga arutama, kas ravi TNF-i blokaatoriga sobib teile.
- Mõnedel patsientidel, keda on ravitud golimumabiga on tekkinud teatud tüüpi nahavähke. Teatage oma arstile, kui ravi ajal või pärast seda on mis tahes muutusi naha välimuses või kui nahale tekivad vohandid.

Südamepuudulikkus

Kui teil tekivad uued südamepuudulikkuse sümptomid või südamepuudulikkuse sümptomite halvenemine, rääkige sellest kohe oma arstile. Südamepuudulikkuse sümptomite hulka kuuluvad hingeldus või jalgade tursed.

- TNF-i blokaatorite, sh GOBIVAZ'i kasutamisel on teatatud uue südamepuudulikkuse tekkest ja südamepuudulikkuse süvenemisest. Mõned neist patsientidest surid.
- Kui teil esineb kerge südamepuudulikkus ja teid ravitakse GOBIVAZ'iga, peab teie arst teid hoolikalt jälgima.

Närvisüsteemi häired

Rääkige kohe oma arstile, kui teil on kunagi diagnoositud demüeliniseeriv haigus nagu hulgiskleroos või kui teil tekivad sellise haiguse sümptomid. Sümptomite hulka võivad kuuluda muutused teie nägemises, käte või jalgade nõrkus või mõne kehaosa tuimus või pakitsus. Teie arst otsustab, kas teile võib GOBIVAZ'i manustada.

Operatsioonid või hambaravi

- Pidage nõu oma arstiga, kui teil seisab ees mingi operatsioon või hambaravi.
- Teavitage protseduuri teostavat kirurgi või hambaarsti ravist GOBIVAZ'iga, näidates neile oma patsiendi kaarti.

Autoimmuunhaigus

Rääkige oma arstile, kui teil tekivad luupuseks nimetatava haiguse sümptomid. Selle sümptomite hulka kuuluvad püsiv lööve, palavik, liigesevalu ja väsimus.

- Harvadel juhtudel on TNF-i blokaatoritega ravitud patsientidel tekkinud luupus.

Verehaigus

Mõnedel patsientidel võib organism toota ebapiisavalt vererakke, mis aitavad organismil võidelda infektsioonidega või aitavad peatada verejooksu. Kui teil tekib palavik, mis ei möödu, teil tekivad väga kergesti verevalumid või verejooksud või kui te olete väga kahvatu, rääkige sellest kohe oma arstile. Teie arst võib otsustada ravi lõpetada.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalloetletust kehtib teie kohta, rääkige enne GOBIVAZ'i kasutamist oma arsti või apteekriga.

Vaktsineerimised

Pidage nõu oma arstiga, kui te olete hiljuti vaktsineeritud või kavatsete end vaktsineerida.

- Teile ei tohi GOBIVAZ'i kasutamise ajal manustada teatud (elus)vaktsiine.
- Teatud vaktsineerimised võivad põhjustada infektsioone. Kui te saite raseduse ajal GOBIVAZ'i, võib teie lapsel esineda kõrge risk sellise infektsiooni tekkeks ligikaudu 6 kuud pärast teie raseduse ajal manustatud viimast annust. On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma GOBIVAZ'i kasutamisest, et nad saaksid otsustada, millal tohib teie last vaktsineerida.

Terapeutilised nakkusetekitajad

Rääkige oma arstiga, kui te olete hiljuti saanud või teile kavatsetakse anda terapeutilisi nakkusetekitajaid (nt BCG instillatsioon vähi raviks).

Allergilised reaktsioonid

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad pärast GOBIVAZ'i kasutamist allergilise reaktsiooni sümptomid. Allergilise reaktsiooni sümptomiteks võivad olla näo, huulte, suu või kurgu paistetus, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nahalööve; nõgestõbi; käte, jalgade või pahklude paistetus.

- Mõned neist reaktsioonidest võivad olla tõsised või harvemal juhul eluohtlikud.
- Mõned neist reaktsioonidest tekkisid pärast GOBIVAZ'i esmakordset manustamist.

Lapsed

GOBIVAZ ei soovitata kasutada laste haavandilise koliidi raviks alla 2-aastastel lastel, sest seda ei ole selles rühmas uuritud.

Muud ravimid ja GOBIVAZ

- Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud mis tahes teisi ravimeid reumatoidartriidi, polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi või haavandilise koliidi ravimiseks.
- Te ei tohi GOBIVAZ'i võtta koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatsepti. Neid ravimeid kasutatakse reumaatiliste haiguste raviks.
- Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te võtate mingeid muid ravimeid, mis mõjutavad teie immuunsüsteemi.
- GOBIVAZ'i kasutamise ajal ei tohi te saada teatud (elus)vaktsiine.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalloetletust kehtib teie kohta, rääkige enne GOBIVAZ'i kasutamist oma arsti või apteekriga.

Rasedus ja imetamine

Rääkige enne GOBIVAZ'i kasutamist oma arstiga:

- kui te olete rase või kavatsete GOBIVAZ'i kasutamise ajal rasestuda. Selle ravimi toimete kohta rasedatele on piiratud hulgal andmeid. Kui teid ravitakse GOBIVAZ'iga, peate te vältima rasestumist ravi ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast GOBIVAZ'i viimast süstet, kasutades tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. GOBIVAZ'i tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui see on teile selgelt vajalik;
- enne rinnaga toitmise alustamist peab viimasest GOBIVAZ'i ravikuurist olema möödunud vähemalt 6 kuud.
Kui teile peab GOBIVAZ'i manustama, peate te rinnaga toitmise lõpetama.
- Kui te saite raseduse ajal GOBIVAZ'i, võib teie lapsel esineda kõrgeenenud risk infektsiooni tekkeks. On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma GOBIVAZ'i kasutamisest enne, kui last vaksineeritakse (lisainformatsiooni vaata vaksineerimiste lõigust).

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

GOBIVAZ mõjutab kergelt autojuhtimise ja tööriistade või masinate käsitlemise võimet. Pärast GOBIVAZ'i manustamist võib siiski tekkida pearinglus. Kui see tekib, ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu või masinaid.

GOBIVAZ sisaldab sorbitooli

Sorbitooli talumatus

Iga pen-süstel sisaldab 41 mg sorbitooli (E420).

3. Kuidas GOBIVAZ'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju GOBIVAZ'i manustatakse

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit:

- Soovitav annus on 50 mg, mis manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval.
- Rääkige oma arstiga enne neljanda annuse manustamist. Teie arst otsustab, kas te võite ravi GOBIVAZ'iga jätkata.
 - Kui te kaalute üle 100 kg, võidakse annust suurendada 100 mg-ni (1 süstli sisu), mis manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval.

Haavandiline koliit täiskasvanutel

- Allolevas tabelis on näidatud, kuidas te tavaliselt hakkate seda ravimit kasutama.

Esialgne ravi	Algannus on 200 mg (2 süstli sisu), millele järgneb 100 mg (1 süstli sisu) 2 nädala pärast.
Säilitusravi	- Patsiendid kehakaaluga alla 80 kg: 50 mg (selle annuse manustamiseks tuleb kasutada 50 mg pen-süstlit või süstlit) 4 nädalat pärast teie viimast ravi, seejärel iga 4 nädala järel. Teie arst võib otsustada määrata teile annuse 100 mg (2 pen-süstli sisu), sõltuvalt sellest, kui hästi GOBIVAZ teile mõjub. - Patsiendid kehakaaluga 80 kg või rohkem: 100 mg (1 süstli sisu) 4 nädalat pärast teie viimast ravi, seejärel iga 4 nädala järel.

Laste haavandiline koliit 2-aastastel ja vanematel lastel kehakaaluga vähemalt 15 kg:

- Allolevas tabelis on näidatud, kuidas te tavaliselt hakkate seda ravimit kasutama.

Esialgne ravi	- Patsiendid kehakaaluga vähemalt 15 kg kuni vähem kui 40 kg: algannus on 100 mg (1 süstli sisu), millele järgneb 50 mg (selle annuse manustamiseks tuleb kasutada 50 mg süstlit) 2 nädala pärast. - Patsiendid kehakaaluga vähemalt 40 kg: algannus on 200 mg (2 süstli sisu), millele järgneb 100 mg (1 süstli sisu) 2 nädala pärast.
Säilitusravi	- Patsiendid kehakaaluga vähemalt 15 kg kuni vähem kui 40 kg: 50 mg (selle annuse manustamiseks tuleb kasutada 50 mg süstlit) 4 nädalat pärast teie viimast ravi, seejärel iga 4 nädala järel. - Patsiendid kehakaaluga vähemalt 40 kg kuni vähem kui 80 kg: 100 mg (1 süstli sisu) 4 nädalat pärast teie viimast ravi, seejärel iga 4 nädala järel. - Patsiendid kehakaaluga 80 kg või rohkem: 100 mg (1 süstli sisu) 4 nädalat pärast teie viimast ravi, seejärel iga 4 nädala järel.

Arst ütleb teile kasutamiseks õige annuse.

Kuidas GOBIVAZ'i manustatakse

- GOBIVAZ'i manustatakse süstides seda naha alla (subkutaanselt).
- Algul võib GOBIVAZ'i süstida teie arst või haiglaõde. Siiski võite te koos oma arstiga otsustada, et te võite endale GOBIVAZ'i ise süstida. Sellisel juhul õpetatakse teile, kuidas GOBIVAZ'i endale süstida.

Rääkige oma arstiga, kui teil on mingeid küsimusi ravimi endale süstimise kohta. Te leiate üksikasjaliku „Kasutusjuhendi“ selle infolehe lõpust.

Kui te kasutate GOBIVAZ'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete kasutanud või teile on manustatud rohkem GOBIVAZ'i kui ette nähtud (kas süstisite ühekorraga liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), rääkige kohe oma arsti või apteekriga. Võtke alati kaasa käesolev infoleht ja ravimi pakend, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate GOBIVAZ'i kasutada

Kui te unustate GOBIVAZ'i plaanitud kuupäeval manustada, süstige vahelejäädud annus niipea, kui see teile meenub.

Ärge manustage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Millal süstida järgmine annus

- Kui te hilinesite vähem kui 2 nädalat, süstige vahelejäädud annus niipea kui see teile meenub ja jääge esialgse ajagraafiku juurde.
- Kui te hilinesite rohkem kui 2 nädalat, süstige vahelejäädud annus niipea kui see teile meenub ja rääkige oma arsti või apteekriga, et küsida, millal järgmine annus manustada.

Kui te ei ole kindel, mida te peate tegema, rääkige oma arsti või apteekriga.

Kui te lõpetate GOBIVAZ'i kasutamise

Kui te kaalute GOBIVAZ'i kasutamise lõpetamist, rääkige sellest esmalt oma arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõnedel patsientidel võivad tekkida tõsised kõrvaltoimed ja nad võivad vajada ravi. Teatud kõrvaltoimete tekkerisk on 100 mg annuse korral suurem kui 50 mg annuse korral. Kõrvaltoimed võivad avalduda

mitme kuu jooksul pärast viimast süstet.

Rääkige kohe oma arstile, kui te märkate endal mõnda järgmistest GOBIVAZ'i tõsistest kõrvaltoimetest:

- **allergilised reaktsioonid, mis võivad olla tõsised või harva eluohtlikud (harv).** Allergiliste reaktsioonide sümptomiteks võivad olla näo-, huulte, suupiirkonna või kõriturse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nahalööve, nõgestõbi; käte, jalgade või pahklupiirkondade turse. Mõned nendest reaktsioonidest tekkisid pärast GOBIVAZ'i esmakordset manustamist;
- **tõsised nakkused (sh tuberkuloos, bakteriaalsed nakkused, sh tõsised verenakkused ja kopsupõletik, rasked seennakkused ja teised oportunistlikud nakkused) (sage).** Nakkuse sümptomiteks võivad olla palavik, väsimus, (püsiv) köha, hingeldus, gripitaolised haigusnähud, kehakaalu langus, öine higistamine, kõhulahtisus, haavad, hammastega seotud probleemid ja kõrvetustunne urineerimisel;
- **B-hepatiidi viiruse taasaktiveerumine, kui te olete nakkusekandja või teil on varem olnud B-hepatiit (harv).** Sümptomiteks võivad olla naha ja silmavalgete kollaseks värvumine, tumepruuni värvusega uriin, kõhuvalu paremal pool, palavik, iiveldus, oksendamine ja väga tugev väsimus;
- **närvisüsteemihaigus nagu hulgiskleroos (harv).** Närvisüsteemi haiguse sümptomiteks võivad olla muutused teie nägemises, nõrkustunne teie kätes või jalgades, tuimus- või torkimistunne ükskõik millises teie kehaosas;
- **lümfisõlmede vähk ehk lümfoom (harv).** Lümfoomi sümptomiteks võivad olla lümfisõlmede turse, kehakaalu vähenemine või palavik;
- **südamepuudulikkus (harv).** Südamepuudulikkuse sümptomiteks võivad olla hingeldamine või jalgade turse;
- **nähud, mis viitavad immuunsüsteemi haigusseisundile, mida nimetatakse:**
 - **söötraig ehk luupus (harv).** Sümptomiteks võivad olla liigesevalu või lööve põskedel või kätel, mis on tundlik päikese suhtes;
 - **sarkoidoos (harv).** Sümptomiteks võivad olla püsiv köha, hingeldamine, rinnavalgu, palavik, lümfisõlmede turse, kehakaalu vähenemine, nahalööbed ja hägune nägemine;
- **väikeste veresoonte turse (vaskuliit) (harv).** Sümptomiteks võivad olla palavik, peavalu, kehakaalu vähenemine, öine higistamine, lööve ja närviprobleemid nagu tuimus- ja torkimistunne;
- **nahavähk (aeg-ajalt).** Nahavähi sümptomiteks võivad olla muutused naha välimuses või kasvavad nahal;
- **verehaigus (sage).** Verehaiguse sümptomiteks võivad olla palavik, mis ei taandu; sinikate või verejooksu väga kerge tekkimine või väga kahvatu välimus;
- **verevähk (leukeemia) (harv).** Leukeemia sümptomiteks võivad olla palavik, väsimustunne, sagedased infektsioonid, kergesti tekkivad verevalumid ja öine higistamine.

Rääkige kohe oma arstile, kui te märkate endal mõnda ülaltoodud sümptomit.

GOBIVAZ'i kasutamisel on täheldatud lisaks järgnevaid kõrvaltoimeid:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada rohkem kui ühte inimest 10-st):

- ülemiste hingamisteede infektsioonid, kurguvalu või hääle kähedus, nohu

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest 10-st):

- kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüside tulemustes (maksaensüümide aktiivsuse tõus) arsti poolt võetud vereanalüüsides
- pearingluse tunne
- peavalu
- tuimuse- või surinatunne
- pindmised seeninfektsioonid
- abstsess
- bakteriaalsed infektsioonid (nt tselluliit)
- punaste vererakkude vähenenud arv

- valgete vererakkude vähene arv
- positiivne vereanalüüs luupusele
- allergilised reaktsioonid
- seedehäire
- kõhuvalu
- iiveldus
- gripp
- bronhiit
- ninakõrvalkoobaste infektsioon
- külmavillid
- kõrgvererõhutõbi
- palavik
- astma, hingeldus, vilisev hingamine
- mao ja soolestiku häired, mille hulka kuuluvad maolimaskesta ja käärsoole põletik, mis võivad põhjustada palavikku
- valu ja haavandid suus
- süstekoha reaktsioonid (sh punetus, süstekoha kõvaks tõmbumine, valu, verevalum, sügelus, surin ja ärritus)
- juuste kadu
- lööve ja naha kihelus
- unehäired
- depressioon
- nõrkuse tunne
- luumurrud
- ebamugavustunne rinnus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest 100-st):

- neeruinfektsioon
- vähk, sh nahavähk ja healoomulised kasvaja või tüki, sh sünnimärgid nahal
- villid nahal
- kogu keha haarav raske infektsioon (sepsis), mõnikord koos vererõhu langusega (septiline šokk)
- psoriaas (sh peopesades ja/või jalataldadel ja/või nahavillidena)
- trombotsüütide vähene arv
- kombineeritud trombotsüütide, punaste ja valgete vererakkude vähene arv
- kilpnäärme häired
- veresuhkru taseme tõus
- kolesterooli taseme tõus veres
- tasakaaluhäired
- nägemishäired
- silmapõletik (konjunktiviit)
- silma allergia
- ebaregulaarse südamelöögisageduse tunnetamine
- südame veresoonte ahenemine
- verehüübed
- õhetus
- kõhukinnisus
- kopsude krooniline põletikuline haigus
- maohappe tagasivool
- sapikivid
- maksa häired
- rinnanäärme häired
- menstruatsioonihäired

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest 1000-st):

- luuüdi võimetus toota vererakke
- valgete vererakkude arvu oluline (tugev) vähenemine
- liigeste või neid ümbritsevate kudede põletik
- aeglustunud paranemine
- siseorganite veresoonte põletik
- leukeemia
- melanoom (üks nahavähi tüüp)
- Merkeli raku kartsinoom (üks nahavähi tüüp)
- lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakasvilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel)
- naha ketendus, lehtedena irdumine
- immuunsüsteemi häired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (esinevad kõige sagedamini sarkoidoosina)
- sõrmede ja varvaste valu ja värvuse muutus
- maitsetundlikkuse häired
- kusepõie häired
- neerude häired
- naha veresoonte põletik, mis põhjustab löövet

Kõrvaltoimed, mille esinemissagedus ei ole teada:

- harvaesinev verevähk, mis puudutab enamasti noori inimesi (hepatospleeniline T-raku lümfoom)
- Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena
- dermatomüosiidi (haigus, mis avaldub lihasnõrkuse ja nahalööbena) süvenemine

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas GOBIVAZ'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“.
- Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.
- Seda ravimit tohib ühekordselt kuni 30 päeva jooksul hoida ka külmkapist väljas temperatuuril kuni 25 °C, kuid mitte kauem kui karbile trükitud originaalne kõlblikkusaeg. Kirjutage karbile uus kõlblikkusaeg kujul päev/kuu/aasta (mitte rohkem kui 30 päeva pärast ravimi külmkapist väljavõtmist). Kui ravim on soojenenud toatemperatuurini, ärge pange seda enam külmkappi tagasi. Visake ravim ära, kui seda ei ole kasutatud uue kõlblikkusaja või karbile trükitud kõlblikkusaja jooksul, olenevalt sellest, kumb saabub enne.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et vedelik ei ole selge kuni helekollane, on hägune või sisaldab võõrosakesi.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma arstilt või apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida GOBIVAZ sisaldab

Toimeaine on golimumab. Üks 1 ml süstel sisaldab 100 mg golimumabi.
Teised koostisosad on sorbitool (E420), histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, poloksameer 188 ja süstevesi. Lisateavet sorbitooli (E420) kohta vt lõik 2.

Kuidas GOBIVAZ välja näeb ja pakendi sisu

GOBIVAZ tarnitakse süstelahusena ühekordseks kasutamiseks mõeldud süstlis. GOBIVAZ on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 süstlit ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 3 süstlit (3 ühest pakendit). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Lahus on selge kuni kergelt opalestseeruv (pärlisarnase läikega), värvusetu kuni helekollane ja võib sisaldada veidi väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi. Ärge kasutage GOBIVAZ'i, kui lahus on kaotanud värvi, on hägune või te näete selles võõrosakesi.

Müügiloo hoidja

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Iirimaa

Tootja

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

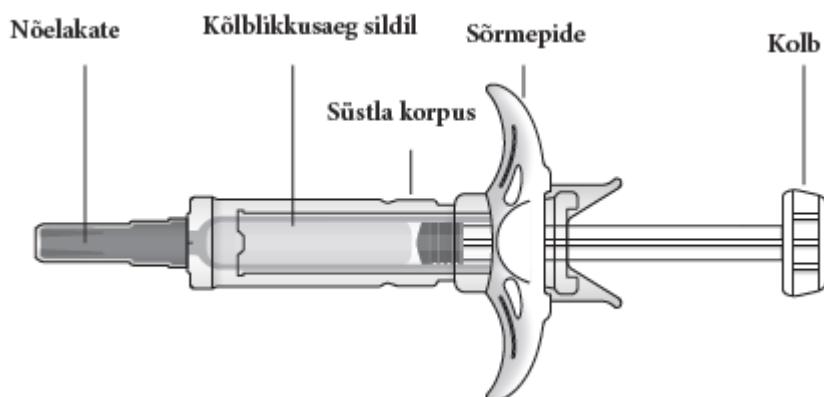
KASUTUSJUHEND

Kui te soovite Govibaz'i ise süstida, peab tervishoiutöötaja teid õpetama, kuidas süstimiseks valmistuda ja seda endale manustada. Kui teid ei ole õpetatud, pöörduge palun oma arsti, haiglaõe või apteekri poole, et treeningu aeg kokku leppida.

Juhendi sisukord

1. Valmistumine süstli kasutamiseks
2. Süstekoha valik ja ettevalmistamine
3. Ravimi süstimine
4. Pärast süstet

Alltoodud skeem (vt joonis 1) näitab, milline näeb välja süstel.



Joonis 1

1. Valmistumine süstli kasutamiseks

Hoidke süstlit süstli korpusest

- Ärge hoidke kolvist ega nõelakattest.
- Ärge kunagi tõmmake kolvi tagasi.
- Ärge kunagi loksutage süstlit.
- Ärge eemaldage süstlilt nõelakatet enne, kui juhendis ette nähtud.

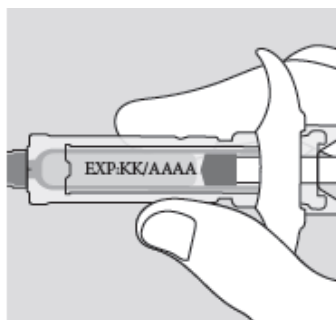
Kontrollige süstlite arvu

Kontrollige süstleid, et olla kindel:

- et süstlite arv ja tugevus on õige.
 - Kui teie annus on 100 mg, siis saate ühe 100 mg süstli. Kui teile määratud annus on 200 mg, siis saate kaks 100 mg süstlit ja te peate tegema endale kaks süstet. Tehke süsted erinevatesse süstekohtadesse. Süsted tuleb teha kohe üksteise järel.

Kontrollige kõlblikkusaega (vt joonis 2)

- Kontrollige kõlblikkusaega, mis on trükitud või kirjutatud karbile ja blisterile.
- Kontrollige kõlblikkusaega (nagu on näidatud „EXP“ abil) sildil, mis asub süstli korpusel.
- Ärge kasutage süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödas. Trükitud kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale. Palun pöörduge nõuande saamiseks oma arsti või apteekri poole.



Joonis 2

Oodake 30 minutit, et süstel saavutaks toatemperatuuri

- Korrektse süste tagamiseks võtke süstel karbist välja ja hoidke seda 30 minutit lastele kättesaamatus kohas toatemperatuuril.

Ärge soojendage süstlit mingil muul viisil (nt ärge soojendage seda mikrolaineahjus ega kuumas vees).

Ärge eemaldage süstli nõelakatet sellel ajal, kui süstel toatemperatuurini soojeneb.

Seadke ülejäänud varustus valmis

Ootamise ajal saate ülejäänud varustuse valmis seada, sh alkoholiga immutatud tampooni, vatipadja või marlitüki ja teravate esemete anuma.

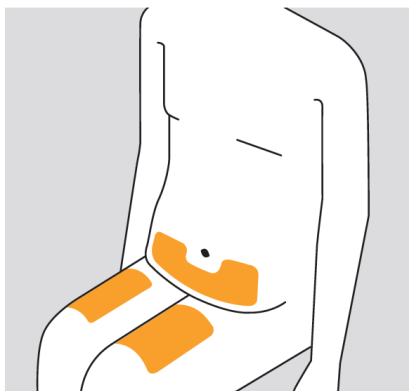
Kontrollige vedelikku süstlis

- Hoidke süstlit selle korpusest nii, et kaetud nõel on suunatud allapoole.
- Vaadake vedelikku läbi süstli vaatlusava ja veenduge selles, et see on selge kuni kergelt opalestseeruv (pärlisarnase läikega) ja värvusetu kuni helekollane. Lahust võib kasutada, kui see sisaldab veidi väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi.
- Kui te ei näe vedelikku läbi vaatlusava, hoidke süstlit selle korpusest ja keerake nõelakatet, et tuua vedelik vaatlusaknasse nähtavale (vt joonis 2).

Ärge kasutage süstlit, kui lahus on kaotanud värvi, on hägune või sisaldab suuremaid osakesi. Sellisel juhul rääkige oma arsti või apteekriga.

2. Süstekoha valik ja ettevalmistamine (vt joonis 3)

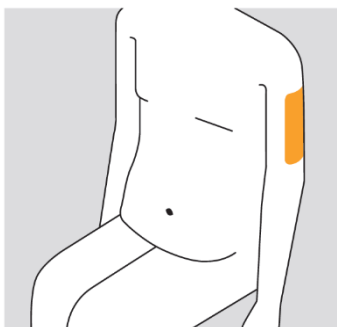
- Tavaliselt süstitakse ravimit reie keskosa esiküljele.
- Te võite süstida ka alakõhupiirkonda (abdominaalpiirkond) nabast allpool, välja arvatud piirkonda, mis paikneb ligikaudu 5 cm ulatuses vahetult naba all.
- Ärge süstige piirkondadesse, kus nahk on õrn, verevalumiga, punetav, kestendav, kõva, armide või venitusarmidega.
- Kui ühe manustamiskorraga on vaja teha mitu süstet, siis tuleb need manustada keha erinevatesse kohtadesse.



Joonis 3

Süstekoha valik hooldajatele (vt joonis 4)

- Kui süste teeb teie hooldaja, võib ta kasutada ka õlavarte väliskülgi.
- Kasutada võib taas kõiki mainitud süstekohti sõltumata teie kehakujust või suurusest.



Joonis 4

Süstekoha ettevalmistamine

- Peske oma käed põhjalikult seebi ja sooja veega puhtaks.
 - Puhastage süstekoht alkoholis immutatud tampooniga.
 - Laske nahal enne süstimist kuivada. Ärge lehvitage tuult ega puhuge puhastatud piirkonnale.
- Ärge puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.

3. Ravimi süstimine

Nõelakattet ei tohi eemaldada enne, kui te olete valmis ravimit süstima. Ravim tuleb pärast nõelakatte eemaldamist süstida 5 minuti jooksul.

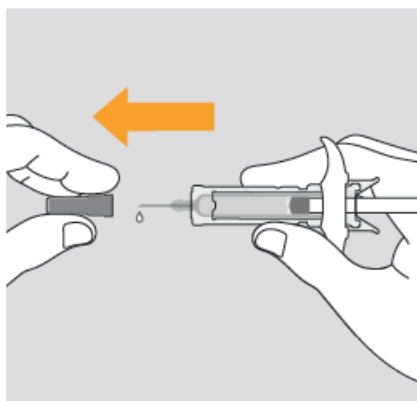
Ärge puudutage kolbi nõelakatte eemaldamise ajal.

Eemaldage nõelakate (joonis 5)

- Kui te olete valmis süstima, hoidke süstli korpust ühe käega.
- Pärast süstimist tõmmake nõelakatte otse ära ja visake see minema. Seda tehes ärge puudutage kolbi.
- Te võite märgata süstlis õhumulli või nõela otsas vedeliku tilka. Need on mõlemad normaalsed ja neid ei ole vaja eemaldada.
- Süstige annus viivitamatult pärast nõelakatte eemaldamist.

Ärge puudutage nõela ega laske sellel puutuda vastu mis tahes pinda.

Ärge kasutage süstlit, kui see on maha pillatud ilma sellel oleva nõelakatteta. Sellisel juhul võtke palun ühendust oma arsti või apteekriga.



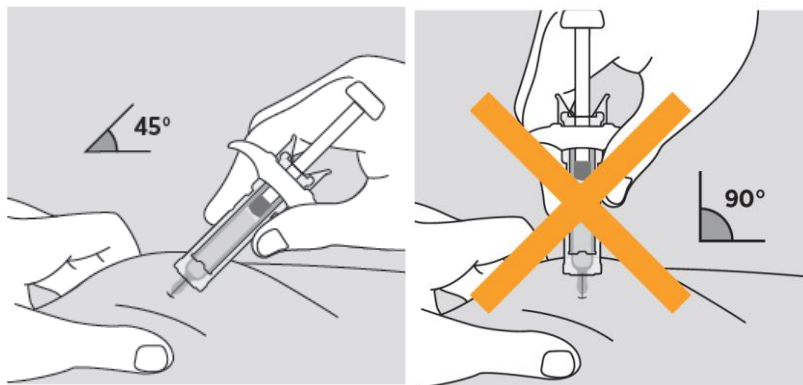
Joonis 5

Võtke süstel süstimiseks kätte

- Hoidke süstli korpust ühe käe keskmise sõrme ja nimetissõrme vahel ja asetage põial kolvipea peale ning kasutage teist kätt selleks, et kokku suruda nahapiirkonda, mille te eelnevalt puhastasite. Hoidke kindlalt. Ärge kunagi tõmmake kolbi tagasi.

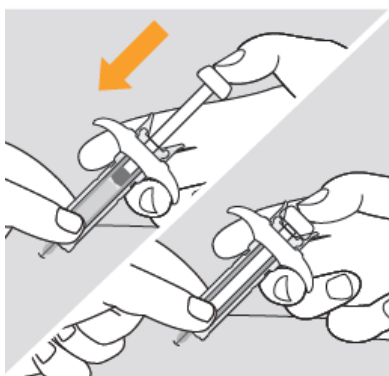
Süstige ravim

- Asetage nõel ligikaudu 45-kraadise nurga all kokku surutud nahale. Üksiku kiire liigutusega sisestage nõel läbi naha nii kaugele, kui see läheb (vt joonis 6).



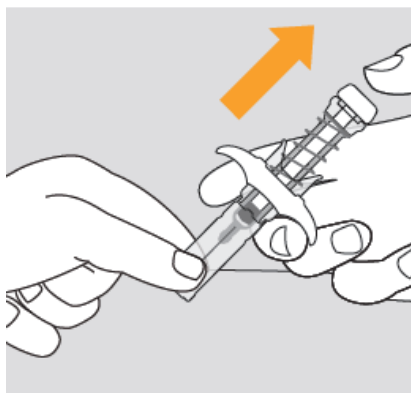
Joonis 6

- Vabastage nahavolt ja võtke kinni süstli korpusest. Vaba käega haarake süstli korpusest. Asetage põial kolvile ja vajutage kolb täielikult alla, kuni see peatub. (vt joonis 7).



Joonis 7

- Vabastage kolvilt surve, nõelakaitse katab nõela ja lukustub paigale, eemaldades nõela teie nahast. (vt joonis 8).



Joonis 8

4. Pärast süstet

Kasutage vatipatja või marlitükki

- Süstekohal võib olla väike kogus verd või vedelikku. See on normaalne.
- Te võite suruda vatipadja või marlitüki süstekohale ja hoida 10 sekundit.
- Vajadusel võite te süstekoha katta väikse plaastriga.
- Ärge hõõruge oma nahka.

Visake süstel minema (vt joonis 9)

- Asetage oma süstel kohe teravate esemete anumasse. Visake see anum kindlasti ära nii, nagu teie arst või haiglaõde on õpetanud.

Ärge proovige nõela uuesti katta.

Teie ohutuse ja tervise ning teiste ohutuse huvides ärge kunagi kasutage süstlit uuesti.

Kui te tunnete, et midagi on süstimisel valesti läinud või kui te ei ole milleski kindel, rääkige sellest oma arsti või apteekriga.



Joonis 9