

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gotenfia 50 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 0,5 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 50 mg golimumabia*.

* Ihmisen IgG1κ monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu rekombinantti DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasolulinjassa (CHO-solulinjassa).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml sisältää 0,2 mg polysorbaatti 80:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku (injektioeste)

Liuos on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen ja väritön tai vaaleankeltainen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Gotenfia, yhdessä metotreksaatin kanssa, on tarkoitettu:

- kohtalaisen tai vaikean, aktiivisen nivelreuman hoitoon aikuisille, kun tautiprosessia hidastavilla reumalääkkeillä (DMARD-lääkkeillä), mukaan lukien metotreksaatti, on saatu riittämätön vaste.
- vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon aikuisille, joita ei ole aiemmin hoidettu metotreksaattilla.

Golimumabin, yhdessä metotreksaatin kanssa, on röntgenkuvien perusteella osoitettu hidastavan niveltulehduksen etenemisnopeutta sekä parantavan fyysistä toimintakykyä.

Juveniili idiopaattinen artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti (pJIA)

Gotenfia, yhdessä metotreksaatin kanssa, on tarkoitettu idiopaattisen juveniilin polyartriitin hoitoon 2 vuotta täyttäneille lapsille, kun metotreksaattilla saatu vaste on ollut riittämätön.

Nivelpsoriaasi

Gotenfia, yksin tai yhdessä metotreksaatin kanssa, on tarkoitettu aktiivisen ja etenevän nivelpsoriaasin hoitoon aikuisille, kun DMARD-lääkkeillä on saatu riittämätön vaste. Golimumabin on röntgenkuvien perusteella osoitettu hidastavan perifeerisen niveltulehduksen etenemistä nivelpsoriaasipotilailla, joilla on symmetrinen moniniveltulehdus (ks. kohta 5.1), sekä parantavan fyysistä toimintakykyä.

Aksiaalinen spondylartriitti

Selkärankareuma

Gotenfia on tarkoitettu vaikean, aktiivisen selkärankareuman hoitoon aikuisille, kun tavanomaisilla hoitomuodoilla saatu vaste on ollut riittämätön.

Röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti

Gotenfia on tarkoitettu vaikean, aktiivisen röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin hoitoon aikuisille, joilla on selviä tulehduslöydöksiä, jotka näkyvät suurentuneena C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuutena ja/tai magneettitutkimuksessa, silloin kun tulehduskipulääkkeillä (NSAIDit) ei ole saatu riittävää hoitovastetta tai kun potilas ei siedä niitä.

Haavainen koliitti

Gotenfia on tarkoitettu kohtalaisen tai vaikean aktiivisen haavaisen koliitin (haavaisen paksusuolitulehduksen) hoitoon aikuisille potilaille, kun tavanomaisilla hoitomuodoilla, kuten kortikosteroideilla ja 6-merkaptopuriinilla tai atsatiopriinilla, saatu vaste on ollut riittämätön tai potilas ei siedä näitä hoitoja tai lääketieteellinen vasta-aihe estää niiden käytön.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin pitää olla perehtynyt nivelreuman, idiopaattisen juveniilin polyartriitin, nivelpsoriaasin, selkärankareuman, röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin tai haavaisen koliitin diagnosointiin ja hoitoon. Gotenfia-hoitoa saaville potilaille annetaan potilaskortti.

Annostus

Nivelreuma

50 mg Gotenfia-valmistetta annetaan kerran kuukaudessa, aina samana päivänä kuukaudesta. Gotenfia annetaan yhdessä metotreksaatin kanssa.

Nivelpsoriaasi, selkärankareuma tai röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti

50 mg Gotenfia-valmistetta annetaan kerran kuukaudessa, aina samana päivänä kuukaudesta.

Kaikissa yllä mainituissa käyttöaiheissa käytettävissä olevien tietojen mukaan kliininen vaste saavutetaan yleensä 12–14 viikon kuluessa hoidon aloituksesta (3–4 annoksen jälkeen). Hoidon jatkamista pitää harkita uudelleen niille potilaille, joilla ei nähdä merkkejä hoidollisesta hyödyistä tänä aikana.

Potilaat, jotka painavat yli 100 kg

Kaikissa yllä mainituissa käyttöaiheissa yli 100 kg painaville potilaille, joilla on nivelreuma, nivelpsoriaasi, selkärankareuma tai röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti ja joilla ei saavuteta riittävää kliinistä vastetta 3–4 annoksen jälkeen, golimumabiannoksen nostamista tasolle 100 mg kerran kuukaudessa voidaan harkita, ottaen huomioon 100 mg:n annokseen liittyvien tiettyjen vakavien haittavaikutusten riskin suurenemisen verrattuna 50 mg:n annokseen (ks. kohta 4.8). On tarpeen harkita uudelleen hoidon jatkamista niille potilaille, joilla ei 3–4:n 100 mg:n lisäannoksen jälkeen nähdä merkkejä hoidollisesta hyödyistä.

Haavainen koliitti

Alle 80 kg painavat potilaat

Gotenfia-valmisteen aloitusannos on 200 mg, jonka jälkeen annetaan 100 mg viikolla 2. Potilaille, joilla vaste on riittävä, annetaan 50 mg viikolla 6 ja sen jälkeen 4 viikon välein. Potilaat, joilla vaste ei ole riittävä, saattavat hyötyä hoidon jatkamisesta 100 mg:n annoksella viikolla 6 ja sen jälkeen 4 viikon välein (ks. kohta 5.1).

80 kg tai enemmän painavat potilaat

Gotenfia-valmisteen aloitusannos on 200 mg, jonka jälkeen annetaan 100 mg viikolla 2 ja sen jälkeen 100 mg 4 viikon välein (ks. kohta 5.1).

Ylläpitohoidon aikana kortikosteroidiannosta voidaan pienentää asteittain hoitosuositusten mukaisesti.

Käytettävissä olevien tietojen mukaan kliininen vaste saavutetaan yleensä 12–14 viikon kuluessa hoidon aloituksesta (4 annoksen jälkeen). Hoidon jatkamista pitää harkita uudelleen niille potilaille, joilla ei nähdä merkkejä hoidollisesta hyödystä tänä aikana.

Annoksen unohtaminen

Jos potilas unohtaa pistää Gotenfia-annoksen suunniteltuna päivänä, unohtunut annos pistetään heti kun potilas sen muistaa. Potilasta pitää neuvoa, että hän ei saa ottaa kaksinkertaista annosta korvatakseen unohtamansa annoksen.

Seuraava annos otetaan alla olevien ohjeiden mukaan:

- jos annos on vähemmän kuin 2 viikkoa myöhässä, potilas pistää unohtuneen annoksen ja jatkaa alkuperäisen aikataulun mukaan.
- jos annos on enemmän kuin 2 viikkoa myöhässä, potilas pistää unohtuneen annoksen ja tästä pistospäivästä alkaen laaditaan uusi aikataulu.

Erietyiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Annoksen muuttaminen iäkkäille potilaille ei ole tarpeen.

Munuaisten ja maksan toiminnan heikkeneminen

Golimumabilla ei ole tehty tutkimuksia näissä potilasryhmissä. Annossuosituksia ei voida antaa.

Pediatriset potilaat

Golimumabin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa ei ole varmistettu muissa käyttöaiheissa kuin idiopaattisessa juveniilissa polyartriitissa.

Idiopaattinen juveniili polyartriitti

50 mg Gotenfia-valmistetta annetaan kerran kuukaudessa, aina samana päivänä kuukaudesta, vähintään 40 kg painaville lapsille.

Alle 40 kg painaville idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastaville lapsille ei ole saatavana Gotenfia-annostusmuotoa annokselle 45 mg/0,45 ml. Siksi Gotenfia-valmistetta ei ole mahdollista antaa potilaille, joiden tarvitsema annos on 45 mg/0,45 ml. Jos potilas tarvitsee annoksen 45 mg/0,45 ml, on käytettävä toista golimumabivalmistetta.

Käytettävissä olevien tietojen mukaan kliininen vaste saavutetaan yleensä 12–14 viikon kuluessa hoidon aloituksesta (3–4 annoksen jälkeen). Hoidon jatkamista pitää harkita uudelleen niille lapsille, joilla ei nähdä merkkejä hoidollisesta hyödystä tänä aikana.

Antotapa

Gotenfia annetaan ihon alle. Kun potilas on saanut riittävän opetuksen pistotekniikasta, hän voi itse pistää lääkkeen, jos lääkäri pitää sitä tarkoituksenmukaisena ja potilaan tilaa seurataan tarpeen mukaan. Potilasta neuvotaan pistämään koko Gotenfia-määrä pakkausselosteessa olevien yksityiskohtaisten käyttöohjeiden mukaan. Jos tarvitaan useita pistoksia, ne on pistettävä kehon eri alueille.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkkeen antamisesta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen tuberkuloosi tai jokin muu vaikea infektio kuten sepsis, ja opportunistiset infektiot (ks. kohta 4.4).

Kohtalainen tai vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA:n luokat III/IV) (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infektiot

Potilaita on tarkkailtava huolellisesti infektioiden, mukaan lukien tuberkuloosin, varalta ennen golimumabihoitoa, sen aikana ja sen päätyttyä. Koska golimumabin eliminaatio saattaa kestää jopa 5 kuukautta, potilaan seurantaa jatketaan koko tämän ajan. Golimumabihoitoa ei enää jatkossa saa antaa, jos potilaalle kehittyy vakava infektio tai sepsis (ks. kohta 4.3).

Golimumabia ei pidä antaa potilaille, joilla on kliinisesti merkittävä, aktiivinen infektio. Varovaisuutta on noudatettava, jos golimumabin käyttöä harkitaan potilaille, joilla on krooninen infektio tai joilla on ollut toistuva infektio. Potilaita pitää neuvoa välttämään altistumista mahdollisille infektion riskitekijöille tilanteen mukaan.

Potilaat, jotka käyttävät TNF-estäjiä, ovat alttiimpia saamaan vakavia infektiota.

Golimumabia saaneilla potilailla on raportoitu bakteeri-infektioita (mukaan lukien sepsis ja keuhkokuume), mykobakteeri-infektioita (mukaan lukien tuberkuloosi), invasiivisia sieni-infektioita sekä opportunistisia infektiota, myös kuolemaan johtaneita. Joitain näistä vakavista infektiosta on ilmennyt potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaista immunosuppressiivista hoitoa, mikä taustalla olevan sairauden lisäksi saattaa altistaa heidät infektiolle. Potilaita, joille kehittyy uusi infektio golimumabihoidon aikana, pitää tarkkailla huolellisesti ja heille tehdään täydellinen diagnostinen arviointi. Golimumabihoito pitää keskeyttää, jos potilaalle kehittyy uusi vakava infektio tai sepsis, ja hänelle aloitetaan asianmukainen antimikrobinen tai antifungaalinen hoito, kunnes infektio on saatu hallintaan.

Potilailla, jotka ovat asuneet tai matkustaneet alueilla, joilla invasiivisia sieni-infektioita kuten histoplasmoosia, kokkidiodomykoosia tai blastomykoosia esiintyy endeemisenä, pitää golimumabihoidon hyötyjä ja riskejä pohtia huolellisesti ennen hoidon aloitusta. Jos golimumabihoitoa saaneille riskiryhmän potilaille kehittyy vakava systeeminen sairaus, on syytä epäillä invasiivista sieni-infektioita. Diagnosointi ja empiirisen antifungaalisen hoidon antaminen näille potilaille pitää tehdä konsultoimalla invasiivisten sieni-infektioiden hoitoon erikoistunutta lääkäriä, mikäli mahdollista.

Tuberkuloosi

Golimumabia saaneilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia. Merkille pantavaa on, että suurimmassa osassa näistä raporteista tuberkuloosi oli muualle kuin keuhkoihin paikantuvaa, ilmeten joko paikallisena tai laajalle levinneenä tautina.

Ennen golimumabihoidon aloitusta kaikilta potilailta on arvioitava sekä aktiivinen että inaktiivinen (latentti) tuberkuloosi. Tähän arviointiin pitää kuulua yksityiskohtainen selvitys potilaan aiemmista sairauksista sekä henkilökohtainen tuberkuloositausta tai mahdolliset aiemmat tuberkuloosikontaktit sekä aiempi ja/tai nykyinen immunosuppressiivinen hoito. Kaikille potilaille pitää tehdä (paikallisia suosituksia soveltaen) asianmukaiset seulontakokeet, ts. tuberkuliini-ihokoe tai -verikoe ja

keuhkoröntgen. On suositeltavaa, että näiden testien suorittaminen kirjataan potilaalle annettavaan potilaskorttiin. Lääkettä määräävän lääkärin on syytä muistaa, että tuberkuliini-ihokokeesta on mahdollista saada väärää negatiivisia tuloksia, erityisesti vaikeasti sairailta potilailla tai immunosuppressoituilla potilailla.

Jos potilaalla todetaan aktiivinen tuberkuloosi, golimumabihoitoa ei saa aloittaa (ks. kohta 4.3).

Jos epäillään latenttia tuberkuloosia, on syytä konsultoida tuberkuloosin hoitoon perehtynyttä lääkärää. Kaikissa alla kuvatuissa tilanteissa on golimumabihoidon hyöty/haitta -suhdetta arvioitava erittäin huolellisesti.

Jos todetaan inaktiivinen (latentti) tuberkuloosi, on aloitettava latentin tuberkuloosin hoitoon tarkoitettu tuberkuloosilääkitys paikallisten hoitosuositusten mukaisesti ennen golimumabihoidon aloitusta.

Potilaille, joilla on useita tai merkittäviä tuberkuloosin riskitekijöitä ja joilla tulos latentin tuberkuloosin seulontakokeesta on negatiivinen, on syytä harkita tuberkuloosilääkitystä ennen golimumabihoidon aloitusta. Tuberkuloosilääkitystä on syytä harkita myös ennen golimumabihoidon aloitusta potilaille, joilla on aiemmin ollut latentti tai aktiivinen tuberkuloosi, ja joilla asianmukaisen lääkekuurin antoa ei voida varmistaa.

Aktiivista tuberkuloosia on ilmaantunut golimumabihoitoa saaville potilaille hoidettaessa latenttia tuberkuloosia tai sen jälkeen. Golimumabia saavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jotta havaitaan aktiivisen tuberkuloosin merkit ja oireet. Tämä koskee myös potilaita, joilla latentin tuberkuloosin testi oli negatiivinen, sekä potilaita, joita hoidetaan latentin tuberkuloosin vuoksi ja potilaita, jotka ovat aiemmin saaneet hoitoa tuberkuloosi-infektion vuoksi.

Kaikkia potilaita pitää neuvoa ottamaan yhteyttä terveydenhoitohenkilökuntaan, jos golimumabihoidon aikana tai sen jälkeen ilmenee mahdollisia tuberkuloosin merkkejä ja/tai oireita (esimerkiksi itsepintaista yskää, kuihtumista/painon alenemista, lievää kuumetta).

Hepatiitti B -viruksen reaktivaatio

Hepatiitti B:n reaktivaatiota on ilmennyt potilailla, jotka ovat saaneet TNF-antagonistia mukaan lukien golimumabia ja jotka ovat tämän viruksen kroonisia kantajia (ts. pinta-antigeeniposiitivisia). Jotkut tapauksista ovat johtaneet kuolemaan.

Potilailta pitää testata HBV-infektio ennen golimumabihoidon aloitusta. Jos HBV-infektioestatin tulos on positiivinen, on suositeltavaa konsultoida hepatiitti B:n hoitoon erikoistunutta lääkärää.

HBV:n kantajia, joille golimumabihoito on tarpeen, pitää tarkkailla huolellisesti aktiivisen HBV-infektion merkkien ja oireiden varalta hoidon ajan sekä useita kuukausia hoidon lopettamisen jälkeen. Ei ole olemassa riittäviä tietoja HBV:tä kantavien potilaiden HBV-reaktivaation estosta käytettäessä viruslääkkeitä samanaikaisesti TNF-antagonistihoidon kanssa. Jos potilaalle kehittyy HBV-infektion reaktivaatio, golimumabihoito lopetetaan ja potilaalle aloitetaan tehokas antiviraalinen lääkehoito sekä asianmukainen supportiivinen hoito.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

TNF-estäjien mahdollista osuutta maligniteettien kehittämisessä ei tiedetä. Nykytiedon perusteella lymfoomien, leukemian tai muiden maligniteettien kehittymisen mahdollisuutta ei voi sulkea pois TNF-antagonistia saaneilla potilailla. Varovaisuutta on syytä noudattaa harkittaessa TNF-estäjähoitoa potilaille, joilla on aiemmin todettu maligniteetti tai kun harkitaan hoidon jatkamista potilaille, joille kehittyy maligniteetti.

Pediatrinen maligniteetti

TNF-estäjiä saaneilla lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (22-vuotiailla ja sitä nuoremmilla) on markkinoillaolon aikaisessa seurannassa raportoitu maligniteetteja, joista osa on johtanut kuolemaan. Potilaat olivat aloittaneet hoidon viimeistään 18 vuoden iässä. Noin puolet tapauksista oli lymfoomia. Muut olivat erilaisia maligniteetteja ja niihin kuului harvinaisia maligniteetteja, jotka tavallisesti liittyvät immunosuppressioon. Maligniteettien kehittymisen mahdollisuutta ei voi sulkea pois TNF-estäjiä saaneilla lapsilla ja nuorilla.

Lymfooma ja leukemia

TNF-estäjillä, mukaan lukien golimumabi, tehtyjen kliinisten tutkimusten vertailevissa osioissa on TNF-estäjiä saaneilla potilailla todettu enemmän lymfoomia kuin verrokkiryhmän potilailla. Golimumabilla tehdyissä faasi IIb:n ja faasi III:n kliinisissä nivelreuma-, nivelpsoriaasi- ja selkärankareumatutkimuksissa lymfoomien ilmaantuvuus golimumabia saaneilla potilailla oli suurempi kuin normaaliväestössä on odotettavissa. Golimumabihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu leukemiaa. Taustalla oleva lymfooma- ja leukemiariski on suurentunut nivelreumapotilailla, joilla on pitkäaikainen, hyvin aktiivinen ja tulehduksellinen tauti, mikä vaikeuttaa riskin arviointia.

Muita TNF-estäjiä saaneilla potilailla on markkinoille tulon jälkeen raportoitu harvoin hepatospleenistä T-solulymfoomaa (HSTCL) (ks. kohta 4.8). Tämän harvinaisen T-solulymfoomatyypin taudinkulku on hyvin aggressiivinen ja johtaa yleensä kuolemaan. Suurin osa tapauksista on esiintynyt teini-ikäisillä pojilla ja nuorilla aikuisilla miehillä, joista lähes kaikki saivat samanaikaisesti atsatiopriinia (AZA) tai 6-merkaptopuriinia (6-MP) tulehduksellisen suolistosairauden hoitoon. AZA- tai 6-MP-hoidon ja golimumabin samanaikaisen käytön mahdollisia riskejä on punnittava huolellisesti. Hepatospleenisen T-solulymfooman riskiä ei voida sulkea pois TNF-estäjiä käytettäessä.

Maligniteetit, muut kuin lymfooma

Golimumabilla tehdyissä faasi IIb:n ja faasi III:n kliinisten tutkimusten vertailevissa osioissa nivelreumassa, nivelpsoriaasissa, selkärankareumassa ja haavaisessa koliitissa muiden maligniteettien kuin lymfooman ilmaantuvuus (pois lukien ei-melanooma ihosyöpä) oli sama golimumabiryhmässä ja verrokeilla.

Paksusuolen dysplasia / syöpä

Ei tiedetä, vaikuttaako golimumabihoito dysplasian tai paksusuolisyövän kehittymisen riskiin. Seulontatutkimuksia dysplasian toteamiseksi on tehtävä säännöllisin välein ennen hoidon aloittamista ja koko taudin keston ajan kaikille haavaista koliittia sairastaville potilaille, joilla on suurentunut dysplasian tai paksusuolisyövän riski (esimerkiksi potilaille, joilla on pitkäaikainen haavainen koliitti tai primaarinen sklerosoiva kolangiitti) tai joilla on aiemmin todettu dysplasia tai paksusuolisyöpä. Näihin seurantatutkimuksiin kuuluvat kolonoskopia ja biopsiat paikallisten suositusten mukaisesti. Jos golimumabia saavalla potilaalla on hiljattain diagnosoitu dysplasia, hoidon riskejä ja hyötyjä on punnittava tarkoin ja harkittava, pitäisikö potilaan hoitoa jatkaa.

Eksploraatiivisessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin golimumabin käyttöä potilaille, joilla on vaikea itsepintainen astma, raportoitiin enemmän maligniteetteja golimumabia saaneilla potilailla kuin verrokeilla (ks. kohta 4.8). Tämän havainnon merkitystä ei tiedetä.

Eksploraatiivisessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin toisen anti-TNF-aineen infliksimabin käyttöä keskivaikeaa tai vaikeaa kroonista keuhkohtaumatauti (COPD) sairastavilla potilailla, infliksimabia saaneilla raportoitiin enemmän maligniteetteja, lähinnä keuhkoissa tai pään ja kaulan alueella, kuin verrokkiryhmässä. Kaikki potilaat olivat tupakoineet runsaasti. Varovaisuutta on siksi noudatettava käytettäessä mitä tahansa TNF-antagonistia COPD-potilaille, kuten myös potilaille, joilla maligniteettiriski on kohonnut runsaan tupakoinnin vuoksi.

Ihosyövät

Melanoomaa ja merkelinsolukarsinoomaa on raportoitu TNF-salpaajahoidon, mukaan lukien golimumabia, saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa tehdä säännöllinen ihotutkimus, erityisesti potilaille, joilla on ihosyövän riskitekijöitä.

Sydämen vajaatoiminta

TNF-estäjiä, mukaan lukien golimumabia, saaneilla potilailla on raportoitu sydämen vajaatoiminnan pahenemista sekä sydämen vajaatoiminnan uusia ilmaantumisia. Jotkut tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Kliinisessä tutkimuksessa toisella TNF-antagonistilla havaittiin sydämen vajaatoiminnan pahenemista sekä sydämen vajaatoiminnasta johtuvan kuolleisuuden lisääntymistä. Golimumabia ei ole tutkittu potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta. Golimumabia on käytettävä varoen potilaille, joilla on lievä sydämen vajaatoiminta (NYHA:n luokat I/II). Potilaiden tilaa pitää seurata tarkoin ja golimumabihoito on keskeytettävä niillä potilailla, joille ilmaantuu uusia tai pahenevia sydämen vajaatoiminnan oireita (ks. kohta 4.3).

Neurologiset tapahtumat

TNF-estäjien käyttöön, mukaan lukien golimumabi, on liittynyt keskushermoston demyelinisoivien sairauksien, mukaan lukien multipple skleroosin ja perifeerisen demyelinisoivan sairauden, ilmaantumisia tai kliinisten oireiden ja/tai radiografisten löydösten pahenemisia. Jos potilaalla on aiempi tai äskettäin puhjennut demyelinisoiva sairaus, anti-TNF-hoidon hyödyt ja haitat on arvioitava huolellisesti ennen golimumabihoitoa. Golimumabihoitoa lopettamista pitää harkita, jos näitä sairauksia ilmaantuu (ks. kohta 4.8).

Kirurgiset toimenpiteet

Golimumabihoitoa saaneille potilaille tehdyistä kirurgisista toimenpiteistä, mukaan lukien artroplastia, on vain rajoitetusti turvallisuustietoa. Pitkä puoliintumisaika pitää ottaa huomioon, jos suunnitellaan kirurgista toimenpidettä. Kirurgista hoitoa tarvitsevaa potilasta, joka saa golimumabia, on tarkkailtava huolellisesti infektioiden varalta. Tilanteen mukaan on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin.

Immunosuppressio

On mahdollista, että TNF-estäjät, mukaan lukien golimumabi, vaikuttavat puolustusmekanismeihin infektioita ja maligniteetteja vastaan, sillä TNF toimii välittäjänä tulehduksessa ja muuntaa soluvälitteisiä immuunivasteita.

Autoimmuuniprosessi

Anti-TNF-hoidon aiheuttama suhteellinen TNF α -vaje saattaa johtaa autoimmuuniprosessin käynnistymiseen. Jos golimumabihoitoa saaneelle potilaalle kehittyy lupuksen kaltaiseen oireyhtymään viittaavia oireita ja jos potilaalle kehittyy vasta-aineita kaksisäikeiselle DNA:lle, golimumabihoito pitää lopettaa (ks. kohta 4.8).

Hematologiset reaktiot

TNF-estäjiä, mukaan lukien golimumabi, saaneilla potilailla on raportoitu pansytopeniaa, leukopeniaa, neutropeniaa, agranulosytoosia, aplastista anemiaa ja trombositopeniaa. Kaikkia potilaita pitää neuvoa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy veren dyskrasiaan viittaavia merkkejä ja oireita (esim. itsepintaista kuumetta, mustelmia, verenvuotoa, kalpeutta). Golimumabihoitoa lopettamista pitää harkita potilaille, joilla on varmistettu olevan merkittäviä hematologisia poikkeamia.

TNF-estäjien ja anakinran samanaikainen anto

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin vakavia infektioita ja neutropeniaa käytettäessä samanaikaisesti anakinraa ja toista TNF-estäjää, etanerseptiä, eikä yhdistelmähoidolla saavutettu kliinistä lisähyötyä. Tällä yhdistelmähoidolla havaittujen haittavaikutusten luonteen huomioden samanlaista toksisuutta voi olla seurauksena käytettäessä anakinraa myös yhdessä muiden TNF-estäjien kanssa. Golimumabin antamista samanaikaisesti anakinran kanssa ei suositella.

TNF-estäjien ja abataseptin samanaikainen anto

Kliinisissä tutkimuksissa TNF-estäjien ja abataseptin samanaikaiseen käyttöön on liittynyt infektioiden, mukaan lukien vakavien infektioiden, riskin lisääntyminen verrattuna hoitoon pelkillä TNF-estäjillä, eikä yhdistelmähoidolla saavutettu kliinistä lisähyötyä. Golimumabin antamista samanaikaisesti abataseptin kanssa ei suositella.

Muiden biologisten lääkkeiden samanaikainen anto

Golimumabin käytöstä samanaikaisesti muiden, samaan käyttöaiheeseen kuin golimumabi tarkoitettujen biologisten lääkkeiden kanssa ei ole riittävästi tietoa. Golimumabin samanaikaista käyttöä näiden biologisten lääkkeiden kanssa ei suositella johtuen infektioriskin suurenemisen mahdollisuudesta sekä muista mahdollisista farmakologisista yhteisvaikutuksista.

Vaihtaminen biologisesta DMARD-lääkkeestä toiseen

Varovaisuutta on noudatettava ja potilaiden seurantaa jatkettava, kun vaihdetaan biologisesta lääkevalmisteesta toiseen (erilaiset molekyylit tai erilaiset vaikutusmekanismit), sillä biologisten aktiivisuuksien päällekkäisyys saattaa entisestään lisätä haittavaikutusten, muun muassa infektioiden, riskiä.

Rokotukset / hoidolliset tartunnanaiheuttajat

Golimumabihoitoa saaville potilaille voidaan antaa samanaikaisesti rokotuksia eläviä rokotteita lukuun ottamatta (ks. kohdat 4.5 ja 4.6). Anti-TNF-hoitoa saavista potilaista on vain rajallisesti tietoa vaikutuksista rokotevasteeseen elävillä rokotteilla tai näiden rokotteiden sisältämien mikrobien aiheuttamista sekundääri-infektioista. Elävien rokotteiden käyttö voi johtaa kliinisiin infektioihin, mukaan lukien laajalle levinneisiin infektioihin.

Hoidollisten tartunnanaiheuttajien, kuten elävien heikennettyjen bakteerien, muunlainen käyttö (esim. virtsarakon BCG-huuhteluun syövän hoidossa) voi johtaa kliinisiin infektioihin, mukaan lukien laajalle levinneisiin infektioihin. On suositeltavaa, että hoidollisia tartunnanaiheuttajia ei anneta samanaikaisesti golimumabin kanssa.

Allergiset reaktiot

Markkinoillaolon aikaisessa käytössä on golimumabin antamisen jälkeen raportoitu vakavia systeemisiä yliherkkyyssreaktioita (mukaan lukien anafylaktinen reaktio). Jotkut näistä reaktioista ilmenivät ensimmäisen golimumabiannoksen jälkeen. Jos ilmenee anafylaktinen reaktio tai muita vakavia allergisia reaktioita, golimumabin antaminen pitää keskeyttää välittömästi ja aloittaa asianmukainen hoito.

Herkkyys lateksille

Esitetyt ruiskun neulan suojus on valmistettu kuivasta luonnonkumista, joka sisältää lateksia. Se saattaa aiheuttaa allergisen reaktion lateksille herkistyneillä henkilöillä.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Nivelreumassa, nivelpsoriaasissa, selkärankareumassa ja haavaisessa koliitissa tehdyissä faasi III:n tutkimuksissa ei havaittu kokonaiseroja haittatapahtumissa, vakavissa haittatapahtumissa tai vakavissa infektioissa 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, jotka saivat golimumabia, kun heitä verrattiin nuorempiin potilaisiin. Varovaisuutta on kuitenkin syytä noudattaa hoidettaessa iäkkäitä potilaita ja on kiinnitettävä erityistä huomiota infektioiden ilmaantumiseen. Röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia koskevaan tutkimukseen osallistui vain alle 45-vuotiaita potilaita.

Munuaisten ja maksan toiminnan heikkeneminen

Golimumabilla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia potilailla, joilla munuaisten tai maksan toimintakyky on heikentynyt. Golimumabia on käytettävä varoen potilaille, joilla maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Rokotukset

On suositeltavaa, että lapsipotilaiden rokotukset saatetaan mahdollisuuksien mukaan rokotussuositusten mukaisesti ajan tasalle ennen golimumabihoidon aloittamista (ks. edellä kohta Rokotukset / hoidolliset tartunnanaiheuttajat).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,1 mg polysorbaatti 80:tä per esitäytetty ruisku, mikä vastaa pitoisuutta 0,2 mg/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Lääkitysvirheen mahdollisuus

Gotenfia-valmisteella on myyntilupa kahdelle ihon alle annettavalle vahvuudelle, 50 mg ja 100 mg. On tärkeää, että käytetään oikeaa vahvuutta, jotta saadaan annostusohjeen mukainen oikea annos (ks. kohta 4.2). On noudatettava huolellisuutta, että potilas saa oikean vahvuuden, jotta varmistetaan, ettei hän saa ali- tai yliannosta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Samanaikainen käyttö muiden biologisten lääkkeiden kanssa

Yhdistelmähoitoa golimumabilla ja muilla golimumabin kanssa samaan käyttöaiheeseen annettavilla biologisilla lääkkeillä, mukaan lukien anakinra ja abatasepti, ei suositella (ks. kohta 4.4).

Elävät rokotteet / hoidolliset tartunnanaiheuttajat

Eläviä rokotteita ei pidä antaa samanaikaisesti golimumabihoidon kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Hoidollisia tartunnanaiheuttajia ei pidä antaa samanaikaisesti golimumabin kanssa (ks. kohta 4.4).

Metotreksaatti

Vaikka metotreksaatin samanaikainen käyttö nostaa golimumabin vakaan tilan pienimpiä (trough) pitoisuuksia nivelreuma-, nivelpsoriaasi- ja selkärankareumapotilaissa, käytettävissä olevien tietojen mukaan ei ole tarvetta golimumabin tai metotreksaatin annosten muuttamiseen (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä asianmukaista raskauden ehkäisyä ja jatkettava sen käyttöä vähintään 6 kuukauden ajan viimeisen golimumabihoidon jälkeen.

Raskaus

Raskauden aikaisesta altistumisesta golimumabille on olemassa kohtalaisen laajat tiedot. Saatavilla on prospektiivisesti kerätyt tiedot noin 400 raskaudesta, jotka päättyivät elävän lapsen syntymään ja joissa lopputulos on tiedossa. Näistä raskauksista 220:ssä altistuminen oli tapahtunut ensimmäisellä

raskauskolmanneksella. Pohjois-Euroopassa tehdyssä väestöpohjaisessa tutkimuksessa, jossa arvioitiin tietoja 131 raskaudesta (ja 134 lapsesta), merkittäviä synnynnäisiä epämuodostumia todettiin kuudella 134:stä golimumabille kohdussa altistuneesta lapsesta (4,5 %:lla). Ei-biologiselle systeemille hoidolle kohdussa altistuneilla lapsilla vastaava osuus oli 599 / 10 823 (5,5 %) ja tutkimuksen taustaväestössä 4,6 %. Sekoittavien tekijöiden suhteen korjattu kerroinsuhde oli 0,79 (95 %:n luottamusväli 0,35–1,81) verrattaessa golimumabille altistuneita lapsia ei-biologiselle systeemille hoidolle altistuneisiin lapsiin ja 0,95 (95 %:n luottamusväli 0,42–2,16) verrattaessa golimumabille altistuneita lapsia taustaväestöön.

Johtuen TNF-inhibitiosta, raskauden aikana annettu golimumabi saattaa vaikuttaa vastasyntyneen normaaliin immuunivasteeseen. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Kliinistä kokemusta on vain vähän. Golimumabia pitäisi käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi tarpeen.

Golimumabi läpäisee istukan. Kun TNF:n toimintaa estävää monoklonaalista vasta-ainetta on annettu raskauden aikana, vasta-ainetta on havaittu hoitoa saaneille naisille syntyneiden lasten seerumista jopa 6 kuukauden ajan. Näillä lapsilla saattaa infektioriski täten olla suurentunut. Elävien rokotteiden antamista lapsille, jotka ovat altistuneet golimumabille kohdussa, ei suositella 6 kuukauteen äidin viimeisen raskaudenaikaisen golimumabi-injektion jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö golimumabi ihmisillä äidinmaitoon tai imeytyykö se äidinmaitoa saaneen lapsen elimistöön. Golimumabin osoitettiin kulkeutuvan maitoon apinoilla ja koska ihmisen immunoglobuliinit erittyvät rintamaitoon, nainen ei saa imettää golimumabihoidon aikana eikä vähintään 6 kuukauteen golimumabihoidon jälkeen.

Hedelmällisyys

Golimumabilla ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia eläimillä. Hedelmällisyystutkimuksessa, joka tehtiin hiirillä käyttäen analogista vasta-ainetta, joka selektiivisesti estää hiirten TNF- α :n funktionaalista aktiviteettia, ei havaittu merkittävää vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Golimumabilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Gotenfia-valmisteen annon jälkeen saattaa kuitenkin ilmetä heitehuimausta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ylähengitystieinfektio oli yleisin raportoitu haittavaikutus nivelreuman, nivelpsoriaasin, selkärankareuman, röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin ja haavaisen koliitin keskeisten tutkimusten vertailevassa vaiheessa. Sitä ilmeni 12,6 %:lla golimumabia saaneista potilaista ja 11,0 %:lla verrokkiryhmän potilaista. Vakavimpia golimumabilla raportoituja haittavaikutuksia ovat vakavat infektiot (mukaan lukien sepsis, keuhkokuume, tuberkuloosi, invasiiviset sieninfektiot ja opportunistiset infektiot), demyelinisoivat sairaudet, B-hepatiitin reaktivaatio, sydämen vajaatoiminta, autoimmuuniprosessit (lupuksen kaltainen oireyhtymä), hematologiset reaktiot, vakavat systeemiset yliherkkyyssreaktiot (mukaan lukien anafylaktinen reaktio), vaskuliitti, lymfooma ja leukemia (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 on lueteltu haittavaikutukset, joita ilmeni kliinisissä tutkimuksissa ja joita on raportoitu golimumabin markkinoillaolon aikaisessa maailmanlaajuisessa käytössä. Haittavaikutukset on lueteltu

elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kaikissa esiintymistiheysryhmissä haittavaikutukset on lueteltu vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1
Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin yleinen:	Ylähengitystieinfektio (nasofaryngiitti, nielutulehdus, kurkunpääntulehdus ja riniitti)
	Yleinen:	Bakteeri-infektiot (kuten selluliitti), alahengitystieinfektio (kuten keuhkokuume), virusinfektiot (kuten influenssa ja herpes), keuhkoputkitulehdus, sinuiitti, pinnalliset sieni-infektiot, absessi
	Melko harvinainen:	Sepsis mukaan lukien septinen sokki, pyelonefriitti
	Harvinainen:	Tuberkuloosi, opportunistiset infektiot (kuten invasiiviset sieni-infektiot [histoplasmoosi, kokkidioidomykoosi, pneumokystoosi], bakteeri-infektiot, epätyypilliset mykobakteeri-infektiot ja alkueläinperäiset infektiot), B-hepatiitin reaktivaatio, bakteerin aiheuttama niveltulehdus, infektiivinen bursiitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Melko harvinainen:	Neoplasmat (kuten ihosyöpä, okasolusyöpä ja melanosyyttiluomi)
	Harvinainen:	Lymfooma, leukemia, melanooma, merkelinsolukarsinooma
	Tuntematon:	Hepatospleeninen T-solulyymfooma*, Kaposin sarkooma
Veri ja imukudos	Yleinen:	Leukopenia (mukaan lukien neutropenia), anemia
	Melko harvinainen:	Trombosytopenia, pansytopenia
	Harvinainen:	Aplastinen anemia, agranulosytoosi
Immuunijärjestelmä	Yleinen:	Allergiset reaktiot (bronkospasmi, yliherkkyys, urtikaria), positiivinen autovasta-aine
	Harvinainen:	Vakava systeeminen yliherkkyysreaktio (mukaan lukien anafylaktinen reaktio), vaskuliitti (systeeminen), sarkoidoosi
Umpieritys	Melko harvinainen:	Kilpirauhasen häiriö (kuten kilpirauhasen vajaatoiminta, kilpirauhasen liikatoiminta ja struuma)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen:	Veren glukoosiarvon kohoaminen, lipidiarvon kohoaminen

MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Psykykkiset häiriöt	Yleinen:	Masennus, unettomuus
Hermosto	Yleinen:	Heitehuimaus, päänsärky, tuntoharha
	Melko harvinainen:	Tasapainohäiriöt
	Harvinainen:	Demyelinisoiva sairaus (sentraalinen sekä perifeerinen), makuhäiriö
Silmät	Melko harvinainen:	Näköhäiriöt (kuten näön sumentuminen ja heikentynyt näöntarkkuus), sidekalvotulehdus, silmäallergia (kuten kutina ja ärsytys)
Sydän	Melko harvinainen:	Rytmihäiriö, iskeeminen sepelvaltimosairaus
	Harvinainen:	Sydämen vajaatoiminta (uusi tai paheneva)
Verisuonisto	Yleinen:	Kohonnut verenpaine
	Melko harvinainen:	Tromboosi (kuten laskimon tai aortan), punastuminen
	Harvinainen:	Raynaud'n oireyhtymä
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen:	Astma ja vastaavanlaiset oireet (kuten hengityksen vinkuminen ja keuhkoputkien supistusherkkyyys)
	Melko harvinainen:	Interstitiaali keuhkosairaus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen:	Dyspepsia, maha-suolikanavan sekä vatsan kipu, pahoinvointi, maha-suolikanavan tulehdukselliset sairaudet (kuten mahatulehdus ja koliitti), suutulehdus
	Melko harvinainen:	Ummetus, gastroesofageaalinen refluksitauti
Maksa ja sappi	Yleinen:	Alaniiniaminotransferaasiarvon kohoaminen, aspartaattiaminotransferaasiarvon kohoaminen
	Melko harvinainen:	Sappikivitauti, maksan häiriöt
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen:	Kutina, ihottuma, alopesia, ihotulehdus
	Melko harvinainen:	Rakkulainen ihoreaktio, psoriaasi (uusi tai olemassa olevan psoriaasin paheneminen, kämmenten/jalkapohjien sekä märkärakkulainen), urtikaria
	Harvinainen:	Jäkälää muistuttavat reaktiot, ihon eksfoliaatio, vaskuliitti (kutaaninen)
	Tuntematon:	Dermatomyosiitin oireiden paheneminen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinainen:	Lupuksen kaltainen oireyhtymä
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen:	Virtsarakon häiriöt, munuaiseen liittyvät häiriöt
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen:	Rintoihin liittyvät häiriöt, kuukautisiin liittyvät häiriöt

MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen:	Kuume, voimattomuus, pistokohdan reaktio (kuten pistokohdan punoitus, urtikaria, kovettuma, kipu, mustelmat, kutina, ärsytys ja tuntoharha), epämukava tunne rinnassa
	Harvinainen:	Paranemisen hidastuminen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Yleinen:	Luunmurtumat

* Havaittu muilla TNF-estäjillä.

Tässä osiossa golimumabin käyttöaika esitetään seuranta-ajan keskilukuna (mediaani, noin 4 vuotta) erittelemättä golimumabin annoksia. Jos golimumabin käyttöä kuvataan annoksittain, seuranta-ajan mediaani vaihtelee (noin 2 vuotta, kun annos on 50 mg, ja noin 3 vuotta, kun annos on 100 mg), sillä potilaat ovat saattaneet siirtyä annoksesta toiseen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Keskeisten tutkimusten vertailevassa vaiheessa ylähengitystieinfektio oli yleisin haittavaikutus, jota raportoitiin 12,6 %:lla golimumabia saaneista potilaista (ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti: 60,8; 95 %:n luottamusväli: 55,0; 67,1) ja verrokkiryhmässä 11,0 %:lla (ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti: 54,5; 95 %:n luottamusväli: 46,1; 64,0). Tutkimusten vertailevissa sekä ei-vertailevissa osioissa, joissa seuranta-ajan mediaani oli noin 4 vuotta, ylähengitystieinfektioiden ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti oli 34,9 tapahtumaa; 95 %:n luottamusväli: 33,8; 36,0 golimumabia saaneilla potilailla.

Keskeisten tutkimusten vertailevassa vaiheessa infektiota havaittiin 23,0 %:lla golimumabia saaneista potilaista (ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti: 132,0; 95 %:n luottamusväli: 123,3; 141,1) ja verrokkiryhmässä 20,2 %:lla (ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti: 122,3; 95 %:n luottamusväli: 109,5; 136,2). Tutkimusten vertailevissa sekä ei-vertailevissa osioissa, joissa seuranta-ajan mediaani oli noin 4 vuotta, infektioiden ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti oli 81,1 tapahtumaa; 95 %:n luottamusväli: 79,5; 82,8 golimumabia saaneilla potilailla.

Nivelreumaa, nivelpsoriaasia, selkärankareumaa ja röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia koskevien tutkimusten vertailevassa vaiheessa vakavia infektiota havaittiin 1,2 %:lla golimumabia saaneista potilaista ja 1,2 %:lla verrokkiryhmässä. Vakavien infektioiden ilmaantuvuus seuranta-ajan 100 potilasvuotta kohti nivelreumaa, nivelpsoriaasia, selkärankareumaa ja röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia koskevien tutkimusten vertailevassa vaiheessa oli 7,3; 95 %:n luottamusväli: 4,6; 11,1 golimumabia 100 mg saaneiden ryhmässä, 2,9; 95 %:n luottamusväli: 1,2; 6,0 golimumabia 50 mg saaneiden ryhmässä ja 3,6; 95 %:n luottamusväli: 1,5; 7,0 plaseboryhmässä. Haavaisen koliitin golimumabi-induktioidosta tehtyjen tutkimusten vertailevassa vaiheessa vakavia infektiota todettiin 0,8 %:lla golimumabihoitoa saaneista potilaista ja 1,5 %:lla verrokkiryhmässä. Golimumabia saaneilla potilailla todettuja vakavia infektiota olivat tuberkuloosi, bakteeri-infektiot mukaan lukien sepsis ja keuhkokuume, invasiiviset sieninfektiot ja muut opportunistiset infektiot. Jotkut näistä infektiosta ovat johtaneet kuolemaan. Keskeisten tutkimusten vertailevissa sekä ei-vertailevissa osioissa, joissa seuranta-ajan mediaani oli enintään 3 vuotta, 100 mg golimumabia saaneiden ryhmässä vakavien infektioiden, mukaan lukien opportunistiset infektiot ja tuberkuloosi, ilmaantuvuus oli suurempi kuin 50 mg golimumabia saaneiden ryhmässä. Kaikkien vakavien infektioiden ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti oli 4,1; 95 %:n luottamusväli: 3,6; 4,5 golimumabia 100 mg saaneilla potilailla ja 2,5; 95 %:n luottamusväli: 2,0; 3,1 golimumabia 50 mg saaneilla potilailla.

Maligniteetit

Lymfooma

Lymfoomien ilmaantuvuus oli keskeisissä tutkimuksissa golimumabia saaneilla potilailla suurempi kuin normaaliväestössä on odotettavissa. Näiden tutkimusten vertailevissa sekä ei-vertailevissa osioissa, joissa seurantavaiheen mediaani oli enintään 3 vuotta, lymfooman ilmaantuvuus oli suurempi 100 mg golimumabia saaneiden potilaiden ryhmässä kuin 50 mg golimumabia saaneiden potilaiden ryhmässä. Lymfooma todettiin 11 potilaalla (yhdeksi 50 mg golimumabia saaneiden ryhmässä ja kymmenellä 100 mg golimumabia saaneiden ryhmässä). Ilmaantuvuus (95 %:n luottamusväli) seuranta-ajan 100 potilasvuotta kohti oli 0,03 tapahtumaa (0,00; 0,15) 50 mg golimumabia saaneilla ja 0,13 tapahtumaa (0,06; 0,24) 100 mg golimumabia saaneilla sekä 0,00 tapahtumaa (0,00; 0,57) plasebolla. Pääosa lymfoomista ilmaantui GO-AFTER-tutkimuksessa, jossa tutkimukseen otettavat potilaat olivat aiemmin saaneet TNF-estäjiä ja joilla sairaus oli pitkäkestoisempi ja huonommin hoitoon reagoiva (ks. kohta 4.4).

Maligniteetit, muut kuin lymfooma

Keskeisten tutkimusten vertailevassa vaiheessa sekä noin 4 vuoden pituisena seuranta-aikana muiden maligniteettien kuin lymfoomien (pois lukien ei-melanooma ihosyöpä) ilmaantuvuus oli sama golimumabi- ja verrokkiryhmissä. Noin 4 vuoden seuranta-aikana muiden maligniteettien kuin lymfoomien (pois lukien ei-melanooma ihosyöpä) ilmaantuvuus oli sama kuin väestössä keskimäärin.

Keskeisten tutkimusten vertailevissa ja ei-vertailevissa vaiheissa, joissa seuranta-ajan mediaani oli enintään 3 vuotta, ei-melanooma ihosyöpää todettiin 5 potilaalla plaseboryhmässä, 10 potilaalla 50 mg golimumabia saaneiden ryhmässä ja 31 potilaalla 100 mg golimumabia saaneiden ryhmässä. Ilmaantuvuus (95 %:n luottamusväli) seuranta-ajan 100 potilasvuotta kohti oli 0,36 (0,26; 0,49) yhdistetyssä golimumabia saaneiden ryhmässä ja 0,87 (0,28; 2,04) plasebolla.

Keskeisten tutkimusten vertailevassa ja ei-vertailevassa vaiheessa, jossa seuranta-ajan mediaani oli enintään 3 vuotta, muita maligniteetteja kuin melanoomaa, ei-melanooma ihosyöpää ja lymfoomia, todettiin 5 potilaalla plaseboryhmässä, 21 potilaalla 50 mg golimumabia saaneiden ryhmässä ja 34 potilaalla 100 mg golimumabia saaneiden ryhmässä. Ilmaantuvuus (95 %:n luottamusväli) seuranta-ajan 100 potilasvuotta kohti oli 0,48 (0,36; 0,62) yhdistetyssä golimumabia saaneiden ryhmässä ja 0,87 (0,28; 2,04) plasebolla (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä astmatutkimuksissa raportoidut tapahtumat

Eksploraatiivisessa kliinisessä tutkimuksessa vaikeaa, itsepintaista astmaa sairastavat potilaat saivat latausannoksen golimumabia (150 % sovitusta hoitoannoksesta) ihon alle viikolla 0 ja sen jälkeen 200 mg golimumabia, 100 mg golimumabia tai 50 mg golimumabia joka 4. viikko ihon alle viikolle 52 asti. Yhdistetyissä golimumabiryhmissä (n = 230) raportoitiin 8 maligniteettia ja plaseboa saaneilla ei yhtään (n = 79). Lymfooma raportoitiin 1 potilaalla, ei-melanooma ihosyöpä 2 potilaalla ja muita maligniteetteja 5 potilaalla. Mitään erityistä kasautumista tiettyntyyppisiin maligniteetteihin ei todettu.

Tutkimuksen plasebovertaillussa osiossa maligniteettien ilmaantuvuus (95 %:n luottamusväli) 100 seuranta-ajan potilasvuotta kohti oli 3,19 (1,38; 6,28) golimumabia saaneiden ryhmässä. Tässä tutkimuksessa lymfoomien ilmaantuvuus 100 seuranta-ajan potilasvuotta kohti (95 %:n luottamusväli) oli golimumabia saaneiden ryhmässä 0,40 (0,01; 2,20), ei-melanooma ihosyöpien ilmaantuvuus 0,79 (0,10; 2,86) ja muiden maligniteettien 1,99 (0,64; 4,63). Plaseboa saaneilla potilailla näiden maligniteettien ilmaantuvuus (95 %:n luottamusväli) 100 seuranta-ajan potilasvuotta kohti oli 0,00 (0,00; 2,94). Tämän havainnon merkitystä ei tiedetä.

Neurologiset tapahtumat

Keskeisten tutkimusten vertailevissa ja ei-vertailevissa vaiheissa, joissa seuranta-ajan mediaani oli enintään 3 vuotta, demyelinaation ilmaantuvuus oli suurempi 100 mg golimumabia saaneilla potilailla kuin 50 mg golimumabia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Maksaentsyymien kohoaminen

Keskeisten nivelreuma- ja nivelpsoriaasitutkimusten vertailevassa vaiheessa tapahtui lievää ALAT-arvojen kohoamista (> 1 ja < 3 x normaalin ylärajan) samassa laajuudessa golimumabia

saaneilla sekä verrokeilla nivelreuma- ja nivelpsoriaasitutkimuksissa (22,1–27,4 %:lla potilaista). Selkärankareumaa ja röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia koskevassa tutkimuksessa golimumabia saaneilla potilailla esiintyi enemmän lievää ALAT-arvojen kohoamista (26,9 %) kuin verrokeilla (10,6 %). Keskeisten nivelreuma- ja nivelpsoriaasitutkimusten vertailevissa ja ei-vertailevissa vaiheissa, joissa seuranta-ajan mediaani oli noin 5 vuotta, lievän ALAT-arvojen kohoamisen ilmaantuvuus oli yhtä suuri golimumabia saaneilla potilailla kuin verrokeilla nivelreumassa ja nivelpsoriaasissa tehdyissä tutkimuksissa. Haavaisen koliitin keskeisten golimumabi-induktiotutkimusten vertailevassa vaiheessa, lievää ALAT-arvojen kohoamista (> 1 ja < 3 x normaalin ylärajan) esiintyi samassa määrin golimumabia saaneilla (8,0 %) ja vertailuryhmän potilailla (6,9 %). Haavaisen koliitin keskeisten tutkimusten vertailevissa ja ei-vertailevissa vaiheissa, joissa seuranta-ajan mediaani oli noin 2 vuotta, lievää ALAT-arvojen kohoamista esiintyi 24,7 %:lla potilaista, jotka saivat golimumabia haavaisen koliitin tutkimuksen ylläpitovaiheessa.

Keskeisten nivelreuma- ja selkärankareumatutkimusten vertailevassa vaiheessa ≥ 5 x normaalin ylärajan yli kohonneet ALAT-arvot olivat melko harvinaisia ja niitä todettiin useammin golimumabia saaneilla potilailla (0,4–0,9 %) kuin verrokeilla (0,0 %). Tätä suuntausta ei havaittu nivelpsoriaasipotilaiden populaatiossa. Keskeisten nivelreuma-, nivelpsoriaasi- ja selkärankareumatutkimusten vertailevissa ja ei-vertailevissa vaiheissa, joissa seuranta-ajan mediaani oli 5 vuotta, ALAT-arvojen kohoamista ≥ 5 x normaalin ylärajan yli todettiin saman verran golimumabia saaneilla kuin verrokeilla. Yleensä nämä kohoamiset olivat oireettomia ja poikkeamat vähenivät tai hävisivät joko jatkamalla golimumabin antoa tai keskeyttämällä se tai muuttamalla muuta samanaikaista lääkitystä. Röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia koskevan tutkimuksen vertailevissa ja ei-vertailevissa vaiheissa (enintään 1 vuosi) ei havaittu yhtään tapausta. Haavaisen koliitin keskeisten golimumabi-induktiotutkimusten vertailevissa vaiheissa, ALAT-arvojen kohoamista ≥ 5 x normaalin ylärajan yli esiintyi samassa määrin golimumabia saaneilla (0,3 %) ja plaseboa saaneilla (1,0 %) potilailla. Haavaisen koliitin keskeisten tutkimusten vertailevissa ja ei-vertailevissa vaiheissa, joissa seuranta-ajan mediaani oli noin 2 vuotta, ALAT-arvojen kohoamista ≥ 5 x normaalin ylärajan yli todettiin 0,8 %:lla golimumabia saaneista potilaista haavaisen koliitin tutkimuksen ylläpito-osiossa.

Keskeisissä nivelreumaa, nivelpsoriaasia, selkärankareumaa ja röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia koskevissa tutkimuksissa yhdelle golimumabia saaneelle nivelreumatutkimukseen osallistuneelle potilaalle, jolla oli aiempia poikkeamia maksassa sekä tilannetta sekoittava lääkitys, kehittyi ei-infektioosi fataali maksatulehdus ja keltatauti. Golimumabin roolia tähän myötävaikuttavana tai tätä pahentavana tekijänä ei voi sulkea pois.

Pistokohdan reaktiot

Keskeisten tutkimusten vertailevissa vaiheissa 5,4 % golimumabia saaneista potilaista ja 2,0 % verrokkiryhmän potilaista sai pistokohdan reaktion. Golimumabin vasta-aineiden esiintyminen saattaa lisätä pistokohdan reaktioiden riskiä. Suurin osa pistokohdan reaktioista oli lieviä tai kohtalaisia, ja yleisin ilmenemismuoto oli pistokohdan punoitus. Pistokohdan reaktiot eivät yleensä johtaneet lääkevalmisteen käytön lopettamiseen.

Vertailevissa faasi IIb:n ja/tai faasi III:n nivelreumaa, nivelpsoriaasia, selkärankareumaa, röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia sekä vaikeaa itsepintaista astmaa koskevissa tutkimuksissa ja faasi II/III:n haavaista koliittia koskevissa tutkimuksissa yhdellekään golimumabia saaneista potilaista ei ilmaantunut anafylaktisia reaktioita.

Autoimmuunivasta-aineet

Keskeisten tutkimusten vertailevissa ja ei-vertailevissa vaiheissa yhden vuoden pituisena seuranta-aikana 3,5 % golimumabia saaneista potilaista ja 2,3 % verrokkiryhmän potilaista tuli ANA-positiivisiksi (tiitterit 1:160 tai enemmän). Anti-dsDNA-vasta-aineita esiintyi vuoden pituisena seuranta-aikana 1,1 prosentilla potilaista, jotka olivat lähtötilanteessa anti-dsDNA-negatiivisia.

Pediatriset potilaat

Idiopaattinen juveniili polyartriitti

Golimumabin turvallisuutta on tutkittu faasi III:n tutkimuksessa, johon osallistui 173 iältään 2–17-vuotiaasta idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavaa potilasta. Keskimääräinen seuranta-aika oli noin kaksi vuotta. Tässä tutkimuksessa raportoitujen haittavaikutusten laatu ja esiintymistiheys olivat yleensä samanlaisia kuin on raportoitu aikuisten nivelreumatutkimuksissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisessä tutkimuksessa on annettu jopa 10 mg/kg:n suuruisia kerta-annoksia laskimoon ilman annosta rajoittavaa toksisuutta. Yliannostustapauksessa on suositeltavaa, että potilasta tarkkaillaan haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta sekä aloitetaan välittömästi asiaankuuluva oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, tuumorinekroositekijä alfan (TNF- α) estäjät, ATC-koodi: L04AB06

Gotenfia on biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: <https://www.ema.europa.eu>.

Vaikutusmekanismi

Golimumabi on ihmisen monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu suurella affiniteetilla bioaktiivisiin ihmisen TNF- α :n liukoisiin ja transmembraanisiin muotoihin ja muodostaa pysyviä komplekseja niiden kanssa, mikä estää TNF- α :n sitoutumisen reseptoreihinsa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

On osoitettu, että sitoutuessaan ihmisen TNF:ään golimumabi neutraloi TNF- α :n aiheuttamaa adheesiomolekyylien E-selektiinin, VCAM-1:n (vascular cell adhesion molecule-1) ja ICAM-1:n (intercellular adhesion molecule-1) ilmentymistä solujen pinnassa ihmisen endoteelisoluissa. *In vitro* golimumabi esti myös TNF:n indusoimaa interleukiini-6:n (IL-6:n), IL-8:n ja granulositytti-makrofagikasvutekijän (GM-CSF) vapautumista ihmisen endoteelisoluissa.

C-reaktiivisen proteiinin (CRP) arvot paranivat plaseboryhmiin verrattuina, ja golimumabihoito laski merkitsevästi seerumin IL-6:n, ICAM-1:n, matriksimetalloproteinaasi-3:n (MMP-3:n) ja verisuonten endoteelikasvutekijän (VEGF) pitoisuuksia lähtöarvosta vertailuhoitoon verrattuna. Lisäksi TNF- α -pitoisuus pieneni nivelreuma- ja selkärankareumapotilailla ja IL-8:n pitoisuus laski nivelpsoriaasipotilailla. Muutokset todettiin ensimmäisessä arvioinnissa (viikolla 4) ensimmäisen golimumabiannoksen jälkeen, ja ne säilyivät yleensä viikkoon 24 asti.

Kliininen teho

Nivelreuma

Golimumabin teho osoitettiin kolmessa plasebokontrolloidussa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa. Tutkimuksissa oli mukana yli 1 500 potilasta, jotka olivat ≥ 18 -vuotiaita ja joilla oli vähintään 3 kuukautta ennen seurantaa diagnosoitu kohtalaisen aktiivinen tai hyvin aktiivinen nivelreuma ACR:n (American College of Rheumatology) kriteerien perusteella. Potilailla oli vähintään 4 turvonnutta ja 4 aristavaa niveltä. Golimumabi tai plasebo annettiin injektioina ihon alle 4 viikon välein.

GO-FORWARD-tutkimuksessa arvioitiin 444 potilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma vakioannoksina (vähintään 15 mg/viikko) annetusta metotreksaattihoidosta huolimatta ja jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet TNF-estäjiä. Potilaat saivat satunnaistetusti plaseboa + metotreksaattia, golimumabia 50 mg + metotreksaattia, golimumabia 100 mg + metotreksaattia tai golimumabia 100 mg + plaseboa. Plaseboa + metotreksaattia saaneille potilaille vaihdettiin viikon 24 jälkeen hoidoksi golimumabi 50 mg + metotreksaatti. Viikolla 52 potilaat aloittivat avoimen pitkäaikaisen jatkotutkimuksen.

GO-AFTER-tutkimuksessa arvioitiin 445 potilasta, jotka olivat aikaisemmin saaneet yhtä tai useampaa TNF-estäjää, adalimumabia, etanerseptiä tai infliksimabia. Potilaat saivat satunnaistetusti plaseboa, golimumabia 50 mg tai golimumabia 100 mg. Potilaat saivat jatkaa tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD) metotreksaatin, sulfasalasiinin ja/tai hydroksiklorokiinin samanaikaista käyttöä tutkimuksen aikana. Aikaisemman TNF-estäjähoidon lopettamisen syiksi ilmoitettiin tehon puuttuminen (58 %), potilas ei sietänyt hoitoa (13 %) ja/tai muut kuin hoidon turvallisuuteen tai tehoon liittyvät syyt (29 %, pääasiassa taloudelliset syyt).

GO-BEFORE-tutkimuksessa arvioitiin 637 potilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma ja jotka eivät olleet saaneet metotreksaattia ja joita ei ollut aiemmin hoidettu TNF-estäjillä. Potilaat satunnaistettiin saamaan plaseboa + metotreksaattia, golimumabia 50 mg + metotreksaattia, golimumabia 100 mg + metotreksaattia tai golimumabia 100 mg + plaseboa. Viikolla 52 potilaat aloittivat avoimen jatkovaiheen, jossa niille potilaille, jotka olivat saaneet plaseboa + metotreksaattia ja joilla oli vähintään yksi arka tai turvonnut nivel, vaihdettiin hoidoksi golimumabi 50 mg + metotreksaatti.

GO-FORWARD-tutkimuksessa toinen ensisijainen päätetapahtuma oli ACR20-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 14 ja toinen HAQ-toimintakykyindeksin (Health Assessment Questionnaire, HAQ) paraneminen lähtötilanteeseen verrattuna viikolla 24. GO-AFTER-tutkimuksessa ensisijainen päätetapahtuma oli ACR20-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 14.

GO-BEFORE-tutkimuksessa ensisijaiset päätetapahtumat olivat ACR50-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 24 ja muutos lähtötilanteesta van der Heijde-modifioidulla Sharpin asteikolla (vdH-S) viikolla 52. Ensisijaisten päätetapahtumien lisäksi arvioitiin golimumabihoitoon vaikuttavaa nivel tulehduksen merkkeihin ja oireisiin, röntgenologiseen vasteeseen, fyysiseen toimintakykyyn sekä terveyteen liittyvään elämänlaatuun.

Tehoa kuvaavissa tuloksissa ei havaittu yleisiä kliinisesti merkittäviä eroja 50 mg:n ja 100 mg:n golimumabiannosten välillä, kun niitä oli annettu yhdessä metotreksaatin kanssa 104 viikon ajan GO-FORWARD- ja GO-BEFORE-tutkimuksissa ja 24 viikon ajan GO-AFTER-tutkimuksessa. Jokaisessa nivelreumatutkimuksessa tutkimusasetelman mukaisesti potilaat saivat jatkovaiheessa vaihdellen 50 mg:n tai 100 mg:n golimumabiannoksia tutkijalääkärin harkinnan mukaan.

Merkit ja oireet

Taulukossa 2 ovat tärkeimmät golimumabin 50 mg:n annoksella viikoilla 14, 24 ja 52 GO-FORWARD-, GO-AFTER- ja GO-BEFORE-tutkimuksissa saavutetut ACR-tulokset, joita kuvataan seuraavassa. Vasteet todettiin ensimmäisessä arvioinnissa (viikolla 4) ensimmäisen golimumabiannoksen jälkeen.

GO-FORWARD-tutkimuksessa 89 koehenkilöstä, jotka satunnaistettiin saamaan golimumabia 50 mg + metotreksaattia, 48 sai tätä hoitoa edelleen viikolla 104. Näistä 40 potilasta sai ACR20-vasteen, 33

ACR50-vasteen ja 24 ACR70-vasteen viikolla 104. Niillä potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat golimumabia, havaitut ACR20/50/70-vasteet olivat samanlaisia viikoilla 104–256.

GO-AFTER-tutkimuksessa ACR20-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus oli suurempi golimumabihoitoa kuin plaseboa saaneessa ryhmässä riippumatta siitä, mikä oli ilmoitettu syyksi yhden tai useamman aikaisemman TNF-estäjähoidon lopettamiseen.

Taulukko 2
GO-FORWARD-, GO-AFTER- ja GO-BEFORE-tutkimusten vertailevien osioiden tärkeimmät tehoa kuvaavat tulokset

	GO-FORWARD Aktiivinen nivelreuma metotretsaattihoidosta (MTX) huolimatta		GO-AFTER Aktiivinen nivelreuma, saaneet aikaisemmin yhtä tai useampaa TNF-estäjää		GO-BEFORE Aktiivinen nivelreuma, eivät saaneet aikaisemmin metotretsaattia (MTX)	
	Plasebo + MTX	Golimumabi 50 mg + MTX	Plasebo	Golimumabi 50 mg	Plasebo + MTX	Golimumabi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Hoitovaste, % potilaista						
ACR 20						
Viikko 14	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
Viikko 24	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
Viikko 52	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ACR 50						
Viikko 14	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
Viikko 24	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
Viikko 52	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ACR 70						
Viikko 14	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
Viikko 24	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
Viikko 52	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

^a n tarkoittaa satunnaistettuja potilaita; kutakin päätetapahtumaa varten arvioitavissa oleva todellinen potilasmäärä voi vaihdella ajankohdasta riippuen.

* p ≤ 0,001

NA: Ei oleellinen

GO-BEFORE-tutkimuksessa ensisijainen analyysi potilailla, joilla oli kohtalainen tai vaikea nivelreuma (yhdistetyt golimumabi 50 ja 100 mg + metotretsaatti -ryhmät vs. pelkkä metotretsaatti ACR50-vasteelle) ei ollut tilastollisesti merkitsevä viikolla 24 (p = 0,053). Viikolla 52 kokonaispopulaatiossa ACR-vasteen saaneiden potilaiden osuus golimumabia 50 mg + metotretsaattia saaneiden ryhmässä oli yleisesti korkeampi, mutta ei tilastollisesti merkitsevästi erilainen kuin pelkkää metotretsaattia saaneilla (ks. taulukko 2). Lisäanalyysijä tehtiin sellaisten potilaiden alaryhmissä, joilla oli vaikea, aktiivinen ja etenevä nivelreuma. Golimumabi 50 mg + metotretsaatti -hoidolla oli yleisesti suurempi teho kuin pelkällä metotretsaatilla indikoidussa populaatiossa verrattuna kokonaispopulaatioon.

GO-FORWARD- ja GO-AFTER-tutkimuksissa todettiin kliinisesti merkittävät ja tilastollisesti merkitsevät vasteet taudin aktiivisuutta mittaavalla DAS28-asteikolla (Disease Activity Scale 28) kumpanakin etukäteen määriteltynä arviointiajankohtana, viikolla 14 ja viikolla 24 (p ≤ 0,001).

Potilailla, jotka pysyivät siinä golimumabihoidossa, jota saamaan heidät satunnaistettiin tutkimuksen alussa, DAS28-vasteet säilyivät viikolle 104 asti. Niillä potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat golimumabia, DAS28-vasteet olivat samanlaisia viikoilla 104–256.

GO-BEFORE-tutkimuksessa mitattiin merkittävä kliininen vaste, joka määritettiin ACR70-vasteen säilymisenä yhtäjaksoisesti 6 kuukauden ajan. Viikolla 52 15 % potilaista golimumabia 50 mg + metotreksaattia saaneiden ryhmässä ja vastaavasti 7 % potilaista plaseboa + metotreksaattia saaneiden ryhmässä sai merkittävän kliinisen vasteen ($p = 0,018$). 159 potilaista, jotka oli satunnaistettu saamaan golimumabia 50 mg + metotreksaattia, 96 sai tätä hoitoa edelleen viikolla 104. Näistä 85 potilasta sai ACR20-vasteen, 66 sai ACR50-vasteen ja 53 sai ACR70-vasteen viikolla 104. Niillä potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat golimumabia, havaitut ACR20/50/70-vasteet olivat samanlaisia viikoilla 104–256.

Röntgenologinen vaste

GO-BEFORE-tutkimuksessa arvioitiin käsien/ranteiden ja jalkojen rakenteellisia vaurioita vdH-S-pistemäärän muutoksella lähtötilanteesta, jonka pisteytys koostuu röntgenologisista mittauksista nivelerosioiden määrästä ja koosta ja nivelvälin kaventumisesta. Taulukossa 3 on esitetty golimumabin 50 mg:n annoksella viikolla 52 saadut tärkeimmät tulokset.

Niiden potilaiden lukumäärä, joilla ei havaittu uusia eroosioita tai joilla vdH-S-kokonaispistemäärän muutos lähtötilanteesta oli ≤ 0 , oli merkittävästi suurempi golimumabia saaneiden ryhmässä kuin verrokkiryhmässä ($p = 0,003$). Viikolla 52 havaitut röntgenologiset vaikutukset säilyivät viikolle 104 asti. Niillä potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat golimumabia, röntgenologiset vaikutukset olivat samanlaisia viikoilla 104–256.

Taulukko 3
Keskimääräiset röntgenologiset muutokset lähtötilanteesta (keskihajonta, SD)
kokonaispistemääränä vdH-S -asteikolla viikolla 52 GO-BEFORE-tutkimuksen
kokonaispopulaatiossa

	Plasebo + MTX	Golimumabi 50 mg + MTX
n^a	160	159
Kokonaispistemäärä		
Lähtötilanne	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Muutos lähtötilanteesta	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Eroosiopistemäärä		
Lähtötilanne	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Muutos lähtötilanteesta	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Nivelvälin kaventumista kuvaava pistemäärä		
Lähtötilanne	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Muutos lähtötilanteesta	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n tarkoittaa satunnaistettuja potilaita

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Fyysinen toimintakyky ja terveyteen liittyvä elämänlaatu

GO-FORWARD- ja GO-AFTER-tutkimuksissa fyysistä toimintakykyä ja toiminnanvajavuutta (disability) arvioitiin erillisenä päätetapahtumana HAQ DI -toimintakykyindeksiä käyttäen. Näissä tutkimuksissa golimumabi paransi HAQ DI -indeksiä kliinisesti merkittävästi ja tilastollisesti merkitsevästi lähtöarvosta vertailuryhmään verrattuna viikkoon 24 mennessä. Potilailla, jotka pysyivät siinä golimumabihoidossa, jota saamaan heidät satunnaistettiin tutkimuksen alussa, HAQ DI -indeksin paraneminen säilyi viikolle 104 asti. Niillä potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat golimumabia, HAQ-toimintakykyindeksin paraneminen oli samanlaista viikoilla 104–256.

GO-FORWARD-tutkimuksessa todettiin golimumabihoitoa saaneiden potilaiden terveyteen liittyvän elämänlaadun kliinisesti merkittävä ja tilastollisesti merkitsevä paraneminen SF-36-asteikon fyysistä

toimintakykyä mittaavalla osiolla plaseboa saaneisiin potilaisiin verrattuna viikolla 24. Potilailla, jotka pysyivät siinä golimumabihoitossa, jota saamaan heidät satunnaistettiin tutkimuksen alussa, SF-36-asteikon fyysistä toimintakykyä mittaavalla osiolla havaittu paraneminen säilyi viikolle 104 asti. Niillä potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat golimumabia, SF-36-asteikon fyysistä toimintakykyä mittaavalla osiolla havaittu paraneminen oli samanlaista viikoilla 104–256. GO-FORWARD- ja GO-AFTER-tutkimuksissa todettiin väsymyksen tilastollisesti merkitsevä paraneminen väsymystä mittaavalla FACIT-F-asteikolla (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue).

Nivelpsoriaasi

Golimumabin tehoa ja turvallisuutta verrattiin plaseboon satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (GO-REVEAL) 405 aikuispotilaalla, joilla oli aktiivinen nivelpsoriaasi (≥ 3 turvonnutta ja ≥ 3 aristavaa niveltä) tulehduskipulääkkeiden (NSAID) tai tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD) käytöstä huolimatta. Tämän tutkimuksen potilaiden nivelpsoriaasi oli diagnosoitu vähintään 6 kuukautta aikaisemmin, ja heillä oli vähintään lievä psoriaattinen tauti. Mukaan otettiin potilaita kustakin nivelpsoriaasityypistä, joita olivat moniniveltulehdus, johon ei liittynyt reumakyhmyjä (43 %), epäsymmetrinen perifeerinen niveltulehdus (30 %), kärkinivelten (DIP-nivelten) tulehdus (15 %), spondyliitti, johon liittyi perifeerinen artriitti (11 %) ja arthritits mutilans -niveltulehdus (1 %). Aikaisempaa hoitoa TNF-estäjillä ei sallittu. Golimumabi tai plasebo annettiin injektioina ihon alle 4 viikon välein. Potilaat saivat satunnaistetusti plaseboa, golimumabia 50 mg tai golimumabia 100 mg. Plaseboa saaneet potilaat siirrettiin viikon 24 jälkeen golimumabia 50 mg saavaan ryhmään. Viikolla 52 potilaat siirtyivät avoimeen pitkäaikaiseen jatkotutkimukseen. Noin 48 % potilaista jatkoi metotreksaattihoitoa vakioannostuksella (≤ 25 mg/viikko). Ensisijaiset päätetapahtumat olivat ACR20-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 14 ja nivelpsoriaasiin mukautetulla vdH-S-asteikolla saadun kokonaispistemäärän muutos lähtötilanteesta viikolla 24.

Tehoa kuvaavissa tuloksissa ei havaittu yleisiä kliinisesti merkittäviä eroja 50 mg:n ja 100 mg:n golimumabiannosten välillä viikolle 104 asti. Tutkimusasetelman mukaisesti potilaat saivat jatkovaiheessa vaihdellen 50 mg:n tai 100 mg:n golimumabiannoksia tutkijalääkärin harkinnan mukaan.

Merkit ja oireet

Taulukossa 4 ovat tärkeimmät 50 mg:n annoksella saavutetut tulokset viikoilla 14 ja 24, ja niitä kuvataan alla.

Taulukko 4
GO-REVEAL-tutkimuksen tärkeimmät tehoa kuvaavat tulokset

	Plasebo	Golimumabi 50 mg*
n ^a	113	146
Hoitovaste, % potilaista		
ACR 20		
Viikko 14	9 %	51 %
Viikko 24	12 %	52 %
ACR 50		
Viikko 14	2 %	30 %
Viikko 24	4 %	32 %
ACR 70		
Viikko 14	1 %	12 %
Viikko 24	1 %	19 %
PASI^b 75^c		
Viikko 14	3 %	40 %
Viikko 24	1 %	56 %

- * $p < 0,05$ kaikissa vertailuissa
- a n tarkoittaa satunnaistettuja potilaita; kutakin päätetapahtumaa varten arvioitavissa oleva todellinen potilasmäärä voi vaihdella ajankohdasta riippuen.
- b *Psoriasis Area and Severity Index*
- c Perustuu niiden potilaiden alaryhmään, joilla psoriaasin osuus ihon pinta-alasta (BSA) oli $\geq 3\%$ lähtötilanteessa, 79 potilasta (69,9 %) plaseboryhmässä ja 109 potilasta (74,3 %) 50 mg:n golimumabiannoksia saaneessa ryhmässä.

Vaste havaittiin ensimmäisessä arvioinnissa (viikolla 4) ensimmäisen golimumabiannoksen jälkeen. Samanlaiset ACR20-vasteet todettiin viikolla 14 nivelpsoriaasin alatyypeissä moniniveltulehdus, johon ei liittynyt reumakyhmyjä, ja epäsymmetrinen perifeerinen niveltulehdus. Muissa nivelpsoriaasin alatyypeissä potilasmäärät olivat niin pieniä, ettei pätevää arviota voitu tehdä. Golimumabihoitoa saaneissa ryhmissä vasteet olivat samansuuruisia riippumatta siitä, saivatko potilaat samanaikaisesti metotreksaattia vai eivät. Golimumabia 50 mg:n annoksina saaneeseen ryhmään satunnaistetuista 146 potilaasta 70 jatkoi edelleen tätä hoitoa viikolla 104. Näistä 70 potilaasta ACR20-vaste todettiin 64 potilaalla, ACR50-vaste 46 potilaalla ja ACR70-vaste 31 potilaalla. Niillä potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat golimumabia, havaitut ACR20/50/70-vasteet olivat samanlaisia viikoilla 104–256.

Myös DAS28-asteikolla todettiin tilastollisesti merkitsevä vaste viikoilla 14 ja 24 ($p < 0,05$).

Viikolla 24 golimumabihoitoa saaneilla potilailla havaittiin paranemista nivelpsoriaasille tyypillistä perifeeristä aktiivisuutta mittaavissa parametreissa (esim. turvonneiden nivelten lukumäärä, kipeiden/aristavien nivelten lukumäärä, daktyliitti ja entesiitti). Golimumabihoito paransi merkitsevästi fyysistä toimintakykyä HAQ DI -toimintakykyindeksillä arvioituna. Myös terveyteen liittyvä elämänlaatu parani merkitsevästi SF-36-asteikon fyysisen ja psyykkisen osion yhdistettyjen tulosten perusteella. DAS28- ja HAQ DI -vasteet säilyivät viikolle 104 asti niiden potilaiden ryhmässä, jotka jatkoivat samaa golimumabihoitoa, johon heidät oli tutkimuksen alussa satunnaistettu. Niillä potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat golimumabia, DAS28-vasteet ja HAQ-toimintakykyindeksin paraneminen olivat samanlaisia viikoilla 104–256.

Röntgenologinen vaste

Molempien käsen ja jalkojen rakenteellisia vaurioita arvioitiin radiologisesti nivelpsoriaasiin mukautetulla vdH-S-asteikolla, jossa olivat mukana myös sormien kärkinivelet, käyttämällä kriteerinä pistemäärän muutosta lähtötilanteesta.

Golimumabihoito 50 mg:n annoksina hidasti perifeerisen nivelvaurion etenemistä plaseboon verrattuna viikolla 24 tehtyjen mittausten perusteella, kun kriteerinä oli modifioidulla vdH-S-asteikolla saadun kokonaispistemäärän muutos lähtöarvosta (pisteiden keskiarvo $\pm$ SD oli plaseboryhmässä $0,27 \pm 1,3$ ja golimumabiryhmässä $-0,16 \pm 1,3$; $p = 0,011$). Niistä 146 potilaasta, jotka oli satunnaistettu 50 mg:n golimumabiannoksia saavaan ryhmään, 52 viikon röntgentutkimusten tulokset olivat käytettävissä 126 potilaasta, joista 77 prosentilla tauti ei ollut edennyt lähtötilanteeseen verrattuna. Viikolla 104 röntgentutkimusten tulokset olivat käytettävissä 114 potilaasta, ja heistä 77 prosentilla tauti ei ollut edennyt lähtötilanteeseen verrattuna. Potilaista, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat golimumabia, niiden osuus, joilla tauti ei ollut edennyt lähtötilanteesta viikoilla 104–256, oli samansuuruinen.

Aksiaalinen spondylartriitti

Selkärankareuma

Golimumabin tehoa ja turvallisuutta verrattiin plaseboon satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (GO-RAISE) 356 aikuispotilaalla, joilla oli aktiivinen selkärankareuma (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI] pistearvo ≥ 4 ja kipujanalla (VAS) mitattu kokoselän kipu ≥ 4 asteikolla 0–10 cm). Tutkimukseen otetuilla potilailla oli aktiivinen tauti tämänhetkisestä tai aikaisemmasta tulehduskipulääkityksestä (NSAID) tai tautiprosessia hidastavasta reumalääkityksestä (DMARD) huolimatta, eivätkä he olleet saaneet aikaisemmin TNF-estäjiä. Golimumabi tai plasebo annettiin injektioina ihon alle 4 viikon välein. Potilaille annettiin satunnaistetusti plaseboa, golimumabia 50 mg tai golimumabia 100 mg, ja he saivat jatkaa samanaikaista tautiprosessia hidastavaa reumalääkitystä (DMARD) (metotreksaattia, sulfasalatsiinia ja/tai hydroksiklorokiinia). Ensisijainen päätetapahtuma oli ASAS20-vasteen (Ankylosing Spondylitis

Assessment Study Group) saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 14. Plasebovertailuun perustuvat tehoa kuvaavat tulokset kerättiin ja analysoitiin 24 viikon ajalta.

Taulukossa 5 ovat tärkeimmät 50 mg:n annoksella saadut tulokset ja niitä kuvataan alla. Tehoa kuvaavissa tuloksissa ei havaittu yleisiä kliinisesti merkittäviä eroja 50 mg:n ja 100 mg:n golimumabiannosten välillä viikolle 24 asti. Tutkimusasetelman mukaisesti potilaat saivat jatkovaiheessa vaihdellen 50 mg:n tai 100 mg:n golimumabiannoksia tutkijalääkärin harkinnan mukaan.

Taulukko 5
GO-RAISE-tutkimuksen tärkeimmät tehoa kuvaavat tulokset

	Plasebo	Golimumabi 50 mg*
n ^a	78	138
Hoitovaste, % potilaista		
ASAS 20		
Viikko 14	22 %	59 %
Viikko 24	23 %	56 %
ASAS 40		
Viikko 14	15 %	45 %
Viikko 24	15 %	44 %
ASAS 5/6		
Viikko 14	8 %	50 %
Viikko 24	13 %	49 %

* $p \leq 0,001$ kaikissa vertailuissa

^a n tarkoittaa satunnaistettuja potilaita; kutakin päätetapahtumaa varten arvioitavissa oleva todellinen potilasmäärä voi vaihdella ajankohdasta riippuen.

Potilaista, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat golimumabia, ASAS20- ja ASAS40-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus oli samansuuruinen viikoilla 24–256.

Viikoilla 14 ja 24 todettiin myös tilastollisesti merkitsevät vasteet BASDAI-50, -70 ja -90-vasteen ($p \leq 0,017$) perusteella. Tärkeimmissä taudin aktiivisuutta mittaavissa tuloksissa havaittiin paranemista ensimmäisessä arvioinnissa (viikolla 4) ensimmäisen golimumabiannoksen jälkeen, ja muutokset säilyivät viikkoon 24 asti. Niillä potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat golimumabia, havaitut BASDAI-vasteen muutokset lähtötilanteesta olivat samansuuruisia viikoilla 24–256. Viikolla 14 todettuun ASAS20-vasteeseen perustuva teho oli yhdenmukainen riippumatta tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD) (metotreksaatin, sulfasalasiinin ja/tai hydroksiklorokiinin) käytöstä, HLA-B27-antigeenistatuksesta tai lähtötilanteen CRP-arvosta.

Golimumabihoito johti merkittävään fyysisen toimintakyvyn paranemiseen arvioituna BASFI-indeksin muutoksena lähtötilanteeseen verrattuna viikoilla 14 ja 24. Terveysteen liittyvä elämänlaatu oli myös parantunut merkitsevästi SF-36-asteikon fyysisen osion pistearvon perusteella viikoilla 14 ja 24. Niillä potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat golimumabia, fyysisen toimintakyvyn ja terveyteen liittyvän elämänlaadun paraneminen olivat samansuuruisia viikoilla 24–256.

Röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti

GO-AHEAD

Golimumabin turvallisuutta ja tehoa verrattiin plaseboon satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (GO-AHEAD) 197 aikuispotilaalla, joilla oli vaikea aktiivinen röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti (eli potilailla, jotka täyttivät ASAS-luokittelun kriteerit aksiaaliselle spondylartriitille, mutta eivät täyttäneet modifioituja New York -kriteerejä selkärankareumalle). Tähän tutkimukseen otetuilla potilailla oli aktiivinen tauti (BASDAI ≥ 4 ja

kipujanalla (VAS) mitattu kokoselän kipu ≥ 4 asteikolla 0–10 cm) senhetkisestä tai aikaisemmasta tulehduskipulääkityksestä huolimatta, eivätkä he olleet saaneet aikaisemmin biologisia lääkkeitä, kuten TNF-estäjiä. Potilaat satunnaistettiin saamaan plaseboa tai golimumabia 50 mg ihon alle 4 viikon välein. Viikolla 16 potilaat aloittivat avoimen vaiheen, jossa kaikki potilaat saivat golimumabia 50 mg ihon alle 4 viikon välein viikolle 48 asti, ja tehon arviointia jatkettiin viikolle 52 ja turvallisuusseurantaa viikolle 60 asti. Noin 93 % potilaista, jotka saivat golimumabia avoimen vaiheen alussa (viikolla 16), jatkoi hoitoa tutkimuksen loppuun (viikolle 52) asti. Analyysit tehtiin sekä kaikkien hoidettujen potilaiden joukolla (N = 197) että niiden potilaiden joukolla, joilla oli objektiivisia tulehduslöydöksiä (N = 158, määriteltiin lähtötilanteessa suurentuneena C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuutena ja/tai magneettitutkimuksessa näkyvänä risti-suoliluunivelen tulehduksena). Plasebovertailuun perustuvat tehoa kuvaavat tulokset kerättiin ja analysoitiin 16 viikon ajalta. Ensisijainen päätetapahtuma oli ASAS 20 -vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 16. Keskeiset tulokset on esitetty taulukossa 6 ja kuvattu jäljempänä.

Taulukko 6
GO-AHEAD-tutkimuksen tärkeimmät tehoa kuvaavat tulokset viikolla 16

Oireiden ja merkkien paraneminen				
	Kaikki hoidetut potilaat		Potilaat, joilla oli objektiivisia tulehduslöydöksiä	
	Plasebo	Golimumabi 50 mg	Plasebo	Golimumabi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Hoitovaste, % potilaista				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
ASAS osittainen remissio	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C ^b < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
Risti-suoliluunivelen tulehduksen esto magneettitutkimuksella mitattuna				
	Plasebo	Golimumabi 50 mg	Plasebo	Golimumabi 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Risti-suoliluunivelen SPARCC ^d MRI -pistemäärän keskimääräinen muutos	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

a n kuvaa satunnaistettuja ja hoitoa saaneita potilaita

b Selkärankareuman aktiivisuutta kuvaava indeksi (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein (Kaikki hoidetut potilaat, plaseboryhmä, N = 90; Kaikki hoidetut potilaat, golimumabi 50 mg -ryhmä, N = 88; Potilaat, joilla oli objektiivisia tulehduslöydöksiä, plaseboryhmä, N = 71; Potilaat, joilla oli objektiivisia tulehduslöydöksiä, golimumabi 50 mg -ryhmä, N = 71))

c n kuvaa niiden potilaiden määrää, joista oli saatavilla tiedot magneettitutkimuksesta lähtötilanteessa ja viikolla 16

d SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

** p < 0,0001 golimumabin ja plasebon vertailuille

* p < 0,05 golimumabin ja plasebon vertailuille

Vaikea-asteisen aktiivisen röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin oireissa ja merkeissä osoitettiin viikolla 16 plaseboon verrattuna tilastollisesti merkitseviä parannuksia potilailla, jotka olivat saaneet golimumabia 50 mg:n annoksella (taulukko 6). Parannuksia todettiin ensimmäisessä arvioinnissa (viikolla 4) golimumabin ensimmäisen annoksen jälkeen. Magneettitutkimuksella mitatussa SPARCC-pistemäärässä todettiin viikolla 16 plaseboon verrattuna tilastollisesti merkitsevä risti-suoliluunivelen tulehduksen väheneminen potilailla, jotka olivat saaneet golimumabia 50 mg:n

annoksella (taulukko 6). Myös kokoselän kipuna ja yöllisenä selkäkipuna kipujanalla (VAS) arvioidussa kivussa sekä ASDAS-C-pisteinä mitatussa taudin aktiivisuudessa osoitettiin viikolla 16 plaseboon verrattuna tilastollisesti merkitsevä parannus lähtötilanteesta potilailla, jotka olivat saaneet golimumabia 50 mg:n annoksella ($p < 0,0001$).

Selkärangan liikkuvuudessa BASMI-indeksillä (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) arvioituna ja fyysisessä toimintakyvyssä BASFI-indeksillä arvioituna osoitettiin tilastollisesti merkitseviä parannuksia golimumabia 50 mg:n annoksella saaneilla potilailla verrattuna plaseboa saaneisiin potilaisiin ($p < 0,0001$). ASQoL- ja EQ-5D -mittarilla sekä SF-36-mittarin fyysisinä ja psyykkisinä komponentteina arvioitu terveyteen liittyvä elämänlaatu parani golimumabia saaneilla potilailla huomattavasti enemmän kuin plaseboa saaneilla. WPAI-kyselyllä mitattuna myös tuottavuus parani golimumabia saaneilla merkitsevästi verrattuna plaseboa saaneisiin, kun arviointiperusteena käytettiin työkyvyn kokonaisheikentymisen ja aktiivisuuden heikentymisen suurempaa vähenemistä.

Kaikkien edellä kuvattujen päätemuuttujien suhteen tilastollisesti merkitsevät tulokset osoitettiin viikolla 16 myös siinä potilasjoukossa, jolla oli objektiivisia tulehduslöydöksiä.

Sekä kaikkien hoidettujen potilaiden potilasjoukossa että niiden joukossa, joilla oli objektiivisia tulehduslöydöksiä, löydösten ja oireiden, selkärangan liikkuvuuden, fyysisen toimintakyvyn, elämänlaadun ja tuottavuuden paraneminen, joka havaittiin golimumabia 50 mg saaneessa ryhmässä viikolla 16, jatkui edelleen potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa viikolle 52 asti.

GO-BACK

Golimumabihoidon jatkamisen (tavanomaisella tai harvennetulla antotiheydellä) tehoa ja turvallisuutta verrattuna hoidon lopettamiseen arvioitiin aikuisilla (18–45-vuotiailla) potilailla, joilla oli aktiivinen röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti ja joiden tauti oli pitkäkestoisessa remissiossa, kun avointa golimumabihoitoa oli annettu kerran kuukaudessa 10 kuukauden ajan (GO-BACK). Tutkimukseen soveltuneet potilaat (jotka saavuttivat kliinisen vasteen kuukauteen 4 mennessä ja joiden tauti oli inaktiivinen [ASDAS-pisteet $< 1,3$] sekä kuukauden 7 että kuukauden 10 kohdalla), jotka siirtyivät kaksoissokkoutettuun hoidon lopettamisen vaiheeseen, satunnaistettiin jatkamaan kerran kuukaudessa annettavaa golimumabihoitoa (täysiannoksinen hoito, $N = 63$), kahden kuukauden välein annettavaa golimumabihoitoa (harvennettu hoito, $N = 63$) tai kerran kuukaudessa annettavaa plasebohoitoa (hoidon lopettaminen, $N = 62$) enintään noin 12 kuukauteen asti.

Ensisijainen tehoa koskeva päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joilla ei ilmennyt taudin aktiivisuuden pahenemisvaihetta. Potilaat, joilla ilmeni pahenemisvaihe eli joilla todettiin kahdessa peräkkäisessä ASDAS-arvioinnissa molemmissa joko absoluuttinen pistemäärä $\geq 2,1$ tai hoidon lopettamisen jälkeen $\geq 1,1$ pistettä suurempi pistemäärä kuin kuukauden 10 kohdalla (avoimen vaiheen lopussa), aloittivat uudelleen kerran kuukaudessa annettavan golimumabihoidon avoimessa uusintahoitovaiheessa kliinisen vasteen selvittämiseksi.

Kliininen vaste hoidon kaksoissokkoutetun lopettamisen jälkeen

Niistä 188 potilaasta, joiden tauti oli inaktiivinen ja jotka saivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua hoitoa, merkitsevästi ($p < 0,001$) suuremmalla osalla potilaista ei ilmennyt taudin pahenemisvaihetta, kun golimumabihoitoa jatkettiin joko täysiannoksisena hoitona (84,1 %) tai harvennettuna hoitona (68,3 %), verrattuna hoidon lopettaneisiin potilaisiin (33,9 %) (taulukko 7).

Taulukko 7
Analyysi niiden osallistujien osuudesta, joilla ei ilmennyt pahenemisvaihetta^a
Koko analyysijoukon populaatio (vaihe 2 – kaksoissokkoutettu)

Hoito	n/N	%	Ero, %, vs. plasebo	
			Arvio (95 %:n luottamusväli) ^b	p-arvo ^b
Golimumabi ihon alle kerran kuukaudessa	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	$< 0,001$

Golimumabi ihon alle kahden kuukauden välein	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Plasebo	21/62	33,9		

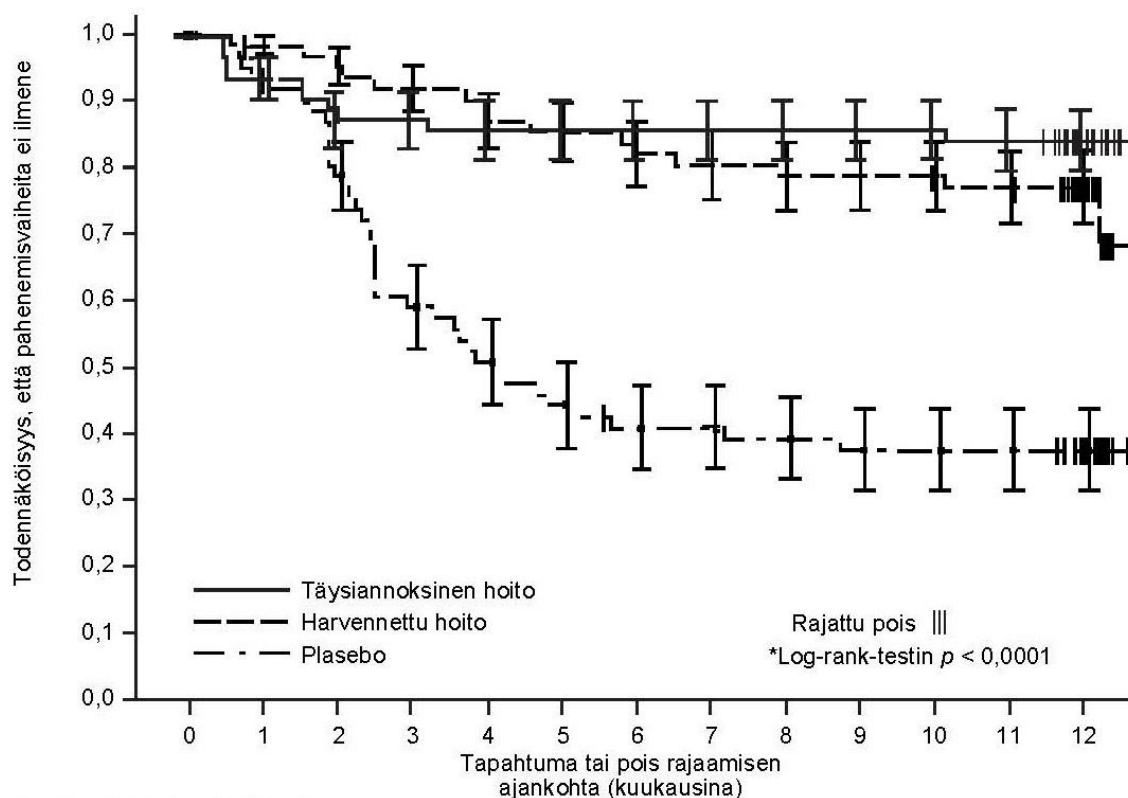
Koko analyysijoukkoon kuuluvat kaikki satunnaistetut osallistujat, joiden tauti muuttui inaktiiviseksi vaiheessa 1 ja jotka saivat vähintään yhden annoksen sokkoutettua tutkimushoitoa.

- a Määritelmä: kahdella peräkkäisellä käynnillä tehdyissä ASDAS-arvioinneissa molemmissa joko absoluuttinen pistemäärä $\geq 2,1$ tai pistemäärä suurentunut hoidon lopettamisen jälkeen $\geq 1,1$ pisteellä verrattuna kuukauden 10 (käynnin 23) tietoihin.
- b Tyypin I virheen todennäköisyyttä eri hoitovertailuissa (golimumabi ihon alle kerran kuukaudessa vs. plasebo ja golimumabi ihon alle kahden kuukauden välein vs. plasebo) korjattiin sekventiaalisella (step-down) testaamisenmenettelyllä. Johdettiin ositetulla Miittisen ja Nurmisen menetelmällä, jossa oli ositustekijänä CRP-arvo (> 6 mg/l tai ≤ 6 mg/l).

Osallistujilla, jotka lopettivat vaiheen 2 ennen aikaisesta ja ennen ”pahenemisvaihetta”, katsotaan olleen ”pahenemisvaihe”. N = osallistujien kokonaismäärä; n = niiden osallistujien määrä, joilla ei ilmennyt pahenemisvaihetta.

Hoidon lopettaneen ryhmän ja kahden golimumabihoitoryhmän väliset erot ajassa ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen on esitetty kuvassa 1 (log rank -testin $p < 0,0001$ molempien vertailujen kohdalla). Plaseboryhmässä pahenemisvaiheet alkoivat noin 2 kuukauden kuluttua golimumabihoiton lopettamisesta, ja suurin osa pahenemisvaiheista ilmeni 4 kuukauden aikana hoidon lopettamisen jälkeen (kuva 1).

Kuva 1: Kaplan–Meier-analyysi ajasta ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen



Osallistujat, joita riski koskee

GLM kuukausittain	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM 2 kk:n välein	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	45	19
Plasebo	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	10

GLM = golimumabi.

* Päätetapahtumalle ei ole tehty monivertailukorjausta. Ositustekijänä CRP-arvo (> 6 mg/l tai ≤ 6 mg/l).

Pahenemisvaiheen määritelmänä oli se, että kahdella peräkkäisellä käynnillä tehdyissä ASDAS-arvioinneissa molemmissa todettiin joko absoluuttinen pistemäärä $\geq 2,1$ tai pistemäärän suureneminen hoidon lopettamisen jälkeen $\geq 1,1$ pisteellä verrattuna kuukauden 10 (käynnin 23) tietoihin. Jos osallistujalla ei ilmennyt pahenemisvaihetta, hänen tietonsa rajattiin pois aineistosta joko keskeyttämisen ajankohtana tai vaiheen 2 kaksoissokkoutetun hoidon kuukauden 13 kohdalla. Vaiheen 2 alku vastaa koko analyysijoukon Kaplan–Meier-analyysin päivää 1.

Kliininen vaste taudin pahenemisvaiheen vuoksi annettuun uusintahoitoon

Kliininen vaste määriteltiin BASDAI-pistearvon paranemiseksi ≥ 2 pistettä tai ≥ 50 % verrattuna taudin pahenemisvaiheeseen liittyneiden kahden peräkkäisen BASDAI-pistearvon keskiarvoon. Niistä 53 osallistujasta, jotka saivat harvennettua hoitoa tai joiden hoito lopetettiin ja joilla todettiin vahvistettu taudin pahenemisvaihe, 51 osallistujaa (96,2 %) saavutti kliinisen vasteen golimumabihoidolle uusintahoidon ensimmäisten 3 kuukauden aikana, joskin vaste säilyi koko 3 kuukauden ajan pienemmällä osalla potilaista (71,7 %).

Haavainen koliitti

Golimumabin tehoa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa aikuisten potilaiden hoidossa.

Induktio-tutkimuksessa (PURSUIT-Induction) oli mukana kohtalaista tai vaikeaa aktiivista haavaista koliittia (pisteet Mayo-asteikolla 6–12, pisteet endoskopia-osiossa ≥ 2) sairastavia potilaita, joiden vaste tavanomaiseen hoitoon oli riittämätön tai jotka eivät sietäneet tavanomaisia hoitoja tai olivat riippuvaisia kortikosteroideista. Tutkimuksen annoksenmäärittämisosassa 761 potilasta jaettiin satunnaistetusti ryhmiin, jotka saivat 400 mg golimumabia ihon alle viikolla 0 ja 200 mg viikolla 2 tai 200 mg golimumabia ihon alle viikolla 0 ja 100 mg viikolla 2 tai plaseboa ihon alle viikoilla 0 ja 2. Oraalisten aminosalisylaattien, kortikosteroidien ja/tai immunomoduloivien lääkkeiden samanaikainen käyttö oli sallittua vakioannoksina. Tässä tutkimuksessa arvioitiin golimumabin tehoa viikolle 6 asti.

Ylläpito-hoitotutkimuksen (PURSUIT-Maintenance) tulokset perustuivat niiden 456 potilaan arviointiin, jotka saavuttivat kliinisen hoitovasteen aikaisemmalla golimumabi-induktiolla. Potilaat jaettiin satunnaistetusti ryhmiin, jotka saivat 50 mg golimumabia, 100 mg golimumabia tai plaseboa ihonalaisina injektioina 4 viikon välein. Oraalisten aminosalisylaattien ja/tai immunomoduloivien lääkkeiden samanaikainen käyttö oli sallittua vakioannoksina. Kortikosteroideja oli tarkoitus vähentää asteittain ylläpito-hoitotutkimuksen alkaessa. Tässä tutkimuksessa arvioitiin golimumabin tehoa viikolle 54 asti. Potilaat, jotka olivat mukana ylläpito-hoitotutkimuksen loppuun asti eli viikolle 54, jatkoivat hoitoa tutkimuksen jatkovaiheessa, jossa hoitotehoa arvioitiin viikolle 216 asti. Tehon arviointi perustui tutkimuksen jatkovaiheessa muutoksiin kortikosteroidien käytössä, lääkärin yleisarvioon taudin aktiivisuudesta sekä elämänlaadun paranemiseen IBDQ-kyselyllä (*inflammatory bowel disease questionnaire*) mitattuna.

Taulukko 8
Tärkeimmät tehoa mittaavat tulokset PURSUIT-Induction- ja PURSUIT-Maintenance-tutkimuksissa

PURSUIT-Induction			
	Plasebo N = 251	Golimumabi 200/100 mg N = 253	
Prosenttia (%) potilaista			
Potilaat, joilla todettiin kliininen hoitovaste viikolla 6 ^a	30 %	51 %**	
Potilaat, joilla todettiin kliininen remissio viikolla 6 ^b	6 %	18 %**	
Potilaat, joilla todettiin parantunut limakalvo viikolla 6 ^c	29 %	42 %*	
PURSUIT-Maintenance			
	Plasebo ^d N = 154	Golimumabi 50 mg N = 151	Golimumabi 100 mg N = 151
Prosenttia (%) potilaista			
Hoitovasteen säilyminen (potilaat, joilla kliininen vaste säilyi viikolle 54) ^e	31 %	47 %*	50 %**

Pitkäkestoinen remissio (potilaat, joilla todettiin kliininen remissio sekä viikolla 30 että viikolla 54) ^f	16 %	23 % ^g	28 %*
--	------	-------------------	-------

N = Potilaiden lukumäärä

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

a Mayo-asteikolla saatu pistearvo pienentynyt ≥ 30 % ja ≥ 3 pistettä lähtöarvosta sekä verenvuoto peräsuolesta -osion pistearvo pienentynyt ≥ 1 pistettä tai verenvuoto peräsuolesta -osion pistearvo 0 tai 1.

b Pistearvo Mayo-asteikolla ≤ 2 eikä minkään yksittäisen osion pistearvo ole > 1.

c Mayo-asteikon endoskopia-osion pistearvo 0 tai 1.

d Pelkkä golimumabi-induktio.

e Haavaisen koliitin aktiivisuus arvioitiin osittaisella Mayo-asteikolla 4 viikon välein (hoitovasteen puuttuminen vahvistettiin endoskopian avulla). Potilaalla, jonka hoitovaste säilyi, oli siten jatkuva kliininen vaste jokaisessa arvioinnissa viikolle 54 asti.

f Kestävän remission edellytyksenä oli, että tauti oli remissiossa sekä viikolla 30 että viikolla 54 (vasteen heikkenemistä ei saanut esiintyä minään ajankohtana viikolle 54 asti).

g Alle 80 kg painavien potilaiden ryhmässä suuremmalla osalla 50 mg:n ylläpitoannosta saaneista potilaista todettiin pitkäkestoinen kliininen remissio plaseboa saaneisiin potilaisiin verrattuna.

Limakalvon pitkäkestoinen paraneminen (parantunut limakalvo sekä viikolla 30 että viikolla 54) todettiin suuremmalla osalla potilaista golimumabia 50 mg:n annoksina saaneessa ryhmässä (42 %, nimellinen p < 0,05) ja 100 mg:n annoksina saaneessa ryhmässä (42 %, p < 0,005) kuin plaseboryhmässä (27 %).

PURSUIT-Maintenance-tutkimuksen alkaessa 54 % potilaista sai samanaikaisesti kortikosteroideja (247/456). Tässä ryhmässä niiden potilaiden osuus, joiden hoitovaste säilyi viikolle 54 asti ja jotka eivät käyttäneet kortikosteroideja viikolla 54, oli suurempi 50 mg:n annoksia saaneessa ryhmässä (38 %, 30/78) ja 100 mg:n annoksia saaneessa ryhmässä (30 %, 25/82) kuin plaseboryhmässä (21 %, 18/87). Niiden potilaiden osuus, jotka lopettivat kortikosteroidihoitoon viikkoon 54 mennessä, oli suurempi 50 mg:n annoksia saaneessa ryhmässä (41 %, 32/78) ja 100 mg:n annoksia saaneessa ryhmässä (33 %, 27/82) kuin plaseboryhmässä (22 %, 19/87). Tutkimuksen jatkovaiheeseen siirtyneessä potilasjoukossa niiden potilaiden osuus, jotka eivät tarvitse kortikosteroideja, pysyi pääosin samana viikolle 216 asti.

Potilaille, joilla ei ollut saavutettu kliinistä vastetta viikolla 6 PURSUIT-Induction-tutkimuksissa, annettiin golimumabia 100 mg 4 viikon välein PURSUIT-Maintenance-tutkimuksessa. Viikolla 14 näistä potilaista 28 %:lla oli saavutettu vaste, joka määriteltiin osittaisella Mayo-asteikolla saadun pistearvon perusteella (pienentynyt ≥ 3 pistettä induktion alkuun verrattuna). Viikolla 54 näillä potilailla todetut kliiniset tulokset olivat samanlaisia kuin kliiniset tulokset, jotka ilmoitettiin potilailla, joilla oli saavutettu kliininen vaste viikolla 6.

Viikolla 6 golimumabi oli parantanut elämänlaatua merkittävästi, kun kriteerinä oli tautispesifisellä mittarilla, IBDQ-kyselyllä (*inflammatory bowel disease questionnaire*), saatujen tulosten muutos lähtötasosta. Potilailla, jotka saivat golimumabia ylläpitohoitona, IBDQ-kyselyn tuloksiin perustuva elämänlaadun paraneminen säilyi viikolle 54 asti.

Noin 63 % potilaista, jotka saivat golimumabia tutkimuksen jatkovaiheen alussa (viikolla 56), jatkoivat hoitoa tutkimuksen loppuun asti (viimeinen golimumabiannos viikolla 212).

Immunogeenisuus

Golimumabihoitoa aikana saattaa kehittyä golimumabin vasta-aineita. Golimumabin vasta-aineiden muodostumiseen saattaa liittyä pienentynyt systeeminen golimumabialtistus, mutta vasta-aineiden kehittymisen ja tehon välillä ei ole havaittu ilmeistä korrelaatiota. Golimumabin vasta-aineiden ilmaantuminen saattaa lisätä pistokohdan reaktioiden riskiä (ks. kohta 4.8).

Pediatriset potilaat

Idiopaattinen juveniili polyartriitti

Golimumabin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa tutkimuksessa (GO-KIDS), johon osallistui 173 lasta (2–17-vuotiaita), joilla oli

aktiivinen idiopaattinen juveniili polyartriitti ja vähintään 5 tulehtunutta niveltä eikä metotreksaatilla saatu riittävää vastetta. Tutkimukseen otettiin lapsia, joilla oli idiopaattinen juveniili polyartriitti (reumatekijäpositiivinen tai -negatiivinen polyartriitti, moniniveltaudiksi muuttuva oligoartriitti, juveniili nivelpsoriaasi tai systeeminen lastenreuma (JIA), mutta ei sillä hetkellä systeemisiä oireita). Tulehtuneiden nivelten määrän mediaani oli lähtötilanteessa 12 ja CRP-pitoisuuden mediaani 1,7 mg/l (0,17 mg/dl).

Tutkimuksen 1. osa koostui 16 viikon avoimesta vaiheesta, jossa 173 lasta sai golimumabia 30 mg/m² (enintään 50 mg) ihon alle 4 viikon välein sekä metotreksaattia. 154 lasta, joilla saavutettiin ACR Ped 30 -vaste viikolla 16, siirtyivät tutkimuksen 2. osan satunnaistettuun vaiheeseen, jossa he saivat golimumabia 30 mg/m² (enintään 50 mg) ja metotreksaattia tai plaseboa ja metotreksaattia 4 viikon välein. Taudin pahentuessa lapset saivat golimumabia 30 mg/m² (enintään 50 mg) ja metotreksaattia. Viikolla 48 aloitettiin avoin jatkotutkimus.

Tutkimukseen osallistuneilla lapsilla saavutettiin ACR Ped 30, 50, 70 ja 90 vasteita viikosta 4 lähtien.

Viikolla 16 vasteet olivat: 87 %:lla lapsista ACR Ped 30, 79 %:lla lapsista ACR Ped 50, 66 %:lla lapsista ACR Ped 70 ja 36 %:lla lapsista ACR Ped 90. Viikolla 16 lapsista 34 %:lla sairaus oli inaktiivinen, joka määriteltiin seuraavasti: ei aktiivista niveltulehdusta; ei lastenreumasta johtuvaa kuumetta, ihottumaa, serosiittia, splenomegaliaa, hepatomegaliaa tai yleistä lymfadenopatiaa; ei aktiivista uveiittia; normaali lasko-arvo (< 20 mm/h) tai CRP-pitoisuus (< 10 mg/l, [< 1,0 mg/dl]); lääkärin kokonaisarvio sairauden aktiivisuudesta (≤ 5 mm VAS-janalla); aamujäykkyys < 15 minuuttia.

Viikolla 16 kaikki ACR Ped -osatekijät osoittivat kliinisesti merkittävää paranemista lähtötilanteeseen verrattuna (ks. taulukko 9).

Taulukko 9
ACR Ped -osatekijöiden paraneminen lähtötilanteeseen verrattuna viikolla 16^a

	Paranemisprosentti, mediaani
	Golimumabi 30 mg/m ² n ^b = 173
Lääkärin kokonaisarvio sairaudesta (VAS ^c 0–10 cm)	88 %
Koehenkilön/vanhemman kokonaisarvio yleisestä voinnista (VAS 0–10 cm)	67 %
Tulehtuneet nivelet	92 %
Nivelet, joiden liikkuvuus rajoittunut	80 %
Fyysinen toimintakyky CHAQ ^d :n perusteella	50 %
Lasko (mm/h) ^e	33 %

^a lähtötilanne = viikko 0

^b “n” tarkoittaa tutkimuspotilaiden lukumäärää

^c VAS: *Visual Analogue Scale* (kipujana)

^d CHAQ: *Child Health Assessment Questionnaire* (kyselylomake)

^e Lasko (mm/h): millimetriä tunnissa

Ensisijaista vastemuuttujaa eli niiden lasten suhteellista osuutta, jotka olivat saaneet ACR Ped 30 -vasteen viikolla 16, ja joille ei tullut sairauden pahenemisvaihetta viikkojen 16 ja 48 välillä, ei saavutettu. Suurimmalle osalle lapsista pahenemisvaihetta ei tullut viikkojen 16 ja 48 välillä (59 % golimumabi ja metotreksaatti -ryhmässä ja 53 % plasebo ja metotreksaatti -ryhmässä, p = 0,41).

Ensisijaisen vastemuuttujan suhteen tehtiin ennaltamäärätty alaryhmäanalyysi lähtötilanteen CRP-pitoisuuden (≥ 10 mg/l vs. < 10 mg/l) mukaan. Tässä analyysissä plasebo + metotreksaatti -hoitoa

saaneilla havaittiin useammin taudin paheneminen verrattuna golimumabi + metotreksaatti -hoitoa saaneisiin (87 % vs. 40 %, $p = 0,0068$), kun lähtötilanteessa potilaiden CRP-pitoisuus oli ≥ 10 mg/l.

48. viikolla 53 % golimumabi + metotreksaatti -ryhmän ja 55 % plasebo + metotreksaatti -ryhmän lapsista oli saavuttanut ACR Ped 30 -vasteen, ja 40 %:lla golimumabi + metotreksaatti -ryhmän ja 28 %:lla plasebo + metotreksaatti -ryhmän lapsista sairaus oli inaktiivisessa tilassa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset golimumabia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä haavaisen koliitin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Terveille vapaaehtoisille tai nivelreumapotilaille annetun ihonalaisen kerta-annoksen jälkeen golimumabin maksimipitoisuus seerumissa (T_{max}) saavutettiin 2–6 vuorokauden (mediaani) kuluttua. Terveille vapaaehtoisille ihonalaisena injektiona annetun 50 mg:n golimumabiannoksen jälkeen maksimipitoisuuden (C_{max}) keskiarvo $\pm$ keskihajonta oli $3,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g/ml}$.

Golimumabi imeytyi samalla tavoin olkavarren, vatsan ja reiden ihon alle annetun 100 mg:n kerta-annoksen jälkeen, ja absoluuttisen hyötyosuuden keskiarvo oli 51 %. Koska ihon alle annetun golimumabin farmakokinetiikka oli suunnilleen suhteessa annokseen, 50 mg:n tai 200 mg:n golimumabiannoksen absoluuttisen hyötyosuuden oletetaan olevan samanlainen.

Jakautuminen

Laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen jakautumistilavuuden keskiarvo oli 115 ± 19 ml/kg.

Eliminaatio

Golimumabin systeemisen puhdistuman arvioitiin olevan $6,9 \pm 2,0$ ml/vrk/kg. Terminaalisen puoliintumisajan arvioitiin olevan noin 12 ± 3 vuorokautta terveillä vapaaehtoisilla, ja vastaavia arvoja saatiin nivelreumaa, nivelpsoriaasia, selkärankareumaa tai haavaista koliittia sairastavilla potilailla.

Vakaan tilan pitoisuus seerumissa saavutettiin viikkoon 12 mennessä, kun nivelreumaa, nivelpsoriaasia tai selkärankareumaa sairastaville potilaille annettiin golimumabia 50 mg:n annoksina ihon alle 4 viikon välein. Kun golimumabia annettiin 50 mg:n annoksina ihon alle 4 viikon välein samanaikaisesti metotreksaatin kanssa, pienimpien vakaan tilan aikaisten golimumabipitoisuuksien (trough) keskiarvo ($\pm$ keskihajonta) seerumissa oli noin $0,6 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ nivelreumapotilailla, joiden nivelreuma oli aktiivinen metotreksaattihoidosta huolimatta, noin $0,5 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ aktiivista nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla ja noin $0,8 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ selkärankareumapotilailla. Seerumin keskimääräiset golimumabin jäännöspitoisuudet (trough) vakaassa tilassa olivat röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia sairastavilla potilailla samansuuruisia kuin selkärankareumapotilailla, kun golimumabia annettiin 50 mg ihon alle 4 viikon välein.

Nivelreuma-, nivelpsoriaasi- tai selkärankareumapotilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti metotreksaattia, vakaan tilan aikaisten pienimmät golimumabipitoisuudet (trough) olivat noin 30 % pienempiä kuin potilailla, jotka saivat golimumabia samanaikaisesti metotreksaatin kanssa. Suppealla määrällä nivelreumapotilaita, jotka saivat golimumabia ihon alle 6 kuukauden ajan, samanaikainen metotreksaattihoito pienensi golimumabin puhdistumaa noin 36 %. Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti kuitenkin, että tulehduskipulääkkeiden (NSAID), suun kautta otettavien kortikosteroidien tai sulfasalatsiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut golimumabin puhdistumaan.

Kun haavaista koliittia sairastaville potilaille annettiin golimumabia induktioannoksina 200 mg viikolla 0 ja 100 mg viikolla 2 ja sen jälkeen ylläpitoannoksina 50 mg tai 100 mg ihon alle 4 viikon

välein, vakaan tilan golimumabipitoisuus seerumissa saavutettiin noin 14 viikon kuluttua hoidon alkamisesta. Kun golimumabia annettiin ylläpitovaiheessa 50 mg:n tai 100 mg:n annoksina ihon alle 4 viikon välein, vakaan tilan aikaisten pienimpien golimumabipitoisuuksien (trough) keskiarvo seerumissa oli 50 mg annoksia saaneilla potilailla noin $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ ja 100 mg:n annoksia saaneilla noin $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$.

Immunomoduloivien lääkkeiden samanaikainen käyttö ei vaikuttanut oleellisesti vakaan tilan aikaisiin pienimpiin golimumabipitoisuuksiin haavaista koliittia sairastavilla potilailla, jotka saivat golimumabia 50 mg tai 100 mg ihon alle 4 viikon välein.

Potilailla, joille kehittyi vasta-aineita golimumabille, vakaan tilan aikaiset pienimmät golimumabipitoisuudet (trough) olivat yleensä pieniä (ks. kohta 5.1).

Lineaarisuus

Kerta-annoksena laskimoon annetun golimumabin farmakokinetiikka oli nivelreumapotilailla suunnilleen suhteessa annokseen annosalueella 0,1–10,0 mg/kg. Myös terveille tutkittaville annetun ihonalaisen kerta-annoksen jälkeen farmakokinetiikka oli suunnilleen suhteessa annokseen annosalueella 50–400 mg.

Painon vaikutus farmakokinetiikkaan

Tutkimuksessa golimumabin puhdistuma näytti korreloivan positiivisesti potilaan painon kanssa (puhdistuma suurin painavimmilla potilailla) (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Golimumabin farmakokinetiikka määritettiin 173:lla 2–17-vuotiaalla idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavalla lapsella. pJIA-tutkimuksessa niillä lapsilla, jotka saivat golimumabia 30 mg/m² (enintään 50 mg) ihon alle 4 viikon välein, pienimpien vakaan tilan golimumabipitoisuuksien mediaanit olivat samalla tasolla eri ikäryhmissä ja lisäksi samalla tasolla tai hieman korkeampia kuin aikuisilla reumapotilailla, jotka olivat saaneet 50 mg golimumabia 4 viikon välein.

Populaatiofarmakokineettinen/farmakodynaaminen mallinnus ja simulointi pJIA-lapsilla vahvistivat seerumin lääkepitoisuuden perusteella todetun golimumabialtistuksen ja kliinisen tehon välisen yhteyden ja puoltavat sitä, että 50 mg:n golimumabiannos 4 viikon välein vähintään 40 kg painaville pJIA-lapsille saa aikaan samanlaisen lääkealtistuksen, joka on aikuisilla osoitettu tehokkaaksi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Golimumabilla ei ole tehty mutageenisuustutkimuksia, hedelmällisyystutkimuksia eläimillä eikä pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia.

Hiirien hedelmällisyyttä ja yleisiä lisääntymistoimintoja kartoittavassa tutkimuksessa tiineiden hiirien määrä pieneni, kun käytettiin analogista vasta-ainetta, joka estää selektiivisesti hiiren TNF- α :n toiminnallista aktiivisuutta. Ei tiedetä, johtuiko tämä löydös uros- vai naarashiiriin vai molempiin kohdistuneista vaikutuksista. Yksilönkehitykseen kohdistuvaa toksisuutta selvittävässä tutkimuksessa annettiin hiirille samaa analogista vasta-ainetta ja cynomolgus-apinoille golimumabia. Tutkimuksessa ei havaittu viitteitä emoon tai alkioon kohdistuvista toksisista vaikutuksista eikä teratogeenisuudesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-histidiini
L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti
trehaloosi
polysorbaatti 80 (E433)
injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Gotenfia voidaan säilyttää korkeintaan 25 °C:n lämpötilassa yksittäisen korkeintaan 15 vuorokauden pituisen ajanjakson ajan. Säilytysaika ei saa ylittää alkuperäistä koteloon painettua viimeistä käyttöpäivämäärää. Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä on merkittävä koteloon (korkeintaan 15 vuorokautta päivästä, jolloin tuote on otettu pois jääkaapista).

Huoneenlämmössä säilytettyä Gotenfia-valmistetta ei saa palauttaa takaisin jääkaappisäilytykseen. Gotenfia on hävitettävä, jos sitä ei ole käytetty 15 vuorokauden huoneenlämpösäilytyksen aikana.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Gotenfia 50 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

0,5 ml liuosta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa on kiinteä neula (ruostumatonta terästä) sekä neulan suojus (lateksia sisältävää kumia). Gotenfia on saatavana 1 esitäytetyn ruiskun sisältävänä pakkauksena sekä pakkauksena, jossa on 3 esitäytettyä ruiskua. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Gotenfia on saatavana kertakäyttöön tarkoitettussa esitäytetyssä ruiskussa. Jokaisessa pakkauksessa on käyttöohjeet, joissa kerrotaan yksityiskohtaisesti ruiskun käytöstä. Kun esitäytetty ruisku on otettu jääkaapista, odotetaan 30 minuuttia, jotta se lämpenee huoneenlämpöiseksi ennen Gotenfia-valmisteen pistämistä. Ruiskua ei saa ravistaa.

Liuos on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen. Gotenfia-valmistetta ei pidä käyttää, jos liuos on värjäytynyt, samea tai se sisältää silmin nähtäviä vieraita hiukkasia.

Pakkausselosteessa annetaan yksityiskohtaiset ohjeet Gotenfia-valmisteen esitäytetyn ruiskun valmistelusta ja pistoksen ottamisesta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/2009/001 [1 esitötetty ruisku]
EU/1/25/2009/002 [3 esitötettyä ruiskua]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gotenfia 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 1 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 100 mg golimumabia*.

* Ihmisen IgG1κ monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu rekombinantti DNA-teknologialla kiinanhamsterin munasarjasolulinjassa (CHO-solulinjassa).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi ml sisältää 0,2 mg polysorbaatti 80:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku (injektioneste)

Liuos on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen ja väritön tai vaaleankeltainen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Gotenfia, yhdessä metotreksaatin kanssa, on tarkoitettu:

- kohtalaisen tai vaikean, aktiivisen nivelreuman hoitoon aikuisille, kun tautiprosessia hidastavilla reumalääkkeillä (DMARD-lääkkeillä), mukaan lukien metotreksaatti, on saatu riittämätön vaste.
- vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon aikuisille, joita ei ole aiemmin hoidettu metotreksaattilla.

Golimumabin, yhdessä metotreksaatin kanssa, on röntgenkuvien perusteella osoitettu hidastavan nivelvaurioiden etenemisnopeutta sekä parantavan fyysistä toimintakykyä.

Katso tiedot käyttöaiheesta Idiopaattinen juveniili polyartriitti Gotenfia 50 mg -valmisteen valmisteyhteenvedosta.

Nivelpsoriaasi

Gotenfia, yksin tai yhdessä metotreksaatin kanssa, on tarkoitettu aktiivisen ja etenevän nivelpsoriaasin hoitoon aikuisille, kun DMARD-lääkkeillä on saatu riittämätön vaste. Golimumabin on röntgenkuvien perusteella osoitettu hidastavan perifeerisen nivelvaurion etenemistä nivelpsoriaasipotilailla, joilla on symmetrinen moniniveltulehdus (ks. kohta 5.1), sekä parantavan fyysistä toimintakykyä.

Aksiaalinen spondylartriitti

Selkärankareuma

Gotenfia on tarkoitettu vaikean, aktiivisen selkärankareuman hoitoon aikuisille, kun tavanomaisilla hoitomuodoilla saatu vaste on ollut riittämätön.

Röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti

Gotenfia on tarkoitettu vaikean, aktiivisen röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin hoitoon aikuisille, joilla on selviä tulehduslöydöksiä, jotka näkyvät suurentuneena C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuutena ja/tai magneettitutkimuksessa, silloin kun tulehduskipulääkkeillä (NSAIDit) ei ole saatu riittävää hoitovastetta tai kun potilas ei siedä niitä.

Haavainen koliitti

Gotenfia on tarkoitettu kohtalaisen tai vaikean aktiivisen haavaisen koliitin (haavaisen paksusuolitulehduksen) hoitoon aikuisille potilaille, kun tavanomaisilla hoitomuodoilla, kuten kortikosteroideilla ja 6-merkaptopuriinilla tai atsatiopriinilla, saatu vaste on ollut riittämätön tai potilas ei siedä näitä hoitoja tai lääketieteellinen vasta-aihe estää niiden käytön.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin pitää olla perehtynyt nivelreuman, nivelpsoriaasin, selkärankareuman, röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin tai haavaisen koliitin diagnosointiin ja hoitoon. Gotenfia-hoitoa saaville potilaille annetaan potilaskortti.

Annostus

Nivelreuma

50 mg Gotenfia-valmistetta annetaan kerran kuukaudessa, aina samana päivänä kuukaudesta. Gotenfia annetaan yhdessä metotreksaatin kanssa.

Nivelpsoriaasi, selkärankareuma tai röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti

50 mg Gotenfia-valmistetta annetaan kerran kuukaudessa, aina samana päivänä kuukaudesta.

Kaikissa yllä mainituissa käyttöaiheissa käytettävissä olevien tietojen mukaan kliininen vaste saavutetaan yleensä 12–14 viikon kuluessa hoidon aloituksesta (3–4 annoksen jälkeen). Hoidon jatkamista pitää harkita uudelleen niille potilaille, joilla ei nähdä merkkejä hoidollisesta hyödystä tänä aikana.

Potilaat, jotka painavat yli 100 kg

Kaikissa yllä mainituissa käyttöaiheissa yli 100 kg painaville potilaille, joilla on nivelreuma, nivelpsoriaasi, selkärankareuma tai röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti ja joilla ei saavuteta riittävää kliinistä vastetta 3–4 annoksen jälkeen, golimumabiannoksen nostamista tasolle 100 mg kerran kuukaudessa voidaan harkita, ottaen huomioon 100 mg:n annokseen liittyvien tiettyjen vakavien haittavaikutusten riskin suurenemisen verrattuna 50 mg:n annokseen (ks. kohta 4.8). On tarpeen harkita uudelleen hoidon jatkamista niille potilaille, joilla ei 3–4:n 100 mg:n lisäannoksen jälkeen nähdä merkkejä hoidollisesta hyödystä.

Haavainen koliitti

Alle 80 kg painavat potilaat

Gotenfia-valmisteen aloitusannos on 200 mg, jonka jälkeen annetaan 100 mg viikolla 2. Potilaille, joilla vaste on riittävä, annetaan 50 mg viikolla 6 ja sen jälkeen 4 viikon välein. Potilaat, joilla vaste ei ole riittävä, saattavat hyötyä hoidon jatkamisesta 100 mg:n annoksella viikolla 6 ja sen jälkeen 4 viikon välein (ks. kohta 5.1).

80 kg tai enemmän painavat potilaat

Gotenfia-valmisteen aloitusannos on 200 mg, jonka jälkeen annetaan 100 mg viikolla 2 ja sen jälkeen 100 mg 4 viikon välein (ks. kohta 5.1).

Ylläpito-hoidon aikana kortikosteroidiannosta voidaan pienentää asteittain hoitosuosituksen mukaisesti.

Käytettävissä olevien tietojen mukaan kliininen vaste saavutetaan yleensä 12–14 viikon kuluessa hoidon aloituksesta (4 annoksen jälkeen). Hoidon jatkamista pitää harkita uudelleen niille potilaille, joilla ei nähdä merkkejä hoidollisesta hyödystä tänä aikana.

Annoksen unohtaminen

Jos potilas unohtaa pistää Gotenfia-annoksen suunniteltuna päivänä, unohtunut annos pistetään heti kun potilas sen muistaa. Potilasta pitää neuvoa, että hän ei saa ottaa kaksinkertaista annosta korvatakseen unohtamansa annoksen.

Seuraava annos otetaan alla olevien ohjeiden mukaan:

- jos annos on vähemmän kuin 2 viikkoa myöhässä, potilas pistää unohtuneen annoksen ja jatkaa alkuperäisen aikataulun mukaan.
- jos annos on enemmän kuin 2 viikkoa myöhässä, potilas pistää unohtuneen annoksen ja tästä pistospäivästä alkaen laaditaan uusi aikataulu.

Eriyiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Annoksen muuttaminen iäkkäille potilaille ei ole tarpeen.

Munuaisten ja maksan toiminnan heikkeneminen

Golimumabilla ei ole tehty tutkimuksia näissä potilasryhmissä. Annossuosituksia ei voida antaa.

Pediatriset potilaat

Golimumabia 100 mg:n annoksella ei suositella alle 18 vuoden ikäisten lasten hoitoon.

Antotapa

Gotenfia annetaan ihon alle. Kun potilas on saanut riittävän opetuksen pistotekniikasta, hän voi itse pistää lääkkeen, jos lääkäri pitää sitä tarkoituksenmukaisena ja potilaan tilaa seurataan tarpeen mukaan. Potilasta neuvotaan pistämään koko Gotenfia-määrä pakkausselosteessa olevien yksityiskohtaisten käyttöohjeiden mukaan. Jos tarvitaan useita pistoksia, ne on pistettävä kehon eri alueille.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkkeen antamisesta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen tuberkuloosi tai jokin muu vaikea infektio kuten sepsis, ja opportunistiset infektiot (ks. kohta 4.4).

Kohtalainen tai vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA:n luokat III/IV) (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infektiot

Potilaita on tarkkailtava huolellisesti infektioiden, mukaan lukien tuberkuloosin, varalta ennen golimumabihoitoa, sen aikana ja sen päätyttyä. Koska golimumabin eliminaatio saattaa kestää jopa 5 kuukautta, potilaan seurantaa jatketaan koko tämän ajan. Golimumabihoitoa ei enää jatkossa saa antaa, jos potilaalle kehittyy vakava infektio tai sepsis (ks. kohta 4.3).

Golimumabia ei pidä antaa potilaille, joilla on kliinisesti merkittävä, aktiivinen infektio. Varovaisuutta on noudatettava, jos golimumabin käyttöä harkitaan potilaille, joilla on krooninen infektio tai joilla on ollut toistuva infektio. Potilaita pitää neuvoa välttämään altistumista mahdollisille infektioiden riskitekijöille tilanteen mukaan.

Potilaat, jotka käyttävät TNF-estäjiä, ovat alttiimpia saamaan vakavia infektiota. Golimumabia saaneilla potilailla on raportoitu bakteeri-infektioita (mukaan lukien sepsis ja keuhkokuume), mykobakteeri-infektioita (mukaan lukien tuberkuloosi), invasiivisia sieni-infektioita sekä opportunistisia infektiota, myös kuolemaan johtaneita. Joitain näistä vakavista infektiosta on ilmennyt potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaista immunosuppressiivista hoitoa, mikä taustalla olevan sairauden lisäksi saattaa altistaa heidät infektiolle. Potilaita, joille kehittyy uusi infektio golimumabihoidon aikana, pitää tarkkailla huolellisesti ja heille tehdään täydellinen diagnostinen arviointi. Golimumabihoito pitää keskeyttää, jos potilaalle kehittyy uusi vakava infektio tai sepsis, ja hänelle aloitetaan asianmukainen antimikrobinen tai antifungaalinen hoito, kunnes infektio on saatu hallintaan.

Potilailla, jotka ovat asuneet tai matkustaneet alueilla, joilla invasiivisia sieni-infektioita kuten histoplasmoosia, kokkidioidomykoosia tai blastomykoosia esiintyy endeemisenä, pitää golimumabihoidon hyötyjä ja riskejä pohtia huolellisesti ennen hoidon aloitusta. Jos golimumabihoitoa saaneille riskiryhmän potilaille kehittyy vakava systeeminen sairaus, on syytä epäillä invasiivista sieni-infektioita. Diagnosointi ja empiirisen antifungaalisen hoidon antaminen näille potilaille pitää tehdä konsultoimalla invasiivisten sieni-infektioiden hoitoon erikoistunutta lääkäriä, mikäli mahdollista.

Tuberkuloosi

Golimumabia saaneilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia. Merkille pantavaa on, että suurimmassa osassa näistä raporteista tuberkuloosi oli muualle kuin keuhkoihin paikantuvaa, ilmeten joko paikallisena tai laajalle levinneenä tautina.

Ennen golimumabihoidon aloitusta kaikilta potilailta on arvioitava sekä aktiivinen että inaktiivinen (latentti) tuberkuloosi. Tähän arviointiin pitää kuulua yksityiskohtainen selvitys potilaan aiemmista sairauksista sekä henkilökohtainen tuberkuloositausta tai mahdolliset aiemmat tuberkuloosikontaktit sekä aiempi ja/tai nykyinen immunosuppressiivinen hoito. Kaikille potilaille pitää tehdä (paikallisia suosituksia soveltaen) asianmukaiset seulontakokeet, ts. tuberkuliini-ihokoe tai -verikoe ja keuhkoröntgen. On suositeltavaa, että näiden testien suorittaminen kirjataan potilaalle annettavaan potilaskorttiin. Lääkettä määräävän lääkärin on syytä muistaa, että tuberkuliini-ihokokeesta on mahdollista saada vääriä negatiivisia tuloksia, erityisesti vaikeasti sairailta potilailta tai immunosuppressoituilla potilailta.

Jos potilaalla todetaan aktiivinen tuberkuloosi, golimumabihoitoa ei saa aloittaa (ks. kohta 4.3).

Jos epäillään latenttia tuberkuloosia, on syytä konsultoida tuberkuloosin hoitoon perehtynyttä lääkäriä. Kaikissa alla kuvatuissa tilanteissa on golimumabihoidon hyöty/haitta -suhdetta arvioitava erittäin huolellisesti.

Jos todetaan inaktiivinen (latentti) tuberkuloosi, on aloitettava latentin tuberkuloosin hoitoon tarkoitettu tuberkuloosilääkitys paikallisten hoitosuosittelujen mukaisesti ennen golimumabihoidon aloitusta.

Potilaille, joilla on useita tai merkittäviä tuberkuloosin riskitekijöitä ja joilla tulos latentin tuberkuloosin seulontakokeesta on negatiivinen, on syytä harkita tuberkuloosilääkitystä ennen golimumabihoidon aloitusta. Tuberkuloosilääkitystä on syytä harkita myös ennen golimumabihoidon aloitusta potilaille, joilla on aiemmin ollut latentti tai aktiivinen tuberkuloosi, ja joilla asianmukaisen lääkekuurin antoa ei voida varmistaa.

Aktiivista tuberkuloosia on ilmaantunut golimumabihoitoa saaville potilaille hoidettaessa latenttia tuberkuloosia tai sen jälkeen. Golimumabia saavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jotta havaitaan aktiivisen tuberkuloosin merkit ja oireet. Tämä koskee myös potilaita, joilla latentin tuberkuloosin testi oli negatiivinen, sekä potilaita, joita hoidetaan latentin tuberkuloosin vuoksi ja potilaita, jotka ovat aiemmin saaneet hoitoa tuberkuloosi-infektion vuoksi.

Kaikkia potilaita pitää neuvoa ottamaan yhteyttä terveydenhoitohenkilökuntaan, jos golimumabihoidon aikana tai sen jälkeen ilmenee mahdollisia tuberkuloosin merkkejä ja/tai oireita (esimerkiksi itsepintaista yskää, kuihtumista/painon alenemista, lievää kuumetta).

Hepatiitti B -viruksen reaktivaatio

Hepatiitti B:n reaktivaatiota on ilmennyt potilailla, jotka ovat saaneet TNF-antagonistia mukaan lukien golimumabia ja jotka ovat tämän viruksen kroonisia kantajia (ts. pinta-antigeeniposiitivisia). Jotkut tapauksista ovat johtaneet kuolemaan.

Potilailta pitää testata HBV-infektio ennen golimumabihoidon aloitusta. Jos HBV-infektiotestin tulos on positiivinen, on suositeltavaa konsultoida hepatiitti B:n hoitoon erikoistunutta lääkäriä.

HBV:n kantajia, joille golimumabihoito on tarpeen, pitää tarkkailla huolellisesti aktiivisen HBV-infektion merkkien ja oireiden varalta hoidon ajan sekä useita kuukausia hoidon lopettamisen jälkeen. Ei ole olemassa riittäviä tietoja HBV:tä kantavien potilaiden HBV-reaktivaation estosta käytettäessä viruslääkkeitä samanaikaisesti TNF-antagonistihoidon kanssa. Jos potilaalle kehittyy HBV-infektion reaktivaatio, golimumabihoito lopetetaan ja potilaalle aloitetaan tehokas antiviraalinen lääkitys sekä asianmukainen supportiivinen hoito.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

TNF-estäjien mahdollista osuutta maligniteettien kehittymisessä ei tiedetä. Nykytiedon perusteella lymfoomien, leukemian tai muiden maligniteettien kehittymisen mahdollisuutta ei voi sulkea pois TNF-antagonistia saaneilla potilailla. Varovaisuutta on syytä noudattaa harkittaessa TNF-estäjähoitoa potilaille, joilla on aiemmin todettu maligniteetti tai kun harkitaan hoidon jatkamista potilaille, joille kehittyy maligniteetti.

Pediatrinen maligniteetti

TNF-estäjiä saaneilla lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (22-vuotiailla ja sitä nuoremilla) on markkinoillaolon aikaisessa seurannassa raportoitu maligniteetteja, joista osa on johtanut kuolemaan. Potilaat olivat aloittaneet hoidon viimeistään 18 vuoden iässä. Noin puolet tapauksista oli lymfoomia. Muut olivat erilaisia maligniteetteja ja niihin kuului harvinaisia maligniteetteja, jotka tavallisesti liittyvät immunosuppressioon. Maligniteettien kehittymisen mahdollisuutta ei voi sulkea pois TNF-estäjiä saaneilla lapsilla ja nuorilla.

Lymfooma ja leukemia

TNF-estäjillä, mukaan lukien golimumabi, tehtyjen kliinisten tutkimusten vertailevissa osioissa on TNF-estäjiä saaneilla potilailla todettu enemmän lymfoomia kuin verrokkiryhmän potilailla. Golimumabilla tehdyissä faasi IIb:n ja faasi III:n kliinisissä nivelreuma-, nivelpsoriaasi- ja selkärankareumatutkimuksissa lymfoomien ilmaantuvuus golimumabia saaneilla potilailla oli suurempi kuin normaaliväestössä on odotettavissa. Golimumabihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu leukemiaa. Taustalla oleva lymfooma- ja leukemiariski on suurentunut nivelreumapotilailla, joilla on pitkäaikainen, hyvin aktiivinen ja tulehduksellinen tauti, mikä vaikeuttaa riskin arviointia.

Muita TNF-estäjiä saaneilla potilailla on markkinoille tulon jälkeen raportoitu harvoin hepatospleenistä T-solulymfoomaa (HSTCL) (ks. kohta 4.8). Tämän harvinaisen T-solulymfoomatyypin taudinkulku on hyvin aggressiivinen ja johtaa yleensä kuolemaan. Suurin osa tapauksista on esiintynyt teini-ikäisillä pojilla ja nuorilla aikuisilla miehillä, joista lähes kaikki saivat samanaikaisesti atsatiopriinia (AZA) tai 6-merkaptopuriinia (6-MP) tulehduksellisen suolistosairauden hoitoon. AZA- tai 6-MP-hoidon ja golimumabin samanaikaisen käytön mahdollisia riskejä on punnittava huolellisesti. Hepatospleenisen T-solulymfooman riskiä ei voida sulkea pois TNF-estäjiä käytettäessä.

Maligniteetit, muut kuin lymfooma

Golimumabilla tehdyissä faasi IIb:n ja faasi III:n kliinisten tutkimusten vertailevissa osioissa nivelreumassa, nivelpsoriaasissa, selkärankareumassa ja haavaisessa koliitissa muiden maligniteettien kuin lymfooman ilmaantuvuus (pois lukien ei-melanooma ihosyöpä) oli sama golimumabiryhmässä ja verrokeilla.

Paksusuolen dysplasia / syöpä

Ei tiedetä, vaikuttaako golimumabihoito dysplasian tai paksusuolisyövän kehittymisen riskiin. Seulontatutkimuksia dysplasian toteamiseksi on tehtävä säännöllisin välein ennen hoidon aloittamista ja koko taudin keston ajan kaikille haavaista koliittia sairastaville potilaille, joilla on suurentunut dysplasian tai paksusuolisyövän riski (esimerkiksi potilaille, joilla on pitkäaikainen haavainen koliitti tai primaarinen sklerosoiva kolangiitti) tai joilla on aiemmin todettu dysplasia tai paksusuolisyöpä. Näihin seurantatutkimuksiin kuuluvat kolonoskopia ja biopsiat paikallisten suositusten mukaisesti. Jos golimumabia saavalla potilaalla on hiljattain diagnosoitu dysplasia, hoidon riskejä ja hyötyjä on punnittava tarkoin ja harkittava, pitäisikö potilaan hoitoa jatkaa.

Eksploraatiivisessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin golimumabin käyttöä potilaille, joilla on vaikea itsestään astma, raportoitiin enemmän maligniteetteja golimumabia saaneilla potilailla kuin verrokeilla (ks. kohta 4.8). Tämän havainnon merkitystä ei tiedetä.

Eksploraatiivisessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin toisen anti-TNF-aineen infliksimabin käyttöä keskivaikeaa tai vaikeaa kroonista keuhkohtaumatauti (COPD) sairastavilla potilailla, infliksimabia saaneilla raportoitiin enemmän maligniteetteja, lähinnä keuhkoissa tai pään ja kaulan alueella, kuin verrokkiryhmässä. Kaikki potilaat olivat tupakoineet runsaasti. Varovaisuutta on siksi noudatettava käytettäessä mitä tahansa TNF-antagonistia COPD-potilaille, kuten myös potilaille, joilla maligniteettiriski on kohonnut runsaan tupakoinnin vuoksi.

Ihosyövät

Melanoomaa ja merkelinsolukarsinoomaa on raportoitu TNF-salpaajahoidon, mukaan lukien golimumabia, saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa tehdä säännöllinen ihotutkimus, erityisesti potilaille, joilla on ihosyövän riskitekijöitä.

Sydämen vajaatoiminta

TNF-estäjiä, mukaan lukien golimumabia, saaneilla potilailla on raportoitu sydämen vajaatoiminnan pahenemista sekä sydämen vajaatoiminnan uusia ilmaantumisia. Jotkut tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Kliinisessä tutkimuksessa toisella TNF-antagonistilla havaittiin sydämen vajaatoiminnan pahenemista sekä sydämen vajaatoiminnasta johtuvan kuolleisuuden lisääntymistä. Golimumabia ei ole tutkittu potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta. Golimumabia on käytettävä varoen potilaille,

joilla on lievä sydämen vajaatoiminta (NYHA:n luokat I/II). Potilaiden tilaa pitää seurata tarkoin ja golimumabihoito on keskeytettävä niillä potilailla, joille ilmaantuu uusia tai pahenevia sydämen vajaatoiminnan oireita (ks. kohta 4.3).

Neurologiset tapahtumat

TNF-estäjien käyttöön, mukaan lukien golimumabi, on liittynyt keskushermoston demyelinisoivien sairauksien, mukaan lukien multippeli skleroosin ja perifeerisen demyelinisoivan sairauden, ilmaantumisia tai kliinisten oireiden ja/tai radiografisten löydösten pahenemisia. Jos potilaalla on aiempi tai äskettäin puhjennut demyelinisoiva sairaus, anti-TNF-hoidon hyödyt ja haitat on arvioitava huolellisesti ennen golimumabihoidon aloitusta. Golimumabihoidon lopettamista pitää harkita, jos näitä sairauksia ilmaantuu (ks. kohta 4.8).

Kirurgiset toimenpiteet

Golimumabihoitoa saaneille potilaille tehdyistä kirurgisista toimenpiteistä, mukaan lukien artroplastia, on vain rajoitetusti turvallisuustietoa. Pitkä puoliintumisaika pitää ottaa huomioon, jos suunnitellaan kirurgista toimenpidettä. Kirurgista hoitoa tarvitsevaa potilasta, joka saa golimumabia, on tarkkailtava huolellisesti infektioiden varalta. Tilanteen mukaan on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin.

Immunosuppressio

On mahdollista, että TNF-estäjät, mukaan lukien golimumabi, vaikuttavat puolustusmekanismeihin infektoita ja maligniteetteja vastaan, sillä TNF toimii välittäjänä tulehduksessa ja muuntaa soluvälitteisiä immuunivasteita.

Autoimmuuniprosessi

Anti-TNF-hoidon aiheuttama suhteellinen TNF α -vaje saattaa johtaa autoimmuuniprosessin käynnistymiseen. Jos golimumabihoitoa saaneelle potilaalle kehittyy lupuksen kaltaiseen oireyhtymään viittaavia oireita ja jos potilaalle kehittyy vasta-aineita kaksisäikeiselle DNA:lle, golimumabihoito pitää lopettaa (ks. kohta 4.8).

Hematologiset reaktiot

TNF-estäjiä, mukaan lukien golimumabi, saaneilla potilailla on raportoitu pansytopeniaa, leukopeniaa, neutropeniaa, agranulosytoosia, aplastista anemiaa ja trombosytopeniaa. Kaikkia potilaita pitää neuvoa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy veren dyskrasiaan viittaavia merkkejä ja oireita (esim. itsepintaista kuumetta, mustelmia, verenvuotoa, kalpeutta). Golimumabihoidon lopettamista pitää harkita potilaille, joilla on varmistettu olevan merkittäviä hematologisia poikkeamia.

TNF-estäjien ja anakinran samanaikainen anto

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin vakavia infektoita ja neutropeniaa käytettäessä samanaikaisesti anakinraa ja toista TNF-estäjää, etanerseptiä, eikä yhdistelmähoidolla saavutettu kliinistä lisähyötyä. Tällä yhdistelmähoidolla havaittujen haittavaikutusten luonteen huomioiden samanlaista toksisuutta voi olla seurauksena käytettäessä anakinraa myös yhdessä muiden TNF-estäjien kanssa. Golimumabin antamista samanaikaisesti anakinran kanssa ei suositella.

TNF-estäjien ja abataseptin samanaikainen anto

Kliinisissä tutkimuksissa TNF-estäjien ja abataseptin samanaikaiseen käyttöön on liittynyt infektioiden, mukaan lukien vakavien infektioiden, riskin lisääntyminen verrattuna hoitoon pelkillä TNF-estäjillä, eikä yhdistelmähoidolla saavutettu kliinistä lisähyötyä. Golimumabin antamista samanaikaisesti abataseptin kanssa ei suositella.

Muiden biologisten lääkkeiden samanaikainen anto

Golimumabin käytöstä samanaikaisesti muiden, samaan käyttöaiheeseen kuin golimumabi tarkoitettujen biologisten lääkkeiden kanssa ei ole riittävästi tietoa. Golimumabin samanaikaista käyttöä näiden biologisten lääkkeiden kanssa ei suositella johtuen infektioriskin suurenemisen mahdollisuudesta sekä muista mahdollisista farmakologisista yhteisvaikutuksista.

Vaihtaminen biologisesta DMARD-lääkkeestä toiseen

Varovaisuutta on noudatettava ja potilaiden seuranta jatkettava, kun vaihdetaan biologisesta lääkevalmisteesta toiseen (erilaiset molekyylit tai erilaiset vaikutusmekanismit), sillä biologisten aktiivisuuksien päällekkäisyys saattaa entisestään lisätä haittavaikutusten, muun muassa infektioiden, riskiä.

Rokotukset / hoidolliset tartunnanaiheuttajat

Golimumabihoitoa saaville potilaille voidaan antaa samanaikaisesti rokotuksia eläviä rokotteita lukuun ottamatta (ks. kohdat 4.5 ja 4.6). Anti-TNF-hoitoa saavista potilaista on vain rajallisesti tietoa vaikutuksista rokotevasteeseen elävillä rokotteilla tai näiden rokotteiden sisältämien mikrobien aiheuttamista sekundaari-infektioista. Elävien rokotteiden käyttö voi johtaa kliinisiin infektioihin, mukaan lukien laajalle levinneisiin infektioihin.

Hoidollisten tartunnanaiheuttajien, kuten elävien heikennettyjen bakteerien, muunlainen käyttö (esim. virtsarakon BCG-huuhteluun syövän hoidossa) voi johtaa kliinisiin infektioihin, mukaan lukien laajalle levinneisiin infektioihin. On suositeltavaa, että hoidollisia tartunnanaiheuttajia ei anneta samanaikaisesti golimumabin kanssa.

Allergiset reaktiot

Markkinoillaolon aikaisessa käytössä on golimumabin antamisen jälkeen raportoitu vakavia systeemisiä yliherkkyysoireita (mukaan lukien anafylaktinen reaktio). Jotkut näistä reaktioista ilmenivät ensimmäisen golimumabiannoksen jälkeen. Jos ilmenee anafylaktinen reaktio tai muita vakavia allergisia reaktioita, golimumabin antaminen pitää keskeyttää välittömästi ja aloittaa asianmukainen hoito.

Herkkyys lateksille

Esitetyt ruiskun neulan suojus on valmistettu kuivasta luonnonkumista, joka sisältää lateksia. Se saattaa aiheuttaa allergisen reaktion lateksille herkistyneillä henkilöillä.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Nivelreumassa, nivelpsoriaasissa, selkärankareumassa ja haavaisessa koliitissa tehdyissä faasi III:n tutkimuksissa ei havaittu kokonaiseroja haittatapahtumissa, vakavissa haittatapahtumissa tai vakavissa infektioissa 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, jotka saivat golimumabia, kun heitä verrattiin nuorempiin potilaisiin. Varovaisuutta on kuitenkin syytä noudattaa hoidettaessa iäkkäitä potilaita ja on kiinnitettävä erityistä huomiota infektioiden ilmaantumiseen. Röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia koskevaan tutkimukseen osallistui vain alle 45-vuotiaita potilaita.

Munuaisten ja maksan toiminnan heikkeneminen

Golimumabilla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia potilailla, joilla munuaisten tai maksan toimintakyky on heikentynyt. Golimumabia on käytettävä varoen potilaille, joilla maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,2 mg polysorbaatti 80:tä per esitötetty ruisku, mikä vastaa pitoisuutta 0,2 mg/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Lääkitysvirheen mahdollisuus

Gotenfia-valmisteella on myyntilupa kahdelle ihon alle annettavalle vahvuudelle, 50 mg ja 100 mg. On tärkeää, että käytetään oikeaa vahvuutta, jotta saadaan annostusohjeen mukainen oikea annos (ks. kohta 4.2). On noudatettava huolellisuutta, että potilas saa oikean vahvuuden, jotta varmistetaan, ettei hän saa ali- tai yliannosta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Samanaikainen käyttö muiden biologisten lääkkeiden kanssa

Yhdistelmähoitoa golimumabilla ja muilla golimumabin kanssa samaan käyttöaiheeseen annettavilla biologisilla lääkkeillä, mukaan lukien anakinra ja abatasepti, ei suositella (ks. kohta 4.4).

Elävät rokotteet / hoidolliset tartunnanaiheuttajat

Eläviä rokotteita ei pidä antaa samanaikaisesti golimumabihoidon kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Hoidollisia tartunnanaiheuttajia ei pidä antaa samanaikaisesti golimumabin kanssa (ks. kohta 4.4).

Metotreksaatti

Vaikka metotreksaatin samanaikainen käyttö nostaa golimumabin vakaan tilan pienimpiä (trough) pitoisuuksia nivelreuma-, nivelpsoriaasi- ja selkärankareumapotilaissa, käytettävissä olevien tietojen mukaan ei ole tarvetta golimumabin tai metotreksaatin annosten muuttamiseen (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä asianmukaista raskauden ehkäisyä ja jatkettava sen käyttöä vähintään 6 kuukauden ajan viimeisen golimumabihoidon jälkeen.

Raskaus

Raskauden aikaisesta altistumisesta golimumabille on olemassa kohtalaisen laajat tiedot. Saatavilla on prospektiivisesti kerätyt tiedot noin 400 raskaudesta, jotka päättyivät elävän lapsen syntymään ja joissa lopputulos on tiedossa. Näistä raskauksista 220:ssä altistuminen oli tapahtunut ensimmäisellä raskauskolmanneksella. Pohjois-Euroopassa tehdyssä väestöpohjaisessa tutkimuksessa, jossa arvioitiin tietoja 131 raskaudesta (ja 134 lapsesta), merkittäviä synnynnäisiä epämuodostumia todettiin kuudella 134:stä golimumabille kohdussa altistuneesta lapsesta (4,5 %:lla). Ei-biologiselle systeemiselle hoidolle kohdussa altistuneilla lapsilla vastaava osuus oli 599 / 10 823 (5,5 %) ja tutkimuksen taustaväestössä 4,6 %. Sekoittavien tekijöiden suhteen korjattu kerroinsuhde oli 0,79 (95 %:n luottamusväli 0,35–1,81) verrattaessa golimumabille altistuneita lapsia ei-biologiselle systeemiselle hoidolle altistuneisiin lapsiin ja 0,95 (95 %:n luottamusväli 0,42–2,16) verrattaessa golimumabille altistuneita lapsia taustaväestöön.

Johtuen TNF-inhibitiosta, raskauden aikana annettu golimumabi saattaa vaikuttaa vastasyntyneen normaaliin immuunivasteeseen. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen

kehitykseen (ks. kohta 5.3). Kliinistä kokemusta on vain vähän. Golimumabia pitäisi käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi tarpeen.

Golimumabi läpäisee istukan. Kun TNF:n toimintaa estävää monoklonaalista vasta-ainetta on annettu raskauden aikana, vasta-ainetta on havaittu hoitoa saaneille naisille syntyneiden lasten seerumista jopa 6 kuukauden ajan. Näillä lapsilla saattaa infektioriski täten olla suurentunut. Elävien rokotteiden antamista lapsille, jotka ovat altistuneet golimumabille kohdussa, ei suositella 6 kuukauteen äidin viimeisen raskaudenaikaisen golimumabi-injektion jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö golimumabi ihmisillä äidinmaitoon tai imeytyykö se äidinmaitoa saaneen lapsen elimistöön. Golimumabin osoitettiin kulkeutuvan maitoon apinoilla ja koska ihmisen immunoglobuliinit erittyvät rintamaitoon, nainen ei saa imettää golimumabihoidon aikana eikä vähintään 6 kuukauteen golimumabihoidon jälkeen.

Hedelmällisyys

Golimumabilla ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia eläimillä. Hedelmällisyystutkimuksessa, joka tehtiin hiirillä käyttäen analogista vasta-ainetta, joka selektiivisesti estää hiirten TNF- α :n funktionaalista aktiviteettia, ei havaittu merkittävää vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Golimumabilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Gotenfia-valmisteen annon jälkeen saattaa kuitenkin ilmetä heitehuimausta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ylähengitystieinfektio oli yleisin raportoitu haittavaikutus nivelreuman, nivelpsoriaasin, selkärankareuman, röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin ja haavaisen koliitin keskeisten tutkimusten vertailevassa vaiheessa. Sitä ilmeni 12,6 %:lla golimumabia saaneista potilaista ja 11,0 %:lla verrokkiryhmän potilaista. Vakavimpia golimumabilla raportoituja haittavaikutuksia ovat vakavat infektiot (mukaan lukien sepsis, keuhkokuume, tuberkuloosi, invasiiviset sieni-infektiot ja opportunistiset infektiot), demyelinisoivat sairaudet, B-hepatiitin reaktivaatio, sydämen vajaatoiminta, autoimmuuniprosessit (lupuksen kaltainen oireyhtymä), hematologiset reaktiot, vakavat systeemiset yliherkkyysoireyhtymät (mukaan lukien anafylaktinen reaktio), vaskuliitti, lymfooma ja leukemia (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 on lueteltu haittavaikutukset, joita ilmeni kliinisissä tutkimuksissa ja joita on raportoitu golimumabin markkinoillaolon aikaisessa maailmanlaajuisessa käytössä. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kaikissa esiintymistihyysryhmissä haittavaikutukset on lueteltu vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1
Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin yleinen:	Ylähengitystieinfektio (nasofaryngiitti, nielutulehdus, kurkunpääntulehdus ja riniitti)

MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
	Yleinen:	Bakteeri-infektiot (kuten selluliitti), alahengitystieinfektio (kuten keuhkokuume), virusinfektiot (kuten influenssa ja herpes), keuhkoputkitulehdus, sinuiitti, pinnalliset sieni-infektiot, absessi
	Melko harvinainen:	Sepsis mukaan lukien septinen sokki, pyelonefriitti
	Harvinainen:	Tuberkuloosi, opportunistiset infektiot (kuten invasiiviset sieni- infektiot [histoplasmoosi, kokkidioidomykoosi, pneumokystoosi], bakteeri-infektiot, epätyypilliset mykobakteeri-infektiot ja alkueläinperäiset infektiot), B-hepatiitin reaktivaatio, bakteerin aiheuttama niveltulehdus, infektiivinen bursiitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Melko harvinainen:	Neoplasmat (kuten ihosyöpä, okasolusyöpä ja melanosyyttiluomi)
	Harvinainen:	Lymfooma, leukemia, melanooma, merkelinsolukarsinooma
	Tuntematon:	Hepatospleeninen T-solulymfooma*, Kaposin sarkooma
Veri ja imukudos	Yleinen:	Leukopenia (mukaan lukien neutropenia), anemia
	Melko harvinainen:	Trombosytopenia, pansytopenia
	Harvinainen:	Aplastinen anemia, agranulosoosi
Immuunijärjestelmä	Yleinen:	Allergiset reaktiot (bronkospasmi, yliherkkyys, urtikaria), positiivinen autovasta-aine
	Harvinainen:	Vakava systeeminen yliherkkyysreaktio (mukaan lukien anafylaktinen reaktio), vaskuliitti (systeeminen), sarkoidoosi
Umpieritys	Melko harvinainen:	Kilpirauhasen häiriö (kuten kilpirauhasen vajaatoiminta, kilpirauhasen liikatoiminta ja struuma)
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Melko harvinainen:	Veren glukoosiarvon kohoaminen, lipidiarvon kohoaminen
Psyykkiset häiriöt	Yleinen:	Masennus, unettomuus

MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Hermosto	Yleinen:	Heitehuimaus, päänsärky, tuntoharha
	Melko harvinainen:	Tasapainohäiriöt
	Harvinainen:	Demyelinisoiva sairaus (sentraalinen sekä perifeerinen), makuhäiriö
Silmät	Melko harvinainen:	Näköhäiriöt (kuten näön sumentuminen ja heikentynyt näöntarkkuus), sidekalvotulehdus, silmäallergia (kuten kutina ja ärsytys)
Sydän	Melko harvinainen:	Rytmihäiriö, iskeeminen sepelvaltimosairaus
	Harvinainen:	Sydämen vajaatoiminta (uusi tai paheneva)
Verisuonisto	Yleinen:	Kohonnut verenpaine
	Melko harvinainen:	Tromboosi (kuten laskimon tai aortan), punastuminen
	Harvinainen:	Raynaud'n oireyhtymä
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen:	Astma ja vastaavanlaiset oireet (kuten hengityksen vinkuminen ja keuhkoputkien supistusherkkyyys)
	Melko harvinainen:	Interstitiaali keuhkosairaus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen:	Dyspepsia, maha-suolikanavan sekä vatsan kipu, pahoinvointi, maha-suolikanavan tulehdukselliset sairaudet (kuten mahatulehdus ja koliitti), suutulehdus
	Melko harvinainen:	Ummetus, gastroesofageaalinen refluksitauti
Maksa ja sappi	Yleinen:	Alaniiniaminotransferaasiarvon kohoaminen, aspartaattiaminotransferaasiarvon kohoaminen
	Melko harvinainen:	Sappikivitauti, maksan häiriöt
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen:	Kutina, ihottuma, alopesia, ihotulehdus
	Melko harvinainen:	Rakkulainen ihoreaktio, psoriaasi (uusi tai olemassa olevan psoriaasin paheneminen, kämmenten/jalkapohjien sekä märkärakkulainen), urtikaria
	Harvinainen:	Jäkälää muistuttavat reaktiot, ihon eksfoliaatio, vaskuliitti (kutaaninen)
	Tuntematon:	Dermatomyosiitin oireiden paheneminen

MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinainen:	Lupuksen kaltainen oireyhtymä
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen:	Virtsarakon häiriöt, munuaiseen liittyvät häiriöt
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen:	Rintoihin liittyvät häiriöt, kuukautisiin liittyvät häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen:	Kuume, voimattomuus, pistokohdan reaktio (kuten pistokohdan punoitus, urtikaria, kovettuma, kipu, mustelmat, kutina, ärsytys ja tuntoharha), epämiellyttävä tunne rinnassa
	Harvinainen:	Paranemisen hidastuminen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Yleinen:	Luunmurtumat

* Havaittu muilla TNF-estäjillä.

Tässä osiossa golimumabin käyttöaika esitetään seuranta-ajan keskilukuna (mediaani, noin 4 vuotta) erittelemättä golimumabin annoksia. Jos golimumabin käyttöä kuvataan annoksittain, seuranta-ajan mediaani vaihtelee (noin 2 vuotta, kun annos on 50 mg, ja noin 3 vuotta, kun annos on 100 mg), sillä potilaat ovat saattaneet siirtyä annoksesta toiseen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Keskeisten tutkimusten vertailevassa vaiheessa ylähengitystieinfektio oli yleisin haittavaikutus, jota raportoitiin 12,6 %:lla golimumabia saaneista potilaista (ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti: 60,8; 95 %:n luottamusväli: 55,0; 67,1) ja verrokkiryhmässä 11,0 %:lla (ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti: 54,5; 95 %:n luottamusväli: 46,1; 64,0). Tutkimusten vertailevissa sekä ei-vertailevissa osioissa, joissa seuranta-ajan mediaani oli noin 4 vuotta, ylähengitystieinfektioiden ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti oli 34,9 tapahtumaa; 95 %:n luottamusväli: 33,8; 36,0 golimumabia saaneilla potilailla.

Keskeisten tutkimusten vertailevassa vaiheessa infektiota havaittiin 23,0 %:lla golimumabia saaneista potilaista (ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti: 132,0; 95 %:n luottamusväli: 123,3; 141,1) ja verrokkiryhmässä 20,2 %:lla (ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti: 122,3; 95 %:n luottamusväli: 109,5; 136,2). Tutkimusten vertailevissa sekä ei-vertailevissa osioissa, joissa seuranta-ajan mediaani oli noin 4 vuotta, infektioiden ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti oli 81,1 tapahtumaa; 95 %:n luottamusväli: 79,5; 82,8 golimumabia saaneilla potilailla.

Nivelreumaa, nivelpsoriaasia, selkärankareumaa ja röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia koskevien tutkimusten vertailevassa vaiheessa vakavia infektiota havaittiin 1,2 %:lla golimumabia saaneista potilaista ja 1,2 %:lla verrokkiryhmässä. Vakavien infektioiden ilmaantuvuus seuranta-ajan 100 potilasvuotta kohti nivelreumaa, nivelpsoriaasia, selkärankareumaa ja röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia koskevien tutkimusten vertailevassa vaiheessa oli 7,3; 95 %:n luottamusväli: 4,6; 11,1 golimumabia 100 mg saaneiden ryhmässä, 2,9; 95 %:n luottamusväli: 1,2; 6,0 golimumabia 50 mg saaneiden ryhmässä ja 3,6; 95 %:n luottamusväli: 1,5; 7,0 plaseboryhmässä. Haavaisen koliitin golimumabi-induktiohoidosta tehtyjen tutkimusten vertailevassa vaiheessa vakavia infektiota todettiin 0,8 %:lla golimumabihoitoa saaneista potilaista ja 1,5 %:lla verrokkiryhmässä. Golimumabia saaneilla potilailla todettuja vakavia infektiota olivat tuberkuloosi, bakteeri-infektiot mukaan lukien sepsis ja keuhkokuume, invasiiviset sieninfektiot ja muut opportunistiset infektiot. Jotkut näistä infektiosta ovat johtaneet kuolemaan. Keskeisten tutkimusten vertailevissa sekä ei-vertailevissa osioissa, joissa seuranta-ajan mediaani oli enintään 3 vuotta, 100 mg golimumabia

saaneiden ryhmässä vakavien infektioiden, mukaan lukien opportunistiset infektiot ja tuberkuloosi, ilmaantuvuus oli suurempi kuin 50 mg golimumabia saaneiden ryhmässä. Kaikkien vakavien infektioiden ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti oli 4,1; 95 %:n luottamusväli: 3,6; 4,5 golimumabia 100 mg saaneilla potilailla ja 2,5; 95 %:n luottamusväli: 2,0; 3,1 golimumabia 50 mg saaneilla potilailla.

Maligniteetit

Lymfooma

Lymfoomien ilmaantuvuus oli keskeisissä tutkimuksissa golimumabia saaneilla potilailla suurempi kuin normaaliväestössä on odotettavissa. Näiden tutkimusten vertailevissa sekä ei-vertailevissa osioissa, joissa seurantavaiheen mediaani oli enintään 3 vuotta, lymfooman ilmaantuvuus oli suurempi 100 mg golimumabia saaneiden potilaiden ryhmässä kuin 50 mg golimumabia saaneiden potilaiden ryhmässä. Lymfooma todettiin 11 potilaalla (yhdeällä 50 mg golimumabia saaneiden ryhmässä ja kymmenellä 100 mg golimumabia saaneiden ryhmässä). Ilmaantuvuus (95 %:n luottamusväli) seuranta-ajan 100 potilasvuotta kohti oli 0,03 tapahtumaa (0,00; 0,15) 50 mg golimumabia saaneilla ja 0,13 tapahtumaa (0,06; 0,24) 100 mg golimumabia saaneilla sekä 0,00 tapahtumaa (0,00; 0,57) plasebolla. Pääosa lymfoomista ilmaantui GO-AFTER-tutkimuksessa, jossa tutkimukseen otettavat potilaat olivat aiemmin saaneet TNF-estäjiä ja joilla sairaus oli pitkäkestoisempi ja huonommin hoitoon reagoiva (ks. kohta 4.4).

Maligniteetit, muut kuin lymfooma

Keskeisten tutkimusten vertailevassa vaiheessa sekä noin 4 vuoden pituisena seuranta-aikana muiden maligniteettien kuin lymfoomien (pois lukien ei-melanooma ihosyöpä) ilmaantuvuus oli sama golimumabi- ja verrokkiryhmissä. Noin 4 vuoden seuranta-aikana muiden maligniteettien kuin lymfoomien (pois lukien ei-melanooma ihosyöpä) ilmaantuvuus oli sama kuin väestössä keskimäärin.

Keskeisten tutkimusten vertailevissa ja ei-vertailevissa vaiheissa, joissa seuranta-ajan mediaani oli enintään 3 vuotta, ei-melanooma ihosyöpää todettiin 5 potilaalla plaseboryhmässä, 10 potilaalla 50 mg golimumabia saaneiden ryhmässä ja 31 potilaalla 100 mg golimumabia saaneiden ryhmässä. Ilmaantuvuus (95 %:n luottamusväli) seuranta-ajan 100 potilasvuotta kohti oli 0,36 (0,26; 0,49) yhdistetyssä golimumabia saaneiden ryhmässä ja 0,87 (0,28; 2,04) plasebolla.

Keskeisten tutkimusten vertailevassa ja ei-vertailevassa vaiheessa, jossa seuranta-ajan mediaani oli enintään 3 vuotta, muita maligniteetteja kuin melanoomaa, ei-melanooma ihosyöpää ja lymfoomia, todettiin 5 potilaalla plaseboryhmässä, 21 potilaalla 50 mg golimumabia saaneiden ryhmässä ja 34 potilaalla 100 mg golimumabia saaneiden ryhmässä. Ilmaantuvuus (95 %:n luottamusväli) seuranta-ajan 100 potilasvuotta kohti oli 0,48 (0,36; 0,62) yhdistetyssä golimumabia saaneiden ryhmässä ja 0,87 (0,28; 2,04) plasebolla (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä astmatutkimuksissa raportoidut tapahtumat

Eksploraatiivisessa kliinisessä tutkimuksessa vaikeaa, itsepintaista astmaa sairastavat potilaat saivat latausannoksen golimumabia (150 % sovitusta hoitoannoksesta) ihon alle viikolla 0 ja sen jälkeen 200 mg golimumabia, 100 mg golimumabia tai 50 mg golimumabia joka 4. viikko ihon alle viikolle 52 asti. Yhdistetyissä golimumabiryhmissä (n = 230) raportoitiin 8 maligniteettia ja plaseboa saaneilla ei yhtään (n = 79). Lymfooma raportoitiin 1 potilaalla, ei-melanooma ihosyöpä 2 potilaalla ja muita maligniteetteja 5 potilaalla. Mitään erityistä kasautumista tietyntyyppisiin maligniteetteihin ei todettu.

Tutkimuksen plasebovertailussa osiossa maligniteettien ilmaantuvuus (95 %:n luottamusväli) 100 seuranta-ajan potilasvuotta kohti oli 3,19 (1,38; 6,28) golimumabia saaneiden ryhmässä. Tässä tutkimuksessa lymfoomien ilmaantuvuus 100 seuranta-ajan potilasvuotta kohti (95 %:n luottamusväli) oli golimumabia saaneiden ryhmässä 0,40 (0,01; 2,20), ei-melanooma ihosyöpien ilmaantuvuus 0,79 (0,10; 2,86) ja muiden maligniteettien 1,99 (0,64; 4,63). Plaseboa saaneilla potilailla näiden maligniteettien ilmaantuvuus (95 %:n luottamusväli) 100 seuranta-ajan potilasvuotta kohti oli 0,00 (0,00; 2,94). Tämän havainnon merkitystä ei tiedetä.

Neurologiset tapahtumat

Keskeisten tutkimusten vertailevissa ja ei-vertailevissa vaiheissa, joissa seuranta-ajan mediaani oli enintään 3 vuotta, demyelinaation ilmaantuvuus oli suurempi 100 mg golimumabia saaneilla potilailla kuin 50 mg golimumabia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Maksaentsyymien kohoaminen

Keskeisten nivelreuma- ja nivelpsoriaasitutkimusten vertailevassa vaiheessa tapahtui lievää ALAT-arvojen kohoamista (> 1 ja < 3 x normaalin ylärajan) samassa laajuudessa golimumabia saaneilla sekä verrokeilla nivelreuma- ja nivelpsoriaasitutkimuksissa (22,1–27,4 %:lla potilaista). Selkärankareumaa ja röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia koskevassa tutkimuksessa golimumabia saaneilla potilailla esiintyi enemmän lievää ALAT-arvojen kohoamista (26,9 %) kuin verrokeilla (10,6 %). Keskeisten nivelreuma- ja nivelpsoriaasitutkimusten vertailevissa ja ei-vertailevissa vaiheissa, joissa seuranta-ajan mediaani oli noin 5 vuotta, lievän ALAT-arvojen kohoamisen ilmaantuvuus oli yhtä suuri golimumabia saaneilla potilailla kuin verrokeilla nivelreumassa ja nivelpsoriaasissa tehdyissä tutkimuksissa. Haavaisen koliitin keskeisten golimumabi-induktiotutkimusten vertailevassa vaiheessa, lievää ALAT-arvojen kohoamista (> 1 ja < 3 x normaalin ylärajan) esiintyi samassa määrin golimumabia saaneilla (8,0 %) ja vertailuryhmän potilailla (6,9 %). Haavaisen koliitin keskeisten tutkimusten vertailevissa ja ei-vertailevissa vaiheissa, joissa seuranta-ajan mediaani oli noin 2 vuotta, lievää ALAT-arvojen kohoamista esiintyi 24,7 %:lla potilaista, jotka saivat golimumabia haavaisen koliitin tutkimuksen ylläpitovaiheessa.

Keskeisten nivelreuma- ja selkärankareumatutkimusten vertailevassa vaiheessa ≥ 5 x normaalin ylärajan yli kohonneet ALAT-arvot olivat melko harvinaisia ja niitä todettiin useammin golimumabia saaneilla potilailla (0,4–0,9 %) kuin verrokeilla (0,0 %). Tätä suuntausta ei havaittu nivelpsoriaasipotilaiden populaatiossa. Keskeisten nivelreuma-, nivelpsoriaasi- ja selkärankareumatutkimusten vertailevissa ja ei-vertailevissa vaiheissa, joissa seuranta-ajan mediaani oli 5 vuotta, ALAT-arvojen kohoamista ≥ 5 x normaalin ylärajan yli todettiin saman verran golimumabia saaneilla kuin verrokeilla. Yleensä nämä kohoamiset olivat oireettomia ja poikkeamat vähenivät tai hävisivät joko jatkamalla golimumabin antoa tai keskeyttämällä se tai muuttamalla muuta samanaikaista lääkitystä. Röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia koskevan tutkimuksen vertailevissa ja ei-vertailevissa vaiheissa (enintään 1 vuosi) ei havaittu yhtään tapausta. Haavaisen koliitin keskeisten golimumabi-induktiotutkimusten vertailevissa vaiheissa, ALAT-arvojen kohoamista ≥ 5 x normaalin ylärajan yli esiintyi samassa määrin golimumabia saaneilla (0,3 %) ja plaseboa saaneilla (1,0 %) potilailla. Haavaisen koliitin keskeisten tutkimusten vertailevissa ja ei-vertailevissa vaiheissa, joissa seuranta-ajan mediaani oli noin 2 vuotta, ALAT-arvojen kohoamista ≥ 5 x normaalin ylärajan yli todettiin 0,8 %:lla golimumabia saaneista potilaista haavaisen koliitin tutkimuksen ylläpito-osiossa.

Keskeisissä nivelreumaa, nivelpsoriaasia, selkärankareumaa ja röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia koskevissa tutkimuksissa yhdelle golimumabia saaneelle nivelreumatutkimukseen osallistuneelle potilaalle, jolla oli aiempia poikkeamia maksassa sekä tilannetta sekoittava lääkitys, kehittyi ei-infektioosi fataali maksatulehdus ja keltatauti. Golimumabin roolia tähän myötävaikuttavana tai tätä pahentavana tekijänä ei voi sulkea pois.

Pistokohdan reaktiot

Keskeisten tutkimusten vertailevissa vaiheissa 5,4 % golimumabia saaneista potilaista ja 2,0 % verrokkiryhmän potilaista sai pistokohdan reaktion. Golimumabin vasta-aineiden esiintyminen saattaa lisätä pistokohdan reaktioiden riskiä. Suurin osa pistokohdan reaktioista oli lieviä tai kohtalaisia, ja yleisin ilmenemismuoto oli pistokohdan punoitus. Pistokohdan reaktiot eivät yleensä johtaneet lääkevalmisteen käytön lopettamiseen.

Vertailevissa faasi IIb:n ja/tai faasi III:n nivelreumaa, nivelpsoriaasia, selkärankareumaa, röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia sekä vaikeaa itsepintaista astmaa koskevissa tutkimuksissa ja faasi II/III:n haavaista koliittia koskevissa tutkimuksissa yhdellekään golimumabia saaneista potilaista ei ilmaantunut anafylaktisia reaktioita.

Autoimmuunivasta-aineet

Keskeisten tutkimusten vertailevissa ja ei-vertailevissa vaiheissa yhden vuoden pituisena seuranta-aikana 3,5 % golimumabia saaneista potilaista ja 2,3 % verrokkiryhmän potilaista tuli ANA-positiivisiksi (tiitterit 1:160 tai enemmän). Anti-dsDNA-vasta-aineita esiintyi vuoden pituisena seuranta-aikana 1,1 prosentilla potilaista, jotka olivat lähtötilanteessa anti-dsDNA-negatiivisia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisessä tutkimuksessa on annettu jopa 10 mg/kg:n suuruisia kerta-annoksia laskimoon ilman annosta rajoittavaa toksisuutta. Yliannostustapauksessa on suositeltavaa, että potilasta tarkkaillaan haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta sekä aloitetaan välittömästi asiaankuuluva oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, tuumorinekroositekijä alfan (TNF- α) estäjät, ATC-koodi: L04AB06

Gotenfia on biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: <https://www.ema.europa.eu>.

Vaikutusmekanismi

Golimumabi on ihmisen monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu suurella affiniteetillä bioaktiivisiin ihmisen TNF- α :n liukoisiin ja transmembraanisiin muotoihin ja muodostaa pysyviä komplekseja niiden kanssa, mikä estää TNF- α :n sitoutumisen reseptoreihinsa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

On osoitettu, että sitoutuessaan ihmisen TNF:ään golimumabi neutraloi TNF- α :n aiheuttamaa adheesiomolekyylien E-selektiinin, VCAM-1:n (vascular cell adhesion molecule-1) ja ICAM-1:n (intercellular adhesion molecule-1) ilmentymistä solujen pinnassa ihmisen endoteelisoluissa. *In vitro* golimumabi esti myös TNF:n indusoimaa interleukiini-6:n (IL-6:n), IL-8:n ja granulositytti-makrofagikasvutekijän (GM-CSF) vapautumista ihmisen endoteelisoluissa.

C-reaktiivisen proteiinin (CRP) arvot paranivat plaseboryhmiin verrattuina, ja golimumabihoito laski merkitsevästi seerumin IL-6:n, ICAM-1:n, matriksimetalloproteiinaasi-3:n (MMP-3:n) ja verisuonten endoteelikasvutekijän (VEGF) pitoisuuksia lähtöarvosta vertailuhoitoon verrattuna. Lisäksi TNF- α -pitoisuus pieneni nivelreuma- ja selkärankareumapotilailla ja IL-8:n pitoisuus laski nivelpsoriaasipotilailla. Muutokset todettiin ensimmäisessä arvioinnissa (viikolla 4) ensimmäisen golimumabiannoksen jälkeen, ja ne säilyivät yleensä viikkoon 24 asti.

Kliininen teho

Nivelreuma

Golimumabin teho osoitettiin kolmessa plasebokontrolloidussa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa. Tutkimuksissa oli mukana yli 1 500 potilasta, jotka olivat ≥ 18 -vuotiaita ja

joilla oli vähintään 3 kuukautta ennen seulontaa diagnosoitu kohtalaisen aktiivinen tai hyvin aktiivinen nivelreuma ACR:n (American College of Rheumatology) kriteerien perusteella. Potilailla oli vähintään 4 turvonnutta ja 4 aristavaa niveltä. Golimumabi tai plasebo annettiin injektioina ihon alle 4 viikon välein.

GO-FORWARD-tutkimuksessa arvioitiin 444 potilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma vakioannoksina (vähintään 15 mg/viikko) annetusta metotreksaattihoidosta huolimatta ja jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet TNF-estäjiä. Potilaat saivat satunnaistetusti plaseboa + metotreksaattia, golimumabia 50 mg + metotreksaattia, golimumabia 100 mg + metotreksaattia tai golimumabia 100 mg + plaseboa. Plaseboa + metotreksaattia saaneille potilaille vaihdettiin viikon 24 jälkeen hoidoksi golimumabi 50 mg + metotreksaatti. Viikolla 52 potilaat aloittivat avoimen pitkäaikaisen jatkotutkimuksen.

GO-AFTER-tutkimuksessa arvioitiin 445 potilasta, jotka olivat aikaisemmin saaneet yhtä tai useampaa TNF-estäjää, adalimumabia, etanerseptiä tai infliksimabia. Potilaat saivat satunnaistetusti plaseboa, golimumabia 50 mg tai golimumabia 100 mg. Potilaat saivat jatkaa tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD) metotreksaatin, sulfasalasiinin ja/tai hydroksiklorokiinin samanaikaista käyttöä tutkimuksen aikana. Aikaisemman TNF-estäjähoidon lopettamisen syiksi ilmoitettiin tehon puuttuminen (58 %), potilas ei sietänyt hoitoa (13 %) ja/tai muut kuin hoidon turvallisuuteen tai tehoon liittyvät syyt (29 %, pääasiassa taloudelliset syyt).

GO-BEFORE-tutkimuksessa arvioitiin 637 potilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma ja jotka eivät olleet saaneet metotreksaattia ja joita ei ollut aiemmin hoidettu TNF-estäjillä. Potilaat satunnaistettiin saamaan plaseboa + metotreksaattia, golimumabia 50 mg + metotreksaattia, golimumabia 100 mg + metotreksaattia tai golimumabia 100 mg + plaseboa. Viikolla 52 potilaat aloittivat avoimen jatkovaiheen, jossa niille potilaille, jotka olivat saaneet plaseboa + metotreksaattia ja joilla oli vähintään yksi arka tai turvonnut nivel, vaihdettiin hoidoksi golimumabi 50 mg + metotreksaatti.

GO-FORWARD-tutkimuksessa toinen ensisijainen päätetapahtuma oli ACR20-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 14 ja toinen HAQ-toimintakykyindeksin (Health Assessment Questionnaire, HAQ) paraneminen lähtötilanteeseen verrattuna viikolla 24. GO-AFTER-tutkimuksessa ensisijainen päätetapahtuma oli ACR20-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 14.

GO-BEFORE-tutkimuksessa ensisijaiset päätetapahtumat olivat ACR50-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 24 ja muutos lähtötilanteesta van der Heijde-modifioidulla Sharpin asteikolla (vdH-S) viikolla 52. Ensisijaisten päätetapahtumien lisäksi arvioitiin golimumabihoitoon vaikuttavaa nivelulehduksen merkkeihin ja oireisiin, röntgenologiseen vasteeseen, fyysiseen toimintakykyyn sekä terveyteen liittyvään elämänlaatuun.

Tehoa kuvaavissa tuloksissa ei havaittu yleisiä kliinisesti merkittäviä eroja 50 mg:n ja 100 mg:n golimumabiannosten välillä, kun niitä oli annettu yhdessä metotreksaatin kanssa 104 viikon ajan GO-FORWARD- ja GO-BEFORE-tutkimuksissa ja 24 viikon ajan GO-AFTER-tutkimuksessa. Jokaisessa nivelreumatutkimuksessa tutkimusasetelman mukaisesti potilaat saivat jatkovaiheessa vaihdellen 50 mg:n tai 100 mg:n golimumabiannoksia tutkijalääkärin harkinnan mukaan.

Merkit ja oireet

Taulukossa 2 ovat tärkeimmät golimumabin 50 mg:n annoksella viikoilla 14, 24 ja 52 GO-FORWARD-, GO-AFTER- ja GO-BEFORE-tutkimuksissa saavutetut ACR-tulokset, joita kuvataan seuraavassa. Vasteet todettiin ensimmäisessä arvioinnissa (viikolla 4) ensimmäisen golimumabiannoksen jälkeen.

GO-FORWARD-tutkimuksessa 89 koehenkilöstä, jotka satunnaistettiin saamaan golimumabia 50 mg + metotreksaattia, 48 sai tätä hoitoa edelleen viikolla 104. Näistä 40 potilasta sai ACR20-vasteen, 33 ACR50-vasteen ja 24 ACR70-vasteen viikolla 104. Niillä potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat golimumabia, havaitut ACR20/50/70-vasteet olivat samanlaisia viikoilla 104–256.

GO-AFTER-tutkimuksessa ACR20-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus oli suurempi golimumabihoitoa kuin plaseboa saaneessa ryhmässä riippumatta siitä, mikä oli ilmoitettu syyksi yhden tai useamman aikaisemman TNF-estäjähoiton lopettamiseen.

Taulukko 2
GO-FORWARD-, GO-AFTER- ja GO-BEFORE-tutkimusten vertailevien osioiden tärkeimmät tehoa kuvaavat tulokset

	GO-FORWARD Aktiivinen nivelreuma metotreksaattihoidosta (MTX) huolimatta		GO-AFTER Aktiivinen nivelreuma, saaneet aikaisemmin yhtä tai useampaa TNF-estäjää		GO-BEFORE Aktiivinen nivelreuma, eivät saaneet aikaisemmin metotreksaattia (MTX)	
	Plasebo + MTX	Golimumabi 50 mg + MTX	Plasebo	Golimumabi 50 mg	Plasebo + MTX	Golimumabi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Hoitovaste, % potilaista						
ACR 20						
Viikko 14	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
Viikko 24	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
Viikko 52	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ACR 50						
Viikko 14	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
Viikko 24	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
Viikko 52	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ACR 70						
Viikko 14	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
Viikko 24	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
Viikko 52	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

^a n tarkoittaa satunnaistettuja potilaita; kutakin päätetapahtumaa varten arvioitavissa oleva todellinen potilasmäärä voi vaihdella ajankohdasta riippuen.

* p ≤ 0,001

NA: Ei oleellinen

GO-BEFORE-tutkimuksessa ensisijainen analyysi potilailla, joilla oli kohtalainen tai vaikea nivelreuma (yhdistetyt golimumabi 50 ja 100 mg + metotreksaatti -ryhmät vs. pelkkä metotreksaatti ACR50-vasteelle) ei ollut tilastollisesti merkitsevä viikolla 24 (p = 0,053). Viikolla 52 kokonaispopulaatiossa ACR-vasteen saaneiden potilaiden osuus golimumabia 50 mg + metotreksaattia saaneiden ryhmässä oli yleisesti korkeampi, mutta ei tilastollisesti merkitsevästi erilainen kuin pelkkää metotreksaattia saaneilla (ks. taulukko 2). Lisäanalyysyjä tehtiin sellaisten potilaiden alaryhmissä, joilla oli vaikea, aktiivinen ja etenevä nivelreuma. Golimumabi 50 mg + metotreksaatti -hoidolla oli yleisesti suurempi teho kuin pelkällä metotreksaatilla indikoidussa populaatiossa verrattuna kokonaispopulaatioon.

GO-FORWARD- ja GO-AFTER-tutkimuksissa todettiin kliinisesti merkittävät ja tilastollisesti merkitsevät vasteet taudin aktiivisuutta mittaavalla DAS28-asteikolla (Disease Activity Scale 28) kumpanakin etukäteen määriteltynä arviointiajankohtana, viikolla 14 ja viikolla 24 (p ≤ 0,001). Potilailla, jotka pysyivät siinä golimumabihoidossa, jota saamaan heidät satunnaistettiin tutkimuksen alussa, DAS28-vasteet säilyivät viikolle 104 asti. Niillä potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat golimumabia, DAS28-vasteet olivat samanlaisia viikoilla 104–256.

GO-BEFORE-tutkimuksessa mitattiin merkittävä kliininen vaste, joka määritettiin ACR70-vasteen säilymisenä yhtäjaksoisesti 6 kuukauden ajan. Viikolla 52 15 % potilaista golimumabia 50 mg + metotreksaattia saaneiden ryhmässä ja vastaavasti 7 % potilaista plaseboa + metotreksaattia saaneiden ryhmässä sai merkittävän kliinisen vasteen ($p = 0,018$). 159 potilaista, jotka oli satunnaistettu saamaan golimumabia 50 mg + metotreksaattia, 96 sai tätä hoitoa edelleen viikolla 104. Näistä 85 potilasta sai ACR20-vasteen, 66 sai ACR50-vasteen ja 53 sai ACR70-vasteen viikolla 104. Niillä potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat golimumabia, havaitut ACR20/50/70-vasteet olivat samanlaisia viikoilla 104–256.

Röntgenologinen vaste

GO-BEFORE-tutkimuksessa arvioitiin käsiin/ranteiden ja jalkojen rakenteellisia vaurioita vdH-S-pistemäärän muutoksella lähtötilanteesta, jonka pisteytys koostuu röntgenologisista mittauksista nivelerosoiden määrästä ja koosta ja nivelvälin kaventumisesta. Taulukossa 3 on esitetty golimumabin 50 mg:n annoksella viikolla 52 saadut tärkeimmät tulokset.

Niiden potilaiden lukumäärä, joilla ei havaittu uusia eroosioita tai joilla vdH-S-kokonaispistemäärän muutos lähtötilanteesta oli ≤ 0 , oli merkittävästi suurempi golimumabia saaneiden ryhmässä kuin verrokkiryhmässä ($p = 0,003$). Viikolla 52 havaitut röntgenologiset vaikutukset säilyivät viikolle 104 asti. Niillä potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat golimumabia, röntgenologiset vaikutukset olivat samanlaisia viikoilla 104–256.

Taulukko 3
Keskimääräiset röntgenologiset muutokset lähtötilanteesta (keskihajonta, SD)
kokonaispistemääränä vdH-S -asteikolla viikolla 52 GO-BEFORE-tutkimuksen
kokonaispopulaatiossa

	Plasebo + MTX	Golimumabi 50 mg + MTX
n^a	160	159
Kokonaispistemäärä		
Lähtötilanne	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Muutos lähtötilanteesta	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Eroosiopistemäärä		
Lähtötilanne	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Muutos lähtötilanteesta	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Nivelvälin kaventumista kuvaava pistemäärä		
Lähtötilanne	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Muutos lähtötilanteesta	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n tarkoittaa satunnaistettuja potilaita

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Fyysinen toimintakyky ja terveyteen liittyvä elämänlaatu

GO-FORWARD- ja GO-AFTER-tutkimuksissa fyysistä toimintakykyä ja toiminnanvajavuutta (disability) arvioitiin erillisenä päätetapahtumana HAQ DI -toimintakykyindeksiä käyttäen. Näissä tutkimuksissa golimumabi paransi HAQ DI -indeksiä kliinisesti merkittävästi ja tilastollisesti merkitsevästi lähtöarvosta vertailuryhmään verrattuna viikkoon 24 mennessä. Potilailla, jotka pysyivät siinä golimumabihoidossa, jota saamaan heidät satunnaistettiin tutkimuksen alussa, HAQ DI -indeksin paraneminen säilyi viikolle 104 asti. Niillä potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat golimumabia, HAQ-toimintakykyindeksin paraneminen oli samanlaista viikoilla 104–256.

GO-FORWARD-tutkimuksessa todettiin golimumabihoitoa saaneiden potilaiden terveyteen liittyvän elämänlaadun kliinisesti merkittävä ja tilastollisesti merkitsevä paraneminen SF-36-asteikon fyysistä toimintakykyä mittaavalla osiolla plaseboa saaneisiin potilaisiin verrattuna viikolla 24. Potilailla, jotka pysyivät siinä golimumabihoidossa, jota saamaan heidät satunnaistettiin tutkimuksen alussa, SF-36-asteikon fyysistä toimintakykyä mittaavalla osiolla havaittu paraneminen säilyi viikolle 104

asti. Niillä potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat golimumabia, SF-36-asteikon fyysistä toimintakykyä mittaavalla osiolla havaittu paraneminen oli samanlaista viikoilla 104–256. GO-FORWARD- ja GO-AFTER-tutkimuksissa todettiin väsymyksen tilastollisesti merkitsevä paraneminen väsymystä mittaavalla FACIT-F-asteikolla (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue).

Nivelpsoriaasi

Golimumabin tehoa ja turvallisuutta verrattiin plaseboon satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (GO-REVEAL) 405 aikuispotilaalla, joilla oli aktiivinen nivelpsoriaasi (≥ 3 turvonnutta ja ≥ 3 aristavaa niveltä) tulehduskipulääkkeiden (NSAID) tai tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD) käytöstä huolimatta. Tämän tutkimuksen potilaiden nivelpsoriaasi oli diagnosoitu vähintään 6 kuukautta aikaisemmin, ja heillä oli vähintään lievä psoriaattinen tauti. Mukaan otettiin potilaita kustakin nivelpsoriaasityypistä, joita olivat moniniveltulehdus, johon ei liittynyt reumakyhmyjä (43 %), epäsymmetrinen perifeerinen niveltulehdus (30 %), kärkinivelten (DIP-nivelten) tulehdus (15 %), spondyliitti, johon liittyi perifeerinen artriitti (11 %) ja arthrititis mutilans -niveltulehdus (1 %). Aikaisempaa hoitoa TNF-estäjillä ei sallittu. Golimumabi tai plasebo annettiin injektioina ihon alle 4 viikon välein. Potilaat saivat satunnaistetusti plaseboa, golimumabia 50 mg tai golimumabia 100 mg. Plaseboa saaneet potilaat siirrettiin viikon 24 jälkeen golimumabia 50 mg saavaan ryhmään. Viikolla 52 potilaat siirtyivät avoimeen pitkäaikaiseen jatkotutkimukseen. Noin 48 % potilaista jatkoi metotreksaattihoitoa vakioannostuksella (≤ 25 mg/viikko). Ensisijaiset päätetapahtumat olivat ACR20-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 14 ja nivelpsoriaasiin mukautetulla vdH-S-asteikolla saadun kokonaispistemäärän muutos lähtötilanteesta viikolla 24.

Tehoa kuvaavissa tuloksissa ei havaittu yleisiä kliinisesti merkittäviä eroja 50 mg:n ja 100 mg:n golimumabiannosten välillä viikolle 104 asti. Tutkimusasetelman mukaisesti potilaat saivat jatkovaiheessa vaihdellen 50 mg:n tai 100 mg:n golimumabiannoksia tutkijalääkäriin harkinnan mukaan.

Merkit ja oireet

Taulukossa 4 ovat tärkeimmät 50 mg:n annoksella saavutetut tulokset viikoilla 14 ja 24, ja niitä kuvataan alla.

Taulukko 4
GO-REVEAL-tutkimuksen tärkeimmät tehoa kuvaavat tulokset

	Plasebo	Golimumabi 50 mg*
n ^a	113	146
Hoitovaste, % potilaista		
ACR 20		
Viikko 14	9 %	51 %
Viikko 24	12 %	52 %
ACR 50		
Viikko 14	2 %	30 %
Viikko 24	4 %	32 %
ACR 70		
Viikko 14	1 %	12 %
Viikko 24	1 %	19 %
PASI^b 75^c		
Viikko 14	3 %	40 %
Viikko 24	1 %	56 %

* p < 0,05 kaikissa vertailuissa

^a n tarkoittaa satunnaistettuja potilaita; kutakin päätetapahtumaa varten arvioitavissa oleva todellinen potilasmäärä voi vaihdella ajankohdasta riippuen.

^b Psoriasis Area and Severity Index

^c Perustuu niiden potilaiden alaryhmään, joilla psoriaasin osuus ihon pinta-alasta (BSA) oli ≥ 3 % lähtötilanteessa, 79 potilasta (69,9 %) plaseboryhmässä ja 109 potilasta (74,3 %) 50 mg:n golimumabiannoksia saaneessa ryhmässä.

Vaste havaittiin ensimmäisessä arvioinnissa (viikolla 4) ensimmäisen golimumabiannoksen jälkeen. Samanlaiset ACR20-vasteet todettiin viikolla 14 nivelpsoriaasin alatyypeissä moniniveltulehdus, johon ei liittynyt reumakyhmyjä, ja epäsymmetrinen perifeerinen niveltulehdus. Muissa nivelpsoriaasin alatyypeissä potilasmäärät olivat niin pieniä, ettei pätevää arviota voitu tehdä. Golimumabihoitoa saaneissa ryhmissä vasteet olivat samansuuruisia riippumatta siitä, saivatko potilaat samanaikaisesti metotreksaattia vai eivät. Golimumabia 50 mg:n annoksina saaneeseen ryhmään satunnaistetuista 146 potilaasta 70 jatkoi edelleen tätä hoitoa viikolla 104. Näistä 70 potilaasta ACR20-vaste todettiin 64 potilaalla, ACR50-vaste 46 potilaalla ja ACR70-vaste 31 potilaalla. Niillä potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat golimumabia, havaitut ACR20/50/70-vasteet olivat samanlaisia viikoilla 104–256.

Myös DAS28-asteikolla todettiin tilastollisesti merkitsevä vaste viikoilla 14 ja 24 ($p < 0,05$).

Viikolla 24 golimumabihoitoa saaneilla potilailla havaittiin paranemista nivelpsoriaasille tyypillistä perifeeristä aktiivisuutta mittaavissa parametreissa (esim. turvonneiden nivelten lukumäärä, kipeiden/aristavien nivelten lukumäärä, daktyliitti ja entesiitti). Golimumabihoito paransi merkitsevästi fyysistä toimintakykyä HAQ DI -toimintakykyindeksillä arvioituna. Myös terveyteen liittyvä elämänlaatu parani merkitsevästi SF-36-asteikon fyysisen ja psyykkisen osion yhdistettyjen tulosten perusteella. DAS28- ja HAQ DI -vasteet säilyivät viikolle 104 asti niiden potilaiden ryhmässä, jotka jatkoivat samaa golimumabihoitoa, johon heidät oli tutkimuksen alussa satunnaistettu. Niillä potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat golimumabia, DAS28-vasteet ja HAQ-toimintakykyindeksin paraneminen olivat samanlaisia viikoilla 104–256.

Röntgenologinen vaste

Molempien käsien ja jalkojen rakenteellisia vaurioita arvioitiin radiologisesti nivelpsoriaasiin mukautetulla vdH-S-asteikolla, jossa olivat mukana myös sormien kärkinivelet, käyttämällä kriteerinä pistemäärän muutosta lähtötilanteesta.

Golimumabihoito 50 mg:n annoksina hidasti perifeerisen nivelvaurion etenemistä plaseboon verrattuna viikolla 24 tehtyjen mittausten perusteella, kun kriteerinä oli modifioidulla vdH-S-asteikolla saadun kokonaispistemäärän muutos lähtöarvosta (pisteiden keskiarvo $\pm$ SD oli plaseboryhmässä $0,27 \pm 1,3$ ja golimumabiryhmässä $-0,16 \pm 1,3$; $p = 0,011$). Niistä 146 potilaasta, jotka oli satunnaistettu 50 mg:n golimumabiannoksia saavaan ryhmään, 52 viikon röntgentutkimusten tulokset olivat käytettävissä 126 potilaasta, joista 77 prosentilla tauti ei ollut edennyt lähtötilanteeseen verrattuna. Viikolla 104 röntgentutkimusten tulokset olivat käytettävissä 114 potilaasta, ja heistä 77 prosentilla tauti ei ollut edennyt lähtötilanteeseen verrattuna. Potilaista, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat golimumabia, niiden osuus, joilla tauti ei ollut edennyt lähtötilanteesta viikoilla 104–256, oli samansuuruinen.

Aksiaalinen spondylartriitti

Selkärankareuma

Golimumabin tehoa ja turvallisuutta verrattiin plaseboon satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (GO-RAISE) 356 aikuispotilaalla, joilla oli aktiivinen selkärankareuma (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI] pistearvo ≥ 4 ja kipujanalla (VAS) mitattu kokoselän kipu ≥ 4 asteikolla 0–10 cm). Tutkimukseen otetuilla potilailla oli aktiivinen tauti tämänhetkisestä tai aikaisemmasta tulehduskipulääkityksestä (NSAID) tai tautiprosessia hidastavasta reumalääkityksestä (DMARD) huolimatta, eivätkä he olleet saaneet aikaisemmin TNF-estäjiä. Golimumabi tai plasebo annettiin injektioina ihon alle 4 viikon välein. Potilaille annettiin satunnaistetusti plaseboa, golimumabia 50 mg tai golimumabia 100 mg, ja he saivat jatkaa samanaikaista tautiprosessia hidastavaa reumalääkitystä (DMARD) (metotreksaattia, sulfasalatsiinia ja/tai hydroksiklorokiinia). Ensisijainen päätetapahtuma oli ASAS20-vasteen (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group) saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 14. Plasebovertailuun perustuvat tehoa kuvaavat tulokset kerättiin ja analysoitiin 24 viikon ajalta.

Taulukossa 5 ovat tärkeimmät 50 mg:n annoksella saadut tulokset ja niitä kuvataan alla. Tehoa kuvaavissa tuloksissa ei havaittu yleisiä kliinisesti merkittäviä eroja 50 mg:n ja 100 mg:n golimumabiannosten välillä viikolle 24 asti. Tutkimusasetelman mukaisesti potilaat saivat jatkovaiheessa vaihdellen 50 mg:n tai 100 mg:n golimumabiannoksia tutkijalääkäriin harkinnan mukaan.

Taulukko 5
GO-RAISE-tutkimuksen tärkeimmät tehoa kuvaavat tulokset

	Plasebo	Golimumabi 50 mg*
n ^a	78	138
Hoitovaste, % potilaista		
ASAS 20		
Viikko 14	22 %	59 %
Viikko 24	23 %	56 %
ASAS 40		
Viikko 14	15 %	45 %
Viikko 24	15 %	44 %
ASAS 5/6		
Viikko 14	8 %	50 %
Viikko 24	13 %	49 %

* p ≤ 0,001 kaikissa vertailuissa

^a n tarkoittaa satunnaistettuja potilaita; kutakin päätetapahtumaa varten arvioitavissa oleva todellinen potilasmäärä voi vaihdella ajankohdasta riippuen.

Potilaista, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat golimumabia, ASAS20- ja ASAS40-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus oli samansuuruinen viikoilla 24–256.

Viikoilla 14 ja 24 todettiin myös tilastollisesti merkitsevät vasteet BASDAI-50, -70 ja -90-vasteen (p ≤ 0,017) perusteella. Tärkeimmissä taudin aktiivisuutta mittaavissa tuloksissa havaittiin paranemista ensimmäisessä arvioinnissa (viikolla 4) ensimmäisen golimumabiannoksen jälkeen, ja muutokset säilyivät viikkoon 24 asti. Niillä potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat golimumabia, havaitut BASDAI-vasteen muutokset lähtötilanteesta olivat samansuuruksia viikoilla 24–256. Viikolla 14 todettuun ASAS20-vasteeseen perustuva teho oli yhdenmukainen riippumatta tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD) (metotreksaatin, sulfasalatsiinin ja/tai hydroksiklorokiinin) käytöstä, HLA-B27-antigeenistatuksesta tai lähtötilanteen CRP-arvosta.

Golimumabihoito johti merkittävään fyysisen toimintakyvyn paranemiseen arvioituna BASFI-indeksin muutoksena lähtötilanteeseen verrattuna viikoilla 14 ja 24. Terveysteen liittyvä elämänlaatu oli myös parantunut merkitsevästi SF-36-asteikon fyysisen osion pistearvon perusteella viikoilla 14 ja 24. Niillä potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa ja saivat golimumabia, fyysisen toimintakyvyn ja terveyteen liittyvän elämänlaadun paraneminen olivat samansuuruksia viikoilla 24–256.

Röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti

GO-AHEAD

Golimumabin turvallisuutta ja tehoa verrattiin plaseboon satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (GO-AHEAD) 197 aikuispotilaalla, joilla oli vaikea aktiivinen röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti (eli potilailla, jotka täyttivät ASAS-luokittelun kriteerit aksiaaliselle spondylartriitille, mutta eivät täyttäneet modifioituja New York -kriteerejä selkärankareumalle). Tähän tutkimukseen otetuilla potilailla oli aktiivinen tauti (BASDAI ≥ 4 ja kipujanalla (VAS) mitattu kokoselän kipu ≥ 4 asteikolla 0–10 cm) senhetkisestä tai aikaisemmasta tulehduskipulääkityksestä huolimatta, eivätkä he olleet saaneet aikaisemmin biologisia lääkkeitä, kuten TNF-estäjiä. Potilaat satunnaistettiin saamaan plaseboa tai golimumabia 50 mg ihon alle 4 viikon

välein. Viikolla 16 potilaat aloittivat avoimen vaiheen, jossa kaikki potilaat saivat golimumabia 50 mg ihon alle 4 viikon välein viikolle 48 asti, ja tehon arviointia jatkettiin viikolle 52 ja turvallisuusseurantaa viikolle 60 asti. Noin 93 % potilaista, jotka saivat golimumabia avoimen vaiheen alussa (viikolla 16), jatkoi hoitoa tutkimuksen loppuun (viikolle 52) asti. Analyysit tehtiin sekä kaikkien hoidettujen potilaiden joukolla (N = 197) että niiden potilaiden joukolla, joilla oli objektiivisia tulehduslöydöksiä (N = 158, määriteltiin lähtötilanteessa suurentuneena C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuutena ja/tai magneettitutkimuksessa näkyvänä risti-suoliluunivelen tulehduksena). Plasebovertailuun perustuvat tehoa kuvaavat tulokset kerättiin ja analysoitiin 16 viikon ajalta. Ensisijainen päätetapahtuma oli ASAS 20 -vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 16. Keskeiset tulokset on esitetty taulukossa 6 ja kuvattu jäljempänä.

Taulukko 6
GO-AHEAD-tutkimuksen tärkeimmät tehoa kuvaavat tulokset viikolla 16

Oireiden ja merkkien paraneminen				
	Kaikki hoidetut potilaat		Potilaat, joilla oli objektiivisia tulehduslöydöksiä	
	Plasebo	Golimumabi 50 mg	Plasebo	Golimumabi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Hoitovaste, % potilaista				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
ASAS osittainen remissio	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C ^b < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
Risti-suoliluunivelen tulehduksen esto magneettitutkimuksella mitattuna				
	Plasebo	Golimumabi 50 mg	Plasebo	Golimumabi 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Risti-suoliluunivelen SPARCC ^d MRI -pistemäärän keskimääräinen muutos	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

a n kuvaa satunnaistettuja ja hoitoa saaneita potilaita

b Selkärankareuman aktiivisuutta kuvaava indeksi (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein (Kaikki hoidetut potilaat, plaseboryhmä, N = 90; Kaikki hoidetut potilaat, golimumabi 50 mg -ryhmä, N = 88; Potilaat, joilla oli objektiivisia tulehduslöydöksiä, plaseboryhmä, N = 71; Potilaat, joilla oli objektiivisia tulehduslöydöksiä, golimumabi 50 mg -ryhmä, N = 71))

c n kuvaa niiden potilaiden määrää, joista oli saatavilla tiedot magneettitutkimuksesta lähtötilanteessa ja viikolla 16

d SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

** p < 0,0001 golimumabin ja plasebon vertailuille

* p < 0,05 golimumabin ja plasebon vertailuille

Vaikea-asteisen aktiivisen röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin oireissa ja merkeissä osoitettiin viikolla 16 plaseboon verrattuna tilastollisesti merkitseviä parannuksia potilailla, jotka olivat saaneet golimumabia 50 mg:n annoksella (taulukko 6). Parannuksia todettiin ensimmäisessä arvioinnissa (viikolla 4) golimumabin ensimmäisen annoksen jälkeen. Magneettitutkimuksella mitatussa SPARCC-pistemäärässä todettiin viikolla 16 plaseboon verrattuna tilastollisesti merkitsevä risti-suoliluunivelen tulehduksen väheneminen potilailla, jotka olivat saaneet golimumabia 50 mg:n annoksella (taulukko 6). Myös kokoselän kipuna ja yöllisenä selkäkipuna kipujanalla (VAS) arvioidussa kivussa sekä ASDAS-C-pisteinä mitatussa taudin aktiivisuudessa osoitettiin viikolla 16

plaseboon verrattuna tilastollisesti merkitsevä parannus lähtötilanteesta potilailla, jotka olivat saaneet golimumabia 50 mg:n annoksella ($p < 0,0001$).

Selkärangan liikkuvuudessa BASMI-indeksillä (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) arvioituna ja fyysisessä toimintakyvyssä BASFI-indeksillä arvioituna osoitettiin tilastollisesti merkitseviä parannuksia golimumabia 50 mg:n annoksella saaneilla potilailla verrattuna plaseboa saaneisiin potilaisiin ($p < 0,0001$). ASQoL- ja EQ-5D -mittarilla sekä SF-36-mittarin fyysisinä ja psyykkisinä komponentteina arvioitu terveyteen liittyvä elämänlaatu parani golimumabia saaneilla potilailla huomattavasti enemmän kuin plaseboa saaneilla. WPAI-kyselyllä mitattuna myös tuottavuus parani golimumabia saaneilla merkitsevästi verrattuna plaseboa saaneisiin, kun arviointiperusteena käytettiin työkyvyn kokonaisheikentymisen ja aktiivisuuden heikentymisen suurempaa vähenemistä.

Kaikkien edellä kuvattujen päätemuuttujien suhteen tilastollisesti merkitsevät tulokset osoitettiin viikolla 16 myös siinä potilasjoukossa, jolla oli objektiivisia tulehduslöydöksiä.

Sekä kaikkien hoidettujen potilaiden potilasjoukossa että niiden joukossa, joilla oli objektiivisia tulehduslöydöksiä, löydösten ja oireiden, selkärangan liikkuvuuden, fyysisen toimintakyvyn, elämänlaadun ja tuottavuuden paraneminen, joka havaittiin golimumabia 50 mg saaneessa ryhmässä viikolla 16, jatkui edelleen potilailla, jotka pysyivät tutkimuksessa viikolle 52 asti.

GO-BACK

Golimumabihoidon jatkamisen (tavanomaisella tai harvennetulla antotiheydellä) tehoa ja turvallisuutta verrattuna hoidon lopettamiseen arvioitiin aikuisilla (18–45-vuotiailla) potilailla, joilla oli aktiivinen röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti ja joiden tauti oli pitkäkestoisessa remissiossa, kun avointa golimumabihoitoa oli annettu kerran kuukaudessa 10 kuukauden ajan (GO-BACK).

Tutkimukseen soveltuneet potilaat (jotka saavuttivat kliinisen vasteen kuukauteen 4 mennessä ja joiden tauti oli inaktiivinen [ASDAS-pisteet $< 1,3$] sekä kuukauden 7 että kuukauden 10 kohdalla), jotka siirtyivät kaksoissokkoutettuun hoidon lopettamisen vaiheeseen, satunnaistettiin jatkamaan kerran kuukaudessa annettavaa golimumabihoitoa (täysiannoksinen hoito, $N = 63$), kahden kuukauden välein annettavaa golimumabihoitoa (harvennettu hoito, $N = 63$) tai kerran kuukaudessa annettavaa plasebohoitoa (hoidon lopettaminen, $N = 62$) enintään noin 12 kuukauteen asti.

Ensisijainen tehoa koskeva päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joilla ei ilmennyt taudin aktiivisuuden pahenemisvaihetta. Potilaat, joilla ilmeni pahenemisvaihe eli joilla todettiin kahdessa peräkkäisessä ASDAS-arvioinnissa molemmissa joko absoluuttinen pistemäärä $\geq 2,1$ tai hoidon lopettamisen jälkeen $\geq 1,1$ pistettä suurempi pistemäärä kuin kuukauden 10 kohdalla (avoimen vaiheen lopussa), aloittivat uudelleen kerran kuukaudessa annettavan golimumabihoidon avoimessa uusintahoitovaiheessa kliinisen vasteen selvittämiseksi.

Kliininen vaste hoidon kaksoissokkoutetun lopettamisen jälkeen

Niistä 188 potilaasta, joiden tauti oli inaktiivinen ja jotka saivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua hoitoa, merkitsevästi ($p < 0,001$) suuremmalla osalla potilaista ei ilmennyt taudin pahenemisvaihetta, kun golimumabihoitoa jatkettiin joko täysiannoksisena hoitona (84,1 %) tai harvennettuna hoitona (68,3 %), verrattuna hoidon lopettaneisiin potilaisiin (33,9 %) (taulukko 7).

Taulukko 7
Analyysi niiden osallistujien osuudesta, joilla ei ilmennyt pahenemisvaihetta^a
Koko analyysijoukon populaatio (vaihe 2 – kaksoissokkoutettu)

Hoito	n/N	%	Ero, %, vs. plasebo	
			Arvio (95 %:n luottamusväli) ^b	p-arvo ^b
Golimumabi ihon alle kerran kuukaudessa	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	$< 0,001$
Golimumabi ihon alle kahden kuukauden välein	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	$< 0,001$

Plasebo	21/62	33,9	
---------	-------	------	--

Koko analyysijoukkoon kuuluvat kaikki satunnaistetut osallistujat, joiden tauti muuttui inaktiiviseksi vaiheessa 1 ja jotka saivat vähintään yhden annoksen sokkoutettua tutkimushoitoa.

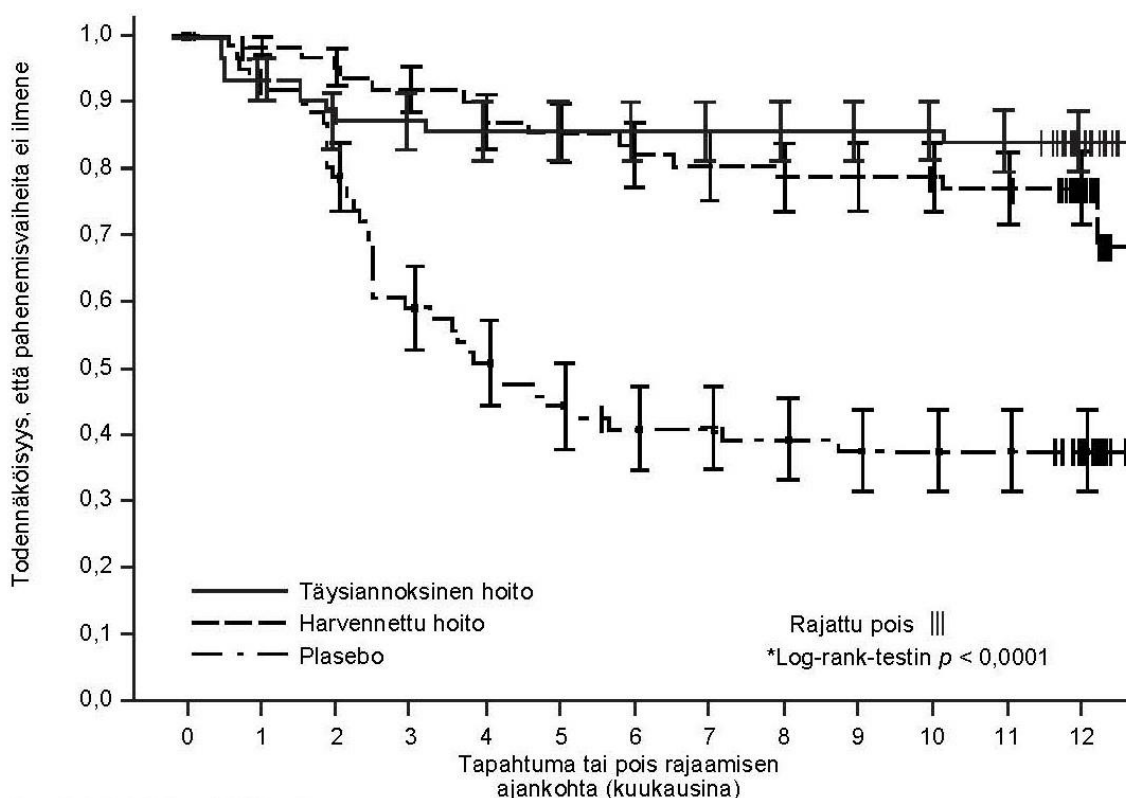
a Määritelmä: kahdella peräkkäisellä käynnillä tehdyissä ASDAS-arvioinneissa molemmissa joko absoluuttinen pistemäärä $\geq 2,1$ tai pistemäärä suurentunut hoidon lopettamisen jälkeen $\geq 1,1$ pisteellä verrattuna kuukauden 10 (käynnin 23) tietoihin.

b Tyypin I virheen todennäköisyyttä eri hoitovertailuissa (golimumabi ihon alle kerran kuukaudessa vs. plasebo ja golimumabi ihon alle kahden kuukauden välein vs. plasebo) korjattiin sekventiaalisella (step-down) testaamisen menetelmällä. Johdettiin ositetulla Miettisen ja Nurmisen menetelmällä, jossa oli ositustekijänä CRP-arvo (> 6 mg/l tai ≤ 6 mg/l).

Osallistujilla, jotka lopettivat vaiheen 2 ennenaikaisesti ja ennen ”pahenemisvaihetta”, katsotaan olleen ”pahenemisvaihe”. N = osallistujien kokonaismäärä; n = niiden osallistujien määrä, joilla ei ilmennyt pahenemisvaihetta.

Hoidon lopettaneen ryhmän ja kahden golimumabihoitoryhmän väliset erot ajassa ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen on esitetty kuvassa 1 (log rank -testin $p < 0,0001$ molempien vertailujen kohdalla). Plaseboryhmässä pahenemisvaiheet alkoivat noin 2 kuukauden kuluttua golimumabihoidon lopettamisesta, ja suurin osa pahenemisvaiheista ilmeni 4 kuukauden aikana hoidon lopettamisen jälkeen (kuva 1).

Kuva 1: Kaplan–Meier-analyysi ajasta ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen



Osallistujat, joita riski koskee

GLM kuukausittain	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM 2 kk:n välein	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	19
Plasebo	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	10

GLM = golimumabi.

* Päätetapahtumalle ei ole tehty monivertailukorjausta. Ositustekijänä CRP-arvo (> 6 mg/l tai ≤ 6 mg/l).

Pahenemisvaiheen määritelmänä oli se, että kahdella peräkkäisellä käynnillä tehdyissä ASDAS-arvioinneissa molemmissa todettiin joko absoluuttinen pistemäärä $\geq 2,1$ tai pistemäärän suureneminen hoidon lopettamisen jälkeen $\geq 1,1$ pisteellä verrattuna kuukauden 10 (käynnin 23) tietoihin. Jos osallistujalla ei ilmennyt pahenemisvaihetta, hänen tietonsa rajattiin pois aineistosta joko keskeyttämisen ajankohtana tai vaiheen 2 kaksoissokkoutetun hoidon kuukauden 13 kohdalla. Vaiheen 2 alku vastaa koko analyysijoukon Kaplan–Meier-analyysin päivää 1.

Kliininen vaste taudin pahenemisvaiheen vuoksi annettuun uusintahoitoon

Kliininen vaste määriteltiin BASDAI-pistearvon paranemiseksi ≥ 2 pistettä tai ≥ 50 % verrattuna taudin pahenemisvaiheeseen liittyneiden kahden peräkkäisen BASDAI-pistearvon keskiarvoon. Niistä 53 osallistujasta, jotka saivat harvennettua hoitoa tai joiden hoito lopetettiin ja joilla todettiin vahvistettu taudin pahenemisvaihe, 51 osallistujaa (96,2 %) saavutti kliinisen vasteen golimumabihoidolle uusintahoidon ensimmäisten 3 kuukauden aikana, joskin vaste säilyi koko 3 kuukauden ajan pienemmällä osalla potilaista (71,7 %).

Haavainen koliitti

Golimumabin tehoa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa aikuisten potilaiden hoidossa.

Induktiotutkimuksessa (PURSUIT-Induction) oli mukana kohtalaista tai vaikeaa aktiivista haavaista koliittia (pisteet Mayo-asteikolla 6–12, pisteet endoskopia-osiossa ≥ 2) sairastavia potilaita, joiden vaste tavanomaiseen hoitoon oli riittämätön tai jotka eivät sietäneet tavanomaisia hoitoja tai olivat riippuvaisia kortikosteroideista. Tutkimuksen annoksenmäärittelyosassa 761 potilasta jaettiin satunnaistetusti ryhmiin, jotka saivat 400 mg golimumabia ihon alle viikolla 0 ja 200 mg viikolla 2 tai 200 mg golimumabia ihon alle viikolla 0 ja 100 mg viikolla 2 tai plaseboa ihon alle viikoilla 0 ja 2. Oraalisten aminosalisylaattien, kortikosteroidien ja/tai immunomoduloivien lääkkeiden samanaikainen käyttö oli sallittua vakioannoksina. Tässä tutkimuksessa arvioitiin golimumabin tehoa viikolle 6 asti.

Ylläpitohoitotutkimuksen (PURSUIT-Maintenance) tulokset perustuivat niiden 456 potilaan arviointiin, jotka saavuttivat kliinisen hoitovasteen aikaisemmalla golimumabi-induktiolla. Potilaat jaettiin satunnaistetusti ryhmiin, jotka saivat 50 mg golimumabia, 100 mg golimumabia tai plaseboa ihonalaisina injektioina 4 viikon välein. Oraalisten aminosalisylaattien ja/tai immunomoduloivien lääkkeiden samanaikainen käyttö oli sallittua vakioannoksina. Kortikosteroideja oli tarkoitus vähentää asteittain ylläpitohoitotutkimuksen alkaessa. Tässä tutkimuksessa arvioitiin golimumabin tehoa viikolle 54 asti. Potilaat, jotka olivat mukana ylläpitohoitotutkimuksen loppuun asti eli viikolle 54, jatkoivat hoitoa tutkimuksen jatkovaiheessa, jossa hoitotehoa arvioitiin viikolle 216 asti. Tehon arviointi perustui tutkimuksen jatkovaiheessa muutoksiin kortikosteroidien käytössä, lääkärin yleisarvioon taudin aktiivisuudesta sekä elämänlaadun paranemiseen IBDQ-kyselyllä (*inflammatory bowel disease questionnaire*) mitattuna.

Taulukko 8
Tärkeimmät tehoa mittaavat tulokset PURSUIT-Induction- ja PURSUIT-Maintenance-tutkimuksissa

PURSUIT-Induction			
	Plasebo N = 251	Golimumabi 200/100 mg N = 253	
Prosenttia (%) potilaista			
Potilaat, joilla todettiin kliininen hoitovaste viikolla 6 ^a	30 %	51 %**	
Potilaat, joilla todettiin kliininen remissio viikolla 6 ^b	6 %	18 %**	
Potilaat, joilla todettiin parantunut limakalvo viikolla 6 ^c	29 %	42 %*	
PURSUIT-Maintenance			
	Plasebo ^d N = 154	Golimumabi 50 mg N = 151	Golimumabi 100 mg N = 151
Prosenttia (%) potilaista			
Hoitovasteen säilyminen (potilaat, joilla kliininen vaste säilyi viikolle 54) ^e	31 %	47 %*	50 %**

Pitkäkestoinen remissio (potilaat, joilla todettiin kliininen remissio sekä viikolla 30 että viikolla 54) ^f	16 %	23 % ^g	28 %*
--	------	-------------------	-------

N = Potilaiden lukumäärä

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

a Mayo-asteikolla saatu pistearvo pienentynyt ≥ 30 % ja ≥ 3 pistettä lähtöarvosta sekä verenvuoto peräsuolesta -osion pistearvo pienentynyt ≥ 1 pistettä tai verenvuoto peräsuolesta -osion pistearvo 0 tai 1.

b Pistearvo Mayo-asteikolla ≤ 2 eikä minkään yksittäisen osion pistearvo ole > 1.

c Mayo-asteikon endoskopia-osion pistearvo 0 tai 1.

d Pelkkä golimumabi-induktio.

e Haavaisen koliitin aktiivisuus arvioitiin osittaisella Mayo-asteikolla 4 viikon välein (hoitovasteen puuttuminen vahvistettiin endoskopian avulla). Potilaalla, jonka hoitovaste säilyi, oli siten jatkuva kliininen vaste jokaisessa arvioinnissa viikolle 54 asti.

f Kestävän remission edellytyksenä oli, että tauti oli remissiassa sekä viikolla 30 että viikolla 54 (vasteen heikkenemistä ei saanut esiintyä minään ajankohtana viikolle 54 asti).

g Alle 80 kg painavien potilaiden ryhmässä suuremmalla osalla 50 mg:n ylläpitoannosta saaneista potilaista todettiin pitkäkestoinen kliininen remissio plaseboa saaneisiin potilaisiin verrattuna.

Limakalvon pitkäkestoinen paraneminen (parantunut limakalvo sekä viikolla 30 että viikolla 54) todettiin suuremmalla osalla potilaista golimumabia 50 mg:n annoksina saaneessa ryhmässä (42 %, nimellinen p < 0,05) ja 100 mg:n annoksina saaneessa ryhmässä (42 %, p < 0,005) kuin plaseboryhmässä (27 %).

PURSUIT-Maintenance-tutkimuksen alkaessa 54 % potilaista sai samanaikaisesti kortikosteroideja (247/456). Tässä ryhmässä niiden potilaiden osuus, joiden hoitovaste säilyi viikolle 54 asti ja jotka eivät käyttäneet kortikosteroideja viikolla 54, oli suurempi 50 mg:n annoksia saaneessa ryhmässä (38 %, 30/78) ja 100 mg:n annoksia saaneessa ryhmässä (30 %, 25/82) kuin plaseboryhmässä (21 %, 18/87). Niiden potilaiden osuus, jotka lopettivat kortikosteroidihoitoa viikkoon 54 mennessä, oli suurempi 50 mg:n annoksia saaneessa ryhmässä (41 %, 32/78) ja 100 mg:n annoksia saaneessa ryhmässä (33 %, 27/82) kuin plaseboryhmässä (22 %, 19/87). Tutkimuksen jatkovaiheeseen siirtyneessä potilasjoukossa niiden potilaiden osuus, jotka eivät tarvitse kortikosteroideja, pysyi pääosin samana viikolle 216 asti.

Potilaille, joilla ei ollut saavutettu kliinistä vastetta viikolla 6 PURSUIT-Induction-tutkimuksissa, annettiin golimumabia 100 mg 4 viikon välein PURSUIT-Maintenance-tutkimuksessa. Viikolla 14 näistä potilaista 28 %:lla oli saavutettu vaste, joka määriteltiin osittaisella Mayo-asteikolla saadun pistearvon perusteella (pienentynyt ≥ 3 pistettä induktion alkuun verrattuna). Viikolla 54 näillä potilailla todetut kliiniset tulokset olivat samanlaisia kuin kliiniset tulokset, jotka ilmoitettiin potilailla, joilla oli saavutettu kliininen vaste viikolla 6.

Viikolla 6 golimumabi oli parantanut elämänlaatua merkittävästi, kun kriteerinä oli tautispesifisellä mittarilla, IBDQ-kyselyllä (*inflammatory bowel disease questionnaire*), saatujen tulosten muutos lähtötasosta. Potilailla, jotka saivat golimumabia ylläpitohoitona, IBDQ-kyselyn tuloksiin perustuva elämänlaadun paraneminen säilyi viikolle 54 asti.

Noin 63 % potilaista, jotka saivat golimumabia tutkimuksen jatkovaiheen alussa (viikolla 56), jatkoi hoitoa tutkimuksen loppuun asti (viimeinen golimumabiannos viikolla 212).

Immunogeenisuus

Golimumabihoidon aikana saattaa kehittyä golimumabin vasta-aineita. Golimumabin vasta-aineiden muodostumiseen saattaa liittyä pienentynyt systeeminen golimumabialtistus, mutta vasta-aineiden kehittymisen ja tehon välillä ei ole havaittu ilmeistä korrelaatiota. Golimumabin vasta-aineiden ilmaantuminen saattaa lisätä pistokohdan reaktioiden riskiä (ks. kohta 4.8).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset golimumabia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä haavaisen koliitin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Terveille vapaaehtoisille tai nivelreumapotilaille annetun ihonalaisen kerta-annoksen jälkeen golimumabin maksimipitoisuus seerumissa (T_{max}) saavutettiin 2–6 vuorokauden (mediaani) kuluttua. Terveille vapaaehtoisille ihonalaisena injektiona annetun 50 mg:n golimumabiannoksen jälkeen maksimipitoisuuden (C_{max}) keskiarvo $\pm$ keskihajonta oli $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$.

Golimumabi imeytyi samalla tavoin olkavarren, vatsan ja reiden ihon alle annetun 100 mg:n kerta-annoksen jälkeen, ja absoluuttisen hyötyosuuden keskiarvo oli 51 %. Koska ihon alle annetun golimumabin farmakokinetiikka oli suunnilleen suhteessa annokseen, 50 mg:n tai 200 mg:n golimumabiannoksen absoluuttisen hyötyosuuden oletetaan olevan samanlainen.

Jakautuminen

Laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen jakautumistilavuuden keskiarvo oli $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Eliminaatio

Golimumabin systeemisen puhdistuman arvioitiin olevan $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/vrk/kg}$. Terminaalisen puoliintumisajan arvioitiin olevan noin 12 ± 3 vuorokautta terveillä vapaaehtoisilla, ja vastaavia arvoja saatiin nivelreumaa, nivelpsoriaasia, selkärankareumaa tai haavaista koliittia sairastavilla potilailla.

Vakaan tilan pitoisuus seerumissa saavutettiin viikkoon 12 mennessä, kun nivelreumaa, nivelpsoriaasia tai selkärankareumaa sairastaville potilaille annettiin golimumabia 50 mg:n annoksina ihon alle 4 viikon välein. Kun golimumabia annettiin 50 mg:n annoksina ihon alle 4 viikon välein samanaikaisesti metotreksaatin kanssa, pienimpien vakaan tilan aikaisten golimumabipitoisuuksien (trough) keskiarvo ($\pm$ keskihajonta) seerumissa oli noin $0,6 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ nivelreumapotilailla, joiden nivelreuma oli aktiivinen metotreksaattihoidosta huolimatta, noin $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ aktiivista nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla ja noin $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ selkärankareumapotilailla. Seerumin keskimääräiset golimumabin jäännöspitoisuudet (trough) vakaassa tilassa olivat röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia sairastavilla potilailla samansuuruisia kuin selkärankareumapotilailla, kun golimumabia annettiin 50 mg ihon alle 4 viikon välein.

Nivelreuma-, nivelpsoriaasi- tai selkärankareumapotilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti metotreksaattia, vakaan tilan aikaiset pienimmät golimumabipitoisuudet (trough) olivat noin 30 % pienempiä kuin potilailla, jotka saivat golimumabia samanaikaisesti metotreksaatin kanssa. Suppealla määrällä nivelreumapotilaita, jotka saivat golimumabia ihon alle 6 kuukauden ajan, samanaikainen metotreksaattihoito pienensi golimumabin puhdistumaa noin 36 %. Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti kuitenkin, että tulehduskipulääkkeiden (NSAID), suun kautta otettavien kortikosteroidien tai sulfasalatsiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut golimumabin puhdistumaan.

Kun haavaista koliittia sairastaville potilaille annettiin golimumabia induktioannoksina 200 mg viikolla 0 ja 100 mg viikolla 2 ja sen jälkeen ylläpitoannoksina 50 mg tai 100 mg ihon alle 4 viikon välein, vakaan tilan golimumabipitoisuus seerumissa saavutettiin noin 14 viikon kuluttua hoidon alkamisesta. Kun golimumabia annettiin ylläpitovaiheessa 50 mg:n tai 100 mg:n annoksina ihon alle 4 viikon välein, vakaan tilan aikaisten pienimpien golimumabipitoisuuksien (trough) keskiarvo seerumissa oli 50 mg annoksia saaneilla potilailla noin $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ ja 100 mg:n annoksia saaneilla noin $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$.

Immunomoduloivien lääkkeiden samanaikainen käyttö ei vaikuttanut oleellisesti vakaan tilan aikaisiin pienimpiin golimumabipitoisuuksiin haavaista koliittia sairastavilla potilailla, jotka saivat golimumabia 50 mg tai 100 mg ihon alle 4 viikon välein.

Potilailla, joille kehittyi vasta-aineita golimumabille, vakaan tilan aikaiset pienimmät golimumabipitoisuudet (trough) olivat yleensä pieniä (ks. kohta 5.1).

Lineaarisuus

Kerta-annoksena laskimoon annetun golimumabin farmakokinetiikka oli nivelreumapotilailla suunnilleen suhteessa annokseen annosalueella 0,1–10,0 mg/kg. Myös terveille tutkittaville annetun ihonalaisen kerta-annoksen jälkeen farmakokinetiikka oli suunnilleen suhteessa annokseen annosalueella 50–400 mg.

Painon vaikutus farmakokinetiikkaan

Tutkimuksessa golimumabin puhdistuma näytti korreloivan positiivisesti potilaan painon kanssa (puhdistuma suurin painavimmilla potilailla) (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Golimumabilla ei ole tehty mutageenisuustutkimuksia, hedelmällisyystutkimuksia eläimillä eikä pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia.

Hiirien hedelmällisyyttä ja yleisiä lisääntymistoimintoja kartoittavassa tutkimuksessa tiineiden hiirien määrä pieneni, kun käytettiin analogista vasta-ainetta, joka estää selektiivisesti hiiren TNF- α :n toiminnallista aktiivisuutta. Ei tiedetä, johtuiko tämä löydös uros- vai naarashiiriin vai molempiin kohdistuneista vaikutuksista. Yksilönkehitykseen kohdistuvaa toksisuutta selvittävässä tutkimuksessa annettiin hiirille samaa analogista vasta-ainetta ja cynomolgus-apinoille golimumabia. Tutkimuksessa ei havaittu viitteitä emoon tai alkioon kohdistuvista toksisista vaikutuksista eikä teratogeenisuudesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-histidiini
L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti
trehaloosi
polysorbaatti 80 (E433)
injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä esitätetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Gotenfia voidaan säilyttää korkeintaan 25 °C:n lämpötilassa yksittäisen korkeintaan 15 vuorokauden pituisen ajanjakson ajan. Säilytysaika ei saa ylittää alkuperäistä koteloon painettua viimeistä

käyttöpäivämäärää. Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä on merkittävä koteloon (korkeintaan 15 vuorokautta päivästä, jolloin tuote on otettu pois jääkaapista).

Huoneenlämmössä säilytettyä Gotenfia-valmistetta ei saa palauttaa takaisin jääkaappisäilytykseen. Gotenfia on hävitettävä, jos sitä ei ole käytetty 15 vuorokauden huoneenlämpösäilytyksen aikana.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Gotenfia 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

1 ml liuosta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa on kiinteä neula (ruostumatonta terästä) sekä neulan suojus (lateksia sisältävää kumia). Gotenfia on saatavana 1 esitäytetyn ruiskun sisältävänä pakkauksena sekä pakkauksena, jossa on 3 esitäytettyä ruiskua. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Gotenfia on saatavana kertakäyttöön tarkoitettussa esitäytetyssä ruiskussa. Jokaisessa pakkauksessa on käyttöohjeet, joissa kerrotaan yksityiskohtaisesti ruiskun käytöstä. Kun esitäytetty ruisku on otettu jääkaapista, odotetaan 30 minuuttia, jotta se lämpenee huoneenlämpöiseksi ennen Gotenfia-valmisteen pistämistä. Ruiskua ei saa ravistaa.

Liuos on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen. Gotenfia-valmistetta ei pidä käyttää, jos liuos on värjäytynyt, samea tai se sisältää silmin nähtäviä vieraita hiukkasia.

Pakkausselosteessa annetaan yksityiskohtaiset ohjeet Gotenfia-valmisteen esitäytetyn ruiskun valmistelusta ja pistoksen ottamisesta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/2009/003 [1 esitäytetty ruisku]

EU/1/25/2009/004 [3 esitäytettyä ruiskua]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Koulutusohjelma koostuu potilaalla olevasta potilaskortista. Kortti on tarkoitettu sekä muistuttamaan tiettyjen testien päivämäärien ja tuloksien kirjaamisesta että helpottamaan potilasta jakamaan erityistä tietoa häntä hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille koskien valmisteella meneillään olevaa hoitoa.

Potilaskortissa on oltava seuraavat pääviestit:

- Muistutus potilaille potilaskortin näyttämisestä kaikille heitä hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille, mukaan lukien hätätilanteet, jotta nämä ovat tietoisia siitä, että potilas käyttää Gotenfia-valmistetta.

- Maininta valmisteen kauppanimen ja eränumeron kirjaamisesta.
- Kohta tuberkuloosin seulontakokeiden tyyppin, päiväyksen ja tuloksen kirjaamiseen.
- Tieto, että Gotenfia-hoito voi suurentaa vakavan infektion, opportunististen infektioiden, tuberkuloosin, hepatiitti B -viruksen reaktivaation ja kohdussa golimumabille altistuneilla imeväisillä elävien rokotteiden annon jälkeistä läpimurtoinfektion riskiä ja milloin hakeutua terveydenhuollon ammattilaisen hoitoon.
- Lääkkeen määrääjän yhteystiedot.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ESITÄYTETTY RUISKU, KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Gotenfia 50 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
golimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,5 ml esitäytetty ruisku sisältää 50 mg golimumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, trehaloosi, polysorbaatti 80 (E433),
injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

1 esitäytetty ruisku

3 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Älä ravista.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Neulan suojuksessa on lateksikumia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

EXP, jos säilytetty huoneenlämmössä _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C:ssa) yksittäisen korkeintaan 15 vuorokauden pituisen ajanjakson ajan. Säilytysaika ei saa ylittää alkuperäistä viimeistä käyttöpäivämäärää.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksa

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/2009/001 [1 esitäytetty ruisku]

EU/1/25/2009/002 [3 esitäytettyä ruiskua]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Gotenfia 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Gotenfia 50 mg injektioneste
golimumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

50 mg/0,5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ESITÄYTETTY RUISKU, KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Gotenfia 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
golimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 1 ml esitäytetty ruisku sisältää 100 mg golimumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, trehaloosi, polysorbaatti 80 (E433),
injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

1 esitäytetty ruisku

3 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Älä ravista.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Neulan suojuksessa on lateksikumia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

EXP, jos säilytetty huoneenlämmössä _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C:ssa) yksittäisen korkeintaan 15 vuorokauden pituisen ajanjakson ajan. Säilytysaika ei saa ylittää alkuperäistä viimeistä käyttöpäivämäärää.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksa

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/2009/003 [1 esitäytetty ruisku]

EU/1/25/2009/004 [3 esitäytettyä ruiskua]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Gotenfia 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Gotenfia 100 mg injektioneste
golimumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg/1 ml

6. MUUTA

**Gotenfia-potilaskortti
golimumabi**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Katso pakkausselosteesta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Tämä potilaskortti sisältää tärkeää turvallisuuteen liittyvää tietoa, josta sinun täytyy olla tietoinen ennen Gotenfia-hoidon aloitusta ja sen aikana.

Näytä tämä kortti kaikille hoitoosi osallistuville lääkäreille.

1. Infektiot

Kun sinua hoidetaan Gotenfia-valmisteella, saatat saada infektioita herkemmin. Infektiot saattavat edetä nopeammin ja ne voivat olla vaikeampia. Lisäksi jokin aiempi infektio saattaa ilmaantua uudelleen.

1.1. Ennen Gotenfia-hoitoa

- Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin infektio. Sinua ei pidä hoitaa Gotenfia-valmisteella, jos sinulla on tuberkuloosi tai jokin muu vaikea infektio.
- Sinulle tehdään tuberkuloosin seulontakokeet. On erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulla on joskus ollut tuberkuloosi tai jos olet joskus ollut läheisessä kontaktissa henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi. Pyydä lääkärinä merkitsemään tiedot seulontakokeista tähän korttiin.
Testi _____ Testi _____
Päiväys _____ Päiväys _____
Tulos _____ Tulos _____
- Kerro lääkärille, jos tiedät tai epäilet olevasi hepatiitti B -viruksen kantaja.

1.2. Gotenfia-hoidon aikana ja jälkeen

- Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulle ilmaantuu infektio-oireita, kuten kuumetta, väsymystä, (itsepintaista) yskää, hengenahdistusta tai flunssan kaltaisia oireita, painon alenemista, yöhikoilua, ripulia, haavaumia, hammasongelmia tai kirvelyä virtsatessa.

2. Raskaus ja rokotteet

Jos olet saanut Gotenfia-valmistetta raskauden aikana, on tärkeää, että kerrot siitä lastasi hoitavalle lääkärille, ennen kuin lapsesi saa mitään rokotuksia. Lapsellesi ei saa antaa 'elävää rokotetta', kuten BCG-rokotetta (käytetään tuberkuloosin ehkäisyyn), 6 kuukauteen raskauden aikana saamasi viimeisen Gotenfia-injektion jälkeen.

3. Gotenfia-hoidon päivämäärät

1. annos: _____
Seuraavat annokset: _____

On tärkeää, että sinä ja lääkärisi kirjaatte lääkevalmisteesi kaupanimen ja eränumeron.

4. Muuta tietoa

Potilaan nimi: _____

Lääkärin nimi: _____

Lääkärin puh.no: _____

- Varmista, että sinulla on mukana luettelo kaikista muista käyttämästäsi lääkkeistä aina, kun menet vastaanotolle.
- Pidä tämä kortti mukana 6 kuukauden ajan viimeisen Gotenfia-annoksen jälkeen, sillä haittavaikutuksia voi ilmentua pitkänkin ajan kuluttua viimeisestä annoksesta.
- Lue Gotenfia-valmisteen pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Gotenfia 50 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku golimumabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Lääkäri antaa sinulle myös potilaskortin. Se sisältää tärkeää turvallisuustietoa, josta sinun pitää olla tietoinen ennen Gotenfia-hoidon aloitusta ja sen aikana.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Gotenfia on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Gotenfia-valmistetta
3. Miten Gotenfia-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Gotenfia-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Gotenfia on ja mihin sitä käytetään

Gotenfia-valmisteen vaikuttava aine on golimumabi.

Gotenfia kuuluu lääkeryhmään, jota kutsutaan nimellä TNF-estäjät. Sitä käytetään aikuisille seuraaviin tulehduksellisiin sairauksiin:

- nivelreuma
- nivelpsoriaasi
- aksiaalinen spondylartriitti kuten selkärankareuma ja röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti
- haavainen paksusuolitulehdus.

Gotenfia-valmistetta käytetään 2 vuotta täyttäneille **lapsille** idiopaattisen juveniilin polyartriitin hoitoon.

Gotenfia toimii estämällä valkuaisaineen nimeltä tuumorinekroositekijä alfa (TNF- α) toiminnan. Tämä valkuaisaine on mukana elimistön tulehdusprosesseissa ja sen estäminen voi vähentää tulehdusta elimistössä.

Nivelreuma

Nivelreuma on nivelten tulehduksellinen sairaus. Jos sinulla on aktiivinen nivelreuma, sinua hoidetaan ensin muilla lääkkeillä. Jos niillä ei saada tautia riittävästi hallintaan, sinulle voidaan antaa Gotenfia-valmistetta, jota otat yhdessä toisen lääkeaineen, metotreksaatin kanssa:

- vähentämään sairauden merkkejä ja oireita
- hidastamaan luu- ja nivelvaurioiden syntyä
- parantamaan fyysistä toimintakykyä.

Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on nivelten tulehduksellinen sairaus, johon yleensä liittyy psoriaasi, ihon tulehduksellinen sairaus. Jos sinulla on aktiivinen nivelpsoriaasi, sinua hoidetaan ensin muilla lääkkeillä. Jos niillä ei saada tautia riittävästi hallintaan, sinulle voidaan antaa Gotenfia-valmistetta:

- vähentämään sairauden merkkejä ja oireita
- hidastamaan luo- ja nivelvaurioiden syntyä
- parantamaan fyysistä toimintakykyä.

Selkärankareuma ja röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti

Selkärankareuma ja röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti ovat selkärangan tulehduksellisia sairauksia. Jos sinulla on selkärankareuma tai röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti, sinua hoidetaan ensin muilla lääkkeillä. Jos niillä ei saada tautia riittävästi hallintaan, sinulle voidaan antaa Gotenfia-valmistetta:

- vähentämään sairauden merkkejä ja oireita
- parantamaan fyysistä toimintakykyä.

Haavainen paksusuolitulehdus

Haavainen paksusuolitulehdus on suoliston tulehduksellinen sairaus. Jos sinulla on haavainen paksusuolitulehdus, sinua hoidetaan ensin muilla lääkkeillä. Jos niillä ei saada tautia riittävästi hallintaan, sinulle annetaan Gotenfia-valmistetta sairautesi hoitoon.

Idiopaattinen juveniili polyartriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti on tulehdussairaus, joka aiheuttaa lapselle nivelkipuja ja nivelten turvotusta. Jos sinulla on idiopaattinen juveniili polyartriitti, sinua hoidetaan ensin muilla lääkkeillä. Jos niillä ei saada tautia riittävästi hallintaan, sinulle annetaan Gotenfia-valmistetta yhdessä metotreksaatin kanssa sairauden hoitoon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Gotenfia-valmistetta

ÄLÄ käytä Gotenfia-valmistetta

- jos olet allerginen golimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on tuberkuloosi tai jokin muu vaikea infektio
- jos sinulla on kohtalainen tai vaikea sydämen vajaatoiminta.

Mikäli et ole varma, koskeeko jokin yllä olevista sinua, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Gotenfia-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Gotenfia-valmistetta.

Infektiot

Kerro heti lääkärille, jos sinulla on tai sinulle ilmaantuu infektio-oireita Gotenfia-hoidon aikana tai sen jälkeen. Infektion oireita ovat kuume, yskä, hengenahdistus, flunssan kaltaiset oireet, ripuli, haavaumat, hammasongelmat tai kirvely virtsatessa.

- Saatat saada infektioita herkemmin Gotenfia-hoidon aikana.
- Infektiot saattavat edetä nopeammin ja ne voivat olla vaikeampia. Lisäksi jokin aiempi infektio saattaa ilmentyä uudelleen.

Tuberkuloosi

Kerro heti lääkärille, jos saat tuberkuloosin oireita hoidon aikana tai sen jälkeen. Tuberkuloosin oireita ovat itsepintainen yskä, painon aleneminen, väsymys, kuume tai yöhikoilu.

- Tuberkuloosia on raportoitu golimumabihoitoa saaneilla potilailla, harvinaisina tapauksina myös potilailla, jotka ovat saaneet tuberkuloosilääkkeitä. Lääkäri tekee sinulle kokeita, joiden avulla nähdään, onko sinulla tuberkuloosi. Lääkäri kirjaa tuberkuloositestien tulokset potilaskorttiisi.
- On erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulla on joskus ollut tuberkuloosi tai jos olet ollut läheisessä kontaktissa henkilön kanssa, jolla on ollut tai on tuberkuloosi.
- Jos lääkärin mielestä sinulla on tuberkuloosin riski, sinua voidaan hoitaa tuberkuloosilääkkeillä ennen kuin saat Gotenfia-valmistetta.

Hepatiitti B -virus

- Kerro lääkärille ennen kuin saat Gotenfia-valmistetta, jos olet hepatiitti B -viruksen kantaja tai jos sinulla on tai on ollut B-hepatiitti.
- Kerro lääkärille, jos uskot olevasi vaarassa sairastua B-hepatiittiin.
- Lääkäri tekee sinulle B-hepatiittitestin.
- Hoito TNF-estäjillä kuten Gotenfia-valmisteella saattaa johtaa hepatiitti B -viruksen palautumiseen aktiiviseksi potilaissa, jotka kantavat tätä virusta. Tämä saattaa toisinaan olla hengenvaarallista.

Invasiiviset sieni-infektiot

Jos olet asunut tai matkustanut alueilla, joilla tiettyntyyppiset infektioita aiheuttavat sienet, jotka voivat olla haitallisia keuhkoille tai elimistön muille osille (histoplasmoosi, kokkidioidomykoosi tai blastomykoosi), ovat yleisiä, kerro lääkärille välittömästi. Kysy lääkäriltä neuvoa, jos et ole varma, ovatko nämä infektiot yleisiä sillä alueella, jolla olet asunut tai matkustanut.

Syöpä ja lymfooma

Kerro lääkärille ennen kuin saat Gotenfia-valmistetta, jos sinulla on joskus diagnosoitu lymfooma (eräänlainen verisyöpä) tai jokin muu syöpä.

- Gotenfia-valmisteen tai muiden TNF-estäjien käyttö saattaa lisätä lymfooman tai muun syövän kehittymisen riskiä.
- Potilailla, joilla on vaikea nivelreuma tai muu tulehduksellinen sairaus ja joilla sairaus on ollut kauan, saattaa lymfooman kehittymisen riski olla keskimääräistä suurempi.
- TNF-estäjiä saavilla lapsilla ja teini-ikäisillä potilailla on esiintynyt syöpätapauksia, mukaan lukien harvinaisia syöpätyyppejä. Ne ovat toisinaan johtaneet kuolemaan.
- Joillekin potilaista, joita on hoidettu muilla TNF-estäjillä, on kehittynyt tietynlainen, harvinainen lymfooman muoto, jota kutsutaan hepatospleeniseksi T-solulymfoomaksi. Useimmat näistä potilaista olivat teini-ikäisiä poikia tai nuoria aikuisia miehiä. Tämän tyyppinen syöpä on tavallisimmin johtanut kuolemaan. Lähes kaikki näistä potilaista olivat saaneet lääkityksenä myös atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia. Kerro lääkärille, jos käytät atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia samanaikaisesti Gotenfia-valmisteen kanssa.
- Gotenfia-hoitoa saavilla potilailla, joilla on vaikea, itsepintainen astma, pitkäaikainen ahtauttava keuhkosairaus (keuhkoahtaumatauti, COPD) tai jotka tupakoivat runsaasti, saattaa olla suurempi riski sairastua syöpään. Jos sinulla on vaikea, itsepintainen astma, COPD tai tupakoit runsaasti, keskustele lääkärin kanssa, sopiiko hoito TNF-estäjällä sinulle.
- Joillekin golimumabihoitoa saaneille potilaille on kehittynyt tietynlaisia ihosyöpiä. Jos havaitset mitä tahansa muutoksia ihon ulkonäössä tai kasvaimia ihossa hoidon aikana tai sen jälkeen, kerro asiasta lääkärille.

Sydämen vajaatoiminta

Kerro lääkärille heti, jos saat uusia sydämen vajaatoiminnan oireita tai ne pahenevat. Sydämen vajaatoiminnan oireisiin kuuluvat hengenahdistus tai jalkojen turvotus.

- TNF-estäjien, myös golimumabin, käytön yhteydessä on raportoitu uutta sekä pahenevaa ahtauttavaa sydämen vajaatoimintaa. Jotkut näistä potilaista menehtyivät.
- Jos sinulla on lievä sydämen vajaatoiminta ja saat Gotenfia-hoitoa, lääkärin on tarkkailtava vointiasi huolellisesti.

Hermoston sairaus

Kerro lääkärille heti, jos sinulla on joskus diagnosoitu demyelinisoiva sairaus tai olet saanut tällaisen sairauden, kuten multipple skleroosi, oireita. Oireita saattavat olla näkökyvyn muutokset, käsien tai jalkojen heikkous sekä puutumisen tai pistelyn tunne missä tahansa elimistön osassa. Lääkäri päättää, hoidetaanko sinua Gotenfia-valmisteella.

Leikkaukset ja hammastoimenpiteet

- Kerro lääkärille, jos olet menossa johonkin leikkaukseen tai hammastoimenpiteeseen.
- Kerro toimenpiteen suorittavalle kirurgille/lääkärille tai hammaslääkärille, että saat Gotenfia-hoitoa ja näytä hänelle potilaskorttisi.

Autoimmuunisairaus

Kerro lääkärille, jos sinulle ilmaantuu ihohukka (lupus) -nimisen sairauden oireita. Näitä oireita ovat itsestään ihottuma, kuume, nivelkipu sekä väsymys.

- Harvinaisina tapauksina on TNF-estäjiä saaneille henkilöille kehittynyt lupus.

Verisairaus

Joillain potilailla elimistö ei pysty tuottamaan riittävästi verisoluja, jotka auttavat elimistöä puolustautumaan infektioita vastaan tai auttavat tyrehdyttämään verenvuodon. Jos sinulle ilmaantuu itsestään kuumetta, saat mustelmia tai verenvuotoja helposti tai näytät hyvin kalpealta, ota heti yhteyttä lääkäriin. Lääkäri voi päättää, että hoito lopetetaan.

Jos et ole varma, koskeeko jokin yllä mainituista sinua, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Gotenfia-valmisteen käyttöä.

Rokotukset

Kerro lääkärille, jos olet saanut rokotuksen tai sinulle on suunniteltu annettavan rokotus.

- Tiettyjä (eläviä) rokotteita ei pidä antaa Gotenfia-hoidon aikana.
- Tiedetyt rokotukset saattavat aiheuttaa infektioita. Jos sait Gotenfia-valmistetta raskauden aikana, lapsellasi saattaa olla suurentunut infektioriski noin kuuden kuukauden ajan viimeisen raskauden aikana saamasi annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot lastasi hoitavalle lääkärille tai muille terveydenhuollon ammattilaisille Gotenfia-hoidostasi, jotta he voivat päättää, milloin lapsesi voi saada jonkin rokotuksen.

Keskustele lastasi hoitavan lääkärin kanssa lapsesi rokotuksista. Mahdollisuuksien mukaan lapsen rokotukset pitää saattaa rokotussuositusten mukaisesti ajan tasalle ennen Gotenfia-hoidon aloitusta.

Hoidolliset tartunnanaiheuttajat

Kerro lääkärille, jos olet hiljattain saanut tai sinulle on suunniteltu annettavan hoitoa hoidollisella tartunnanaiheuttajalla (kuten BCG-huuhtelu syövän hoitoon).

Allergiset reaktiot

Kerro heti lääkärille, jos saat allergisen reaktion oireita Gotenfia-hoidon jälkeen. Allergisen reaktion oireita voivat olla kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, mikä saattaa aiheuttaa nielemis- tai hengitysvaikeuksia, ihottuma, nokkosrokko ja käsien, jalkaterien tai nilkkojen turvotus.

- Jotkut näistä reaktioista voivat olla vakavia tai, harvoin, hengenvaarallisia.
- Jotkut näistä reaktioista ilmaantuivat ensimmäisen Gotenfia-annoksen jälkeen.

Lapset

Golimumabin käyttöä ei suositella alle 2-vuotiaille lapsille, joilla on idiopaattinen juveniili polyartriitti, koska sitä ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Gotenfia

- Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös muita lääkkeitä nivelreuman, idiopaattisen juveniilin

polyartriitin, nivelpsooriaasin, selkärankareuman, röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin tai haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon.

- Älä käytä Gotenfia-valmistetta anakinraa tai abataseptia vaikuttavana aineena sisältävien lääkevalmisteiden kanssa. Näitä lääkevalmisteita käytetään reumasairauksien hoitoon.
- Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät muita immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita.
- Tiettyjä (eläviä) rokotteita ei pidä antaa Gotenfia-hoidon aikana.

Jos et ole varma, koskeeko jokin yllä mainituista sinua, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Gotenfia-valmisteen käyttöä.

Raskaus ja imetys

Keskustele lääkärin kanssa ennen Gotenfia-valmisteen käyttöä, jos:

- olet raskaana tai suunnittelet raskautta Gotenfia-hoidon aikana. Tämän lääkkeen vaikutuksista raskauteen on vain vähän tietoa. Jos sinua hoidetaan Gotenfia-valmistella, sinun on vältettävä raskaaksi tuloa käyttämällä asianmukaista ehkäisymenetelmää Gotenfia-hoidon aikana ja vähintään 6 kuukautta viimeisen Gotenfia-pistoksen jälkeen. Gotenfia-valmistetta tulee käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi tarpeen sinulle.
- Ennen imetyksen aloitusta viimeisestä Gotenfia-annoksestasi on täytynyt kulua vähintään 6 kuukautta. Imetys on lopetettava, jos Gotenfia-hoito aloitetaan.
- Jos sait Gotenfia-valmistetta raskauden aikana, lapsellasi saattaa olla suurentunut infektioriski. On tärkeää, että kerrot lastasi hoitavalle lääkärille tai muille terveydenhuollon ammattilaisille Gotenfia-hoidostasi ennen kuin lapsesi saa jonkin rokotuksen (katso lisätietoja kohdasta Rokotukset).

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Golimumabilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja kykyyn käyttää työvälineitä tai koneita.

Heitehuimausta saattaa kuitenkin ilmetä Gotenfia-annoksen jälkeen. Jos näin tapahtuu, älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita.

Gotenfia sisältää lateksia ja polysorbaatti 80:tä

Lateksiyliherkkyys

Esitetytyn ruiskun neulan suojus sisältää lateksia. Koska lateksi saattaa aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita, keskustele lääkärin kanssa ennen Gotenfia-valmisteen käyttöä, jos sinä tai pistoksen antaja olette yliherkkiä lateksille.

Gotenfia sisältää polysorbaatti 80:tä

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,1 mg polysorbaatti 80:tä per 50 mg:n (0,5 ml) annos. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla tai lapsellasi on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Gotenfia-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon Gotenfia-valmistetta annetaan

Nivelreuma, nivelpsooriaasi ja aksiaalinen spondylartriitti, kuten selkärankareuma ja röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti

- Suositeltava annos on 50 mg (yhden esitetytyn ruiskun sisältämä annos) kerran kuukaudessa, samana päivänä joka kuukausi.
- Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat neljännen annoksen. Lääkäri päättää, jatketaanko Gotenfia-hoitoasi.

- Jos painat yli 100 kg, annos saatetaan nostaa tasolle 100 mg (kahden esitätetyn ruiskun sisältö) kerran kuukaudessa, samana päivänä joka kuukausi.

Idiopaattinen juveniili polyartriitti:

- Vähintään 40 kg painavilla potilailla suositeltava annos on 50 mg kerran kuukaudessa, samana päivänä joka kuukausi. Lääkäri kertoo sinulle oikean annoksen.
- Keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin otat neljännen annoksen. Lääkäri päättää, jatketaanko Gotenfia-hoitoa.

Haavainen paksusuolitulehdus

- Alla olevasta taulukosta näkyy, miten tätä lääkettä yleensä käytetään.

Hoidon aloitus	Aloituseros on 200 mg (neljän esitätetyn ruiskun sisältämä annos) ja sen jälkeen 100 mg (kahden esitätetyn ruiskun sisältämä annos) 2 viikon kuluttua.
Ylläpitohoito	• Alle 80 kg painavat potilaat: 50 mg (yhden esitätetyn ruiskun sisältämä annos) 4 viikon kuluttua edellisestä hoitokerrasta, sen jälkeen 4 viikon välein. Lääkäri saattaa määrätä annokseksi 100 mg (kahden esitätetyn ruiskun sisältämä annos) sen mukaan, miten hyvin Gotenfia tehoaa. • 80 kg tai enemmän painavat potilaat: 100 mg (kahden esitätetyn ruiskun sisältämä annos) 4 viikon kuluttua edellisestä hoitokerrasta, sen jälkeen 4 viikon välein.

Miten Gotenfia annetaan

- Gotenfia annetaan pistoksena ihon alle.
- Aluksi lääkäri tai hoitaja voi pistää Gotenfia-valmisteen. Voit kuitenkin lääkärin kanssa päättää, että pistät Gotenfia-valmisteen itse. Siinä tapauksessa sinulle opetetaan, miten Gotenfia pistetään.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on kysymyksiä lääkkeen pistämisestä itse. Löydät yksityiskohtaiset ”Käyttöohjeet” tämän pakkausselosteen lopusta.

Jos käytät enemmän Gotenfia-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet käyttänyt tai sinulle on annettu Gotenfia-valmistetta liikaa (joko yhdellä pistokerralla on annettu liian suuri annos tai annos on otettu liian usein), keskustele heti lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa. Ota ulkopakkauksen kotelo ja tämä seloste aina mukaasi, vaikka kotelo olisi tyhjäkin.

Jos unohdat ottaa Gotenfia-valmistetta

Jos unohdat ottaa Gotenfia-valmistetta suunniteltuna päivänä, pistä unohtunut annos niin pian kuin muistat.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Milloin seuraava annos pistetään:

- Jos olet vähemmän kuin 2 viikkoa myöhässä, pistä unohtunut annos niin pian kuin muistat ja pisy alkuperäisessä aikataulussa.
- Jos olet enemmän kuin 2 viikkoa myöhässä, pistä unohtunut annos niin pian kuin muistat ja kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa seuraavan annoksen ottamisen ajankohdasta.

Jos olet epävarma, miten toimia, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Jos lopetat Gotenfia-valmisteen käytön

Jos harkitset Gotenfia-valmisteen käytön lopettamista, keskustele ensin lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Joillain potilailla haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaatia hoitoa. Tiettyjen haittavaikutusten riski on suurempi 100 mg:n annoksella kuin 50 mg:n annoksella. Haittavaikutuksia voi ilmentua jopa useita kuukausia viimeisen pistoksen jälkeen.

Kerro heti lääkärille, jos huomaat jonkin seuraavista Gotenfia-valmisteen vakavista haittavaikutuksista:

- **allergiset reaktiot, jotka voivat olla vakavia tai, harvoin, hengenvaarallisia (harvinaisia).** Allergisen reaktion oireita voivat olla kasvojen, huulten, suun tai nielun turvotus, mikä saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä, ihottuma, nokkosrokko, käsien, jalkojen tai nilkkojen turvotus. Jotkut näistä reaktioista ilmenivät ensimmäisen golimumabiannoksen jälkeen.
- **vakavat infektiot (mukaan lukien tuberkuloosi, bakteeri-infektiot mukaan lukien vakavat veren infektiot ja keuhkokuume, vakavat sieninfektiot ja muut opportunistiset infektiot (yleisiä)).** Infektion oireita voivat olla kuume, väsymys, (itsestään) yskä, hengenahdistus, flunssan kaltaiset oireet, painon aleneminen, yöhikoilu, ripuli, haavat, hammasongelmat ja kirvely virtsatessa.
- **hepatiitti B -viruksen palautuminen aktiiviseksi, jos olet B-hepatiittiviruksen kantaja tai sinulla on joskus ollut B-hepatiitti (harvinainen).** Oireita voivat olla ihon tai silmien keltaisuus, virtsan värjäytyminen tummanruskeaksi, vatsakipu oikealla puolella, kuume, huonovointisuus, pahoinvointi ja voimakas väsymyksen tunne.
- **hermoston sairaus kuten multipple skleroosi (harvinainen).** Hermoston sairauden oireita voivat olla näkökyvyn muutokset, käsien tai jalkojen heikkous, tunnottomuus tai pistely jossain kehon osassa.
- **imusolmukesyöpä (lymfooma) (harvinainen).** Lymfooman oireita voivat olla imusolmukkeiden turvotus, painon aleneminen tai kuume.
- **sydämen vajaatoiminta (harvinainen).** Sydämen vajaatoiminnan oireita voivat olla hengenahdistus tai jalkojen turvotus.
- **merkkejä elimistön puolustusjärjestelmän (immuunijärjestelmän) häiriöistä nimeltä:**
 - **lupus (harvinainen).** Oireita voivat olla nivelkipu tai auringonvalolle herkkä ihottuma poskilla tai käsivarsilla.
 - **sarkoidoosi (harvinainen).** Oireita voivat olla itsestään yskä, hengenahdistus, rintakipu, kuume, imusolmukkeiden turvotus, painon aleneminen, ihottumat ja näön hämärtyminen.
- **turvotus pienissä verisuonissa (verisuonitulehdus) (harvinainen).** Oireita voivat olla kuume, päänsärky, painon aleneminen, yöhikoilu, ihottuma ja hermoston ongelmat kuten puutuminen ja pistely.
- **ihosyöpä (melko harvinainen).** Ihosyövän oireita voivat olla muutokset ihon ulkonäössä tai kasvaimet iholla.
- **verisairaus (yleinen).** Verisairauden oireita voivat olla itsestään kuume, herkästi ilmentuvat mustelmat ja verenvuoto tai kalpeus.
- **verisyöpä (leukemia) (harvinainen).** Leukemian oireita voivat olla kuume, väsymyksen tunne, toistuvat infektiot, mustelmataipumus ja yöhikoilu.

Kerro heti lääkärille, jos havaitset jonkin yllä mainituista oireista.

Seuraavia haittavaikutuksia on myös havaittu golimumabin käytön yhteydessä:

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (yli 1 potilaalla kymmenestä):

- Ylähengitystieinfektiot, kurkkukipu tai äänen käheys, nenän vuotaminen.

Yleisiä haittavaikutuksia (enintään 1 potilaalla kymmenestä):

- Maksa-arvojen poikkeamat (maksaentsyymien kohoaminen), mikä havaitaan sinulle tehtävissä verikokeissa
- Huimauksen tunne
- Päänsärky
- Puutuminen tai pistelyn tunne
- Pinnalliset sieni-infektiot
- Märkäpesäke
- Bakteeri-infektiot (kuten ihonalaisen sidekudoksen tulehdus)
- Alhainen punasolujen määrä
- Alhainen valkosolujen määrä
- Positiivinen tulos lupus-verikokeessa
- Allergiset reaktiot
- Ruoansulatushäiriö
- Vatsakipu
- Pahoinvointi
- Flunssa
- Keuhkoputkitulehdus
- Nenän sivuontelotulehdus
- Yskänrokko
- Korkea verenpaine
- Kuume
- Astma, hengenahdistus, hengityksen vinkuminen
- Vatsaan ja suolistoon liittyvät häiriöt, mukaan lukien mahan limakalvon tulehdus ja paksusuolitulehdus, jotka voivat aiheuttaa kuumetta
- Kipu ja haavaumat suussa
- Pistokohdan reaktiot (mukaan lukien punoitus, kovettuminen, kipu, mustelma, kutina, pistely ja ärsytys)
- Hiustenlähtö
- Ihottuma ja ihon kutina
- Univaikeudet
- Masennus
- Heikkouden tunne
- Luunmurtumat
- Epämukava tunne rinnassa

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (enintään 1 potilaalla sadasta):

- Munuaisinfektio
- Syöpä, mukaan lukien ihosyöpä ja syöpään liittymättömät kasvaimet ja kyhmyt, mukaan lukien iholuomet
- Ihorakkulat
- Vaikea yleisinfektio (sepsis), johon toisinaan liittyy alhainen verenpaine (septinen sokki)
- Psoriaasi (mukaan lukien kämmenissä ja/tai jalkapohjissa ja/tai ihon rakkuloina ilmenevä)
- Alhainen verihiutaleiden määrä
- Samanaikainen alhainen verihiutaleiden, punasolujen ja valkosolujen määrä
- Kilpirauhasen häiriö
- Kohonnut verensokeriarvo
- Kohonnut veren kolesteroliarvo
- Tasapainohäiriöt
- Näköhäiriöt
- Silmätulehdus (sidekalvotulehdus)
- Silmäallergia
- Epäsäännöllinen sydämen lyöntirytmi
- Sydänverisuonten ahtautuminen

- Veritulppa
- Punastuminen
- Ummetus
- Keuhkojen krooninen tulehdustila
- Hapon nouseminen ruokatorveen
- Sappikivet
- Maksan häiriöt
- Rintoihin liittyvät häiriöt
- Kuukautisiin liittyvät häiriöt

Harvinaisia haittavaikutuksia (enintään 1 potilaalla tuhannesta):

- Verisolujen tuotantoon vaikuttava luuytimen toimintahäiriö
- Vaikeasti alentunut valkosolujen määrä
- Tulehdus nivelissä tai ympäröivässä kudoksessa
- Paranemisen hidastuminen
- Verisuonten tulehdus sisäelimissä
- Leukemia
- Melanooma (ihosyöpätyyppi)
- Merkelinsolusyöpä (ihosyöpätyyppi)
- Jäkälää muistuttavat reaktiot (kutiseva, punertavanvioletti ihottuma ja/tai säiemäisiä valkoisenharmaita viivoja limakalvoilla)
- Hilseilevä, kuoriutuva iho
- Elimistön puolustusjärjestelmän (immuunijärjestelmän) häiriöt, jotka voivat vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (ilmenevät useimmiten sarkoidoosina)
- Kipu sormissa tai varpaissa ja niiden värjäytyminen
- Makuhäiriöt
- Virtsarakon häiriöt
- Munuaisiin liittyvät häiriöt
- Verisuonten tulehdus ihossa, mikä aiheuttaa ihottuman

Haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- Harvinainen verisyöpä, joka esiintyy useimmiten nuorilla (hepatospleeninen T-solulymfooma)
- Kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina.
- Dermatomyosiitti-nimisen sairauden (joka aiheuttaa ihottumaa ja lihasheikkoutta) paheneminen

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Gotenfia-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.

Pidä esitätetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääke voidaan säilyttää myös jääkaapin ulkopuolella korkeintaan 25 °C:n lämpötilassa yksittäisen korkeintaan 15 vuorokauden pituisen ajanjakson ajan. Säilytysaika ei saa ylittää alkuperäistä koteloon painettua viimeistä käyttöpäivämäärää. Kirjoita uusi viimeinen käyttöpäivämäärä, mukaan lukien päivä, kuukausi ja vuosi (korkeintaan 15 vuorokautta lääkevalmisteen jääkaapista pois ottamisesta), koteloon. Älä laita tätä lääkettä takaisin jääkaappiin, jos se on lämmennyt huoneenlämpöön. Hävitä tämä lääke, jos sitä ei ole käytetty uuteen viimeiseen käyttöpäivämäärään tai koteloon painettuun viimeiseen käyttöpäivämäärään mennessä, riippuen siitä kumpi on aiemmin.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä (liuos ei ole kirkasta tai vaaleankeltaista, se on sameaa tai se sisältää vieraita hiukkasia).

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Gotenfia sisältää

- Vaikuttava aine on golimumabi. Yksi 0,5 ml esitäytetty ruisku sisältää 50 mg golimumabia.
- Muut aineet ovat L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, trehaloosi, polysorbaatti 80 (E433) ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso kohdasta 2 lisätietoja polysorbaatti 80:stä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Gotenfia injektioneste on pakattu kertakäyttöön tarkoitettuun esitäytettyyn ruiskuun.

Gotenfia on saatavana yhden esitäytetyn ruiskun sisältävänä pakkauksena sekä pakkauksena, jossa on 3 esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Liuos on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen ja väritön tai vaaleankeltainen. Älä käytä Gotenfia-valmistetta, jos liuos on värjäytynyt, samea tai se sisältää silmin nähtäviä vieraita hiukkasia.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

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

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH

Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“

Tel: +372 53072153

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG

Tel: +30 2106664667

España

Laboratorio STADA, S.L.

Tel: +34 934738889

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics

Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.

Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.

Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG

Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA

Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG

Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

Nederland

Centrafarm B.V.

Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS

Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH

Tel: +43 136785850

Polska

STADA Pharm Sp. z o.o.

Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.

Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL

Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.

Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.

Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike

Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS

Tel: +45 44859999

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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

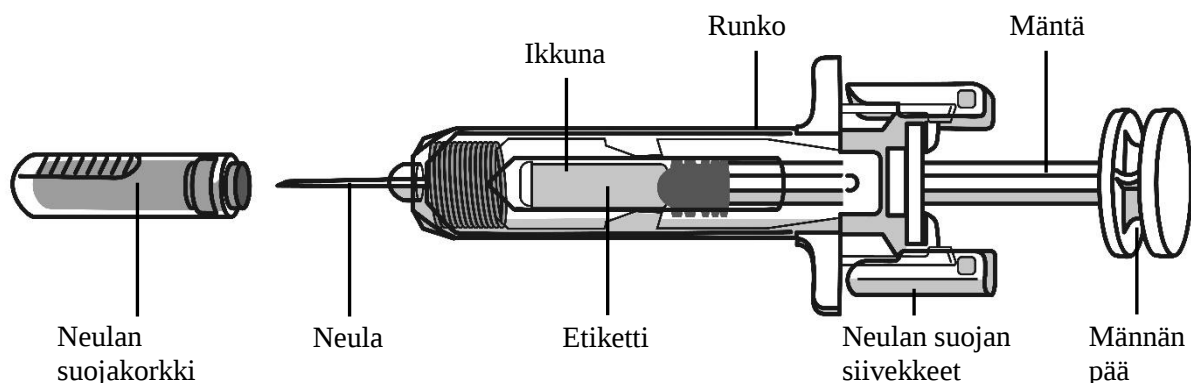
KÄYTTÖOHJEET

Jos haluat pistää Gotenfia-valmisteen itse, on välttämätöntä, että terveydenhuollon ammattilainen opastaa sinua pistoksen valmistelussa ja lääkkeen antamisessa. Jos et ole saanut opastusta, ota yhteyttä lääkäriin, hoitajaan tai apteekkihenkilökuntaan opastuksen järjestämiseksi.

Ohjeiden sisältö:

1. Valmistelut esitäytetyn ruiskun käyttöä varten
2. Pistokohdan valinta ja valmistelu
3. Lääkkeen pistäminen
4. Pistämisen jälkeen

Alla olevasta kuvasta (kuva 1) näkyy, miltä esitäytetty ruisku näyttää.



Kuva 1

1. Valmistelut esitäytetyn ruiskun käyttöä varten

Pidä esitäytettyä ruiskua kiinni esitäytetyn ruiskun rungosta

- Älä pidä kiinni männän päästä, männästä, neulan suojan siivekkeistä tai neulan suojakorkista.
- Älä vedä mäntää missään vaiheessa.
- Älä ravista esitäytettyä ruiskua missään vaiheessa.
- Älä poista neulan suojakorkkia esitäytetystä ruiskusta ennen kuin niin neuvotaan.

Tarkista esitäytettyjen ruiskujen lukumäärä

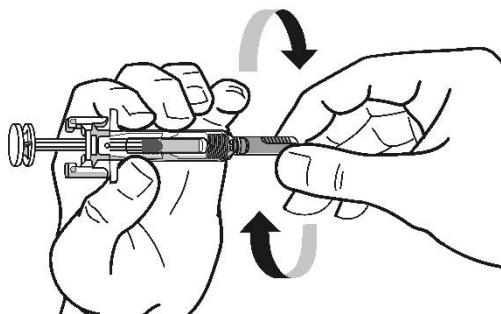
Tarkista esitäytetyt ruiskut varmistuaksesi, että

- esitäytettyjen ruiskujen lukumäärä ja vahvuus on oikea.
 - Jos annoksesi on 50 mg, tarvitset yhden 50 mg:n esitäytetyn ruiskun.
 - Jos annoksesi on 100 mg, tarvitset kaksi 50 mg:n esitäytettyä ruiskua ja sinun täytyy pistää kaksi kertaa. Valitse kaksi eri pistokohtaa näille pistoksille (esim. yksi pistos oikeaan reiteen ja toinen pistos vasempaan reiteen) ja ota pistokset peräkkäin.
 - Jos annoksesi on 200 mg, tarvitset neljä 50 mg:n esitäytettyä ruiskua ja sinun täytyy pistää neljä kertaa. Valitse eri pistokohta jokaiselle pistokselle ja ota pistokset peräkkäin.

Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä (ks. kuva 2)

- Tarkista koteloon painettu tai kirjoitettu viimeinen käyttöpäivämäärä.
- Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä (merkitty sanan EXP jälkeen) etiketistä katsomalla esitäytetyn ruiskun rungossa olevan ikkunan läpi.
- Jos et näe viimeistä käyttöpäivämäärää ikkunasta, pidä esitäytetystä ruiskusta kiinni sen rungosta ja kierrä neulan suojakorkkia niin, että viimeinen käyttöpäivämäärä tulee näkyviin ikkunaan.

Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos viimeinen käyttöpäivä on jo mennyt. Painettu viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.



Kuva 2

Odota 30 minuuttia, jotta esitäytetty ruisku lämpenee huoneenlämpöiseksi

- Asianmukaisen pistoksen varmistamiseksi pidä esitäytettyä ruiskua huoneenlämmössä ilman koteloä 30 minuuttia, poissa lasten ulottuvilta.

Älä lämmitä esitäytettyä ruiskua millään muulla tavalla (esim. mikroaaltouunissa tai lämpimässä vedessä).

Älä poista esitäytetyn ruiskun neulan suojakorkkia, kun annat sen lämmetä huoneenlämpöiseksi.

Ota muut pistosvälineet valmiiksi

Odottaessasi voit laittaa muut välineet valmiiksi. Muita tarvittavia välineitä ovat alkoholiliuoksella kostutettu puhdistuspyyhe, pumpuli tai harsotaitos sekä säiliö teräville esineille.

Tarkista esitäytetyssä ruiskussa oleva neste

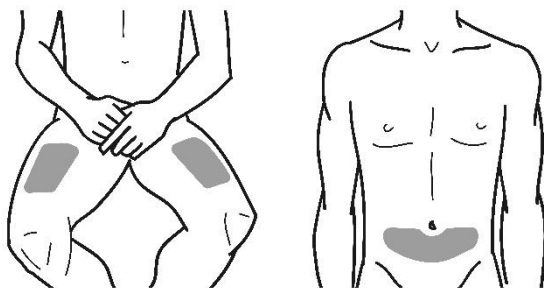
- Pidä esitäytettyä ruiskua kiinni sen rungosta niin, että neulan suojakorkki osoittaa alaspäin.
- Katso esitäytetyssä ruiskussa olevan ikkunan läpi varmistuaksesi, että ruiskussa oleva neste on kirkasta tai hieman opaalinhohtoista (helmenhohtoista) sekä väritöntä tai vaaleankeltaista.
- Jos et näe nestettä ikkunan läpi, pidä esitäytetystä ruiskusta kiinni sen rungosta ja kierrä neulan suojakorkkia niin, että neste tulee näkyviin ikkunaan (ks. kuva 2).

Älä käytä valmistetta, jos neste on väärän väristä, sameaa tai sisältää suurehkoja hiukkasia.

Jos näin on, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

2. Pistokohdan valinta ja valmistelu (ks. kuva 3)

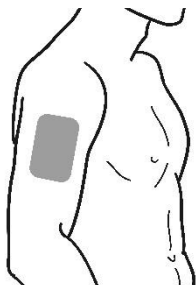
- Tavallisin pistokohta on etureisien keskiosa.
- Voit myös pistää vatsan alueelle navan alapuolelle, ei kuitenkaan noin 5 cm:n alueelle suoraan navan alapuolella.
- Älä pistä alueelle, jossa iho on aristava, mustelmilla, punoittava, hilseilevä, kovettunut tai siinä on raskausarpia tai muita arpia.
- Jos yhtä annosta varten tarvitaan useita pistoksia, ne on pistettävä eri kohtiin.



Kuva 3

Pistokohdan valinta, jos pistoksen antaa joku toinen henkilö (ks. kuva 4)

- Jos joku toinen henkilö antaa sinulle pistoksen, hän voi käyttää pistokohtana myös olkavarren ulkosyrjää.
- Tässäkin tilanteessa voidaan käyttää kaikkia edellä mainittuja pistokohtia, riippumatta vartalosi tyypistä tai koosta.



Kuva 4

Pistokohdan valmistelu

- Pese kädet huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
 - Puhdista pistokohda alkoholiliuoksella kostutetulla puhdistuspyyhkeellä.
 - Anna ihon kuivua ennen pistämistä. Älä leyhyttele tai puhalla puhdistettua aluetta.
- Älä kosketa tätä aluetta enää ennen pistoksen antamista.

3. Lääkkeen pistäminen

Älä poista neulan suojakorkkia ennen kuin olet valmis pistämään lääkkeen. Lääke on pistettävä 5 minuutin sisällä neulan suojakorkin poistamisesta.

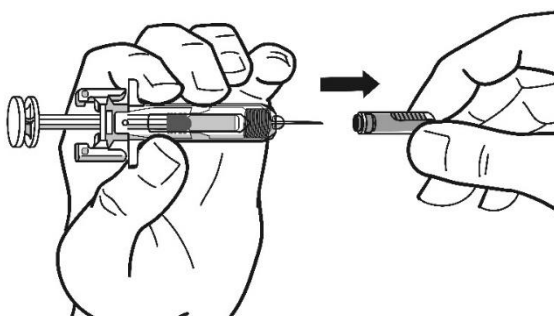
Älä kosketa mäntää poistaessasi neulan suojakorkkia.

Poista neulan suojakorkki (ks. kuva 5)

- Kun olet valmis pistämään lääkkeen, pidä toisella kädellä kiinni esitäytetyn ruiskun rungosta.
- Vedä neulan suojakorkki irti ja heitä se pois pistämisen jälkeen. Älä kosketa mäntää, kun teet tämän.
- Saatat nähdä ilmakuplan esitäytetyssä ruiskussa tai nestepisaran neulan päässä. Nämä ovat molemmat normaaleja eikä niitä tarvitse poistaa.
- Pistä annos heti neulan suojakorkin poistamisen jälkeen.

Älä kosketa neulaa, älä myöskään anna sen koskettaa mitään pintaa.

Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos se on pudonnut niin, ettei neulan suojakorkki ole paikallaan. Jos näin on tapahtunut, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.



Kuva 5

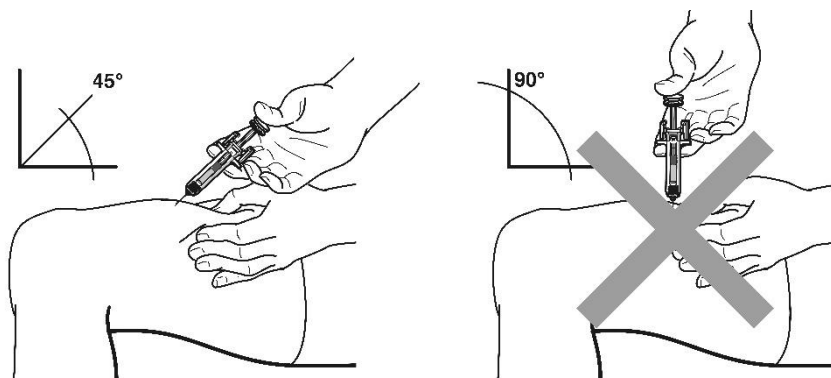
Ota esitötettyä ruiskusta pisto-ote

- Pidä esitötettyä ruiskua toisella kädellä niin, että se on keski- ja etusormen välissä ja aseta peukalo männän päälle. Purista toisella kädellä kevyesti ihopoimua kohdasta, jonka äsken puhdistit. Pidä kiinni lujasti.

Älä missään vaiheessa vedä männästä.

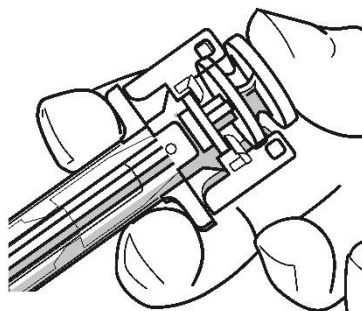
Ruiskuta lääke

- Aseta neula noin 45 asteen kulmassa puristamaasi ihopoimua vasten. Yhdellä nopealla liikkeellä työnnä neula ihon läpi niin syvälle kuin se menee (ks. kuva 6).



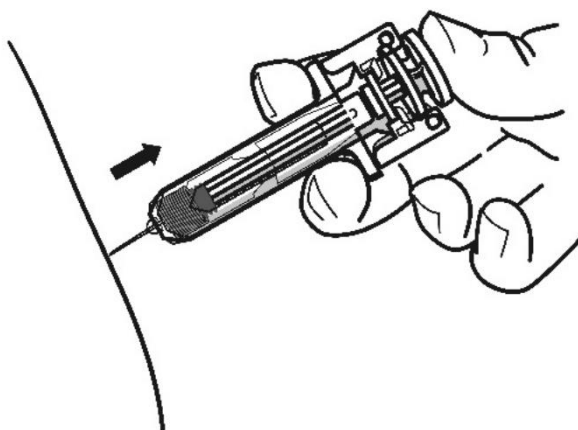
Kuva 6

- Ruiskuta kaikki lääke työntämällä mäntä pohjaan, kunnes männän pää on kokonaan neulan suojan siivekkeiden välissä (ks. kuva 7).



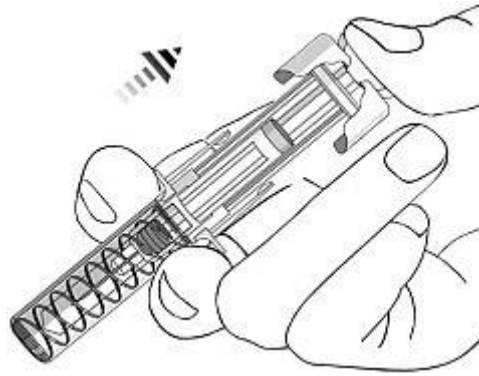
Kuva 7

- Kun mäntä on painettuna niin alas kuin se menee, pidä sitä alas painettuna, vedä neula ulos ihosta ja vapauta ihopoimu (ks. kuva 8).



Kuva 8

- Ota peukalo hitaasti pois männän päältä, jolloin tyhjä esitäytetty ruisku pääsee nousemaan ylös niin pitkälle, että neulan suoja peittää neulan kokonaan, kuten kuvassa 9.



Kuva 9

4. Pistämisen jälkeen

Käytä pumpulia tai harsotaitosta

- Pistokohdassa saattaa näkyä pieni määrä verta tai nestettä. Tämä on normaalia.
 - Voit painaa pistokohtaa 10 sekunnin ajan pumpulilla tai harsotaitoksella.
 - Voit tarvittaessa laittaa pistokohtaan pienen laastarin suojaksi.
- Älä hankaa ihoa.

Hävitä esitäytetty ruisku (ks. kuva 10)

- Laita esitäytetty ruisku heti teräville esineille tarkoitettuun astiaan. Hävitä astia lääkäriltä tai hoitajalta saamiesi ohjeiden mukaan.

Älä yritä laittaa neulan suojakorkkia takaisin.

Oman turvallisuutesi ja terveytesi sekä toisten turvallisuuden vuoksi älä koskaan käytä esitäytettyä ruiskua uudelleen.

Jos sinulla on tunne, että pistämisessä jokin meni vikaan tai olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.



Kuva 10

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Gotenfia 100 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku golimumabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Lääkäri antaa sinulle myös potilaskortin. Se sisältää tärkeää turvallisuustietoa, josta sinun pitää olla tietoinen ennen Gotenfia-hoidon aloitusta ja sen aikana.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Gotenfia on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Gotenfia-valmistetta
3. Miten Gotenfia-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Gotenfia-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Gotenfia on ja mihin sitä käytetään

Gotenfia-valmisteen vaikuttava aine on golimumabi.

Gotenfia kuuluu lääkeryhmään, jota kutsutaan nimellä TNF-estäjät. Sitä käytetään aikuisille seuraaviin tulehduksellisiin sairauksiin:

- nivelreuma
- nivelpsoriaasi
- aksiaalinen spondylartriitti kuten selkärankareuma ja röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti
- haavainen paksusuolitulehdus.

Gotenfia toimii estämällä valkuaisaineen nimeltä tuumorinekroositekijä alfa (TNF- α) toiminnan. Tämä valkuaisaine on mukana elimistön tulehdusprosesseissa ja sen estäminen voi vähentää tulehdusta elimistössä.

Nivelreuma

Nivelreuma on nivelten tulehduksellinen sairaus. Jos sinulla on aktiivinen nivelreuma, sinua hoidetaan ensin muilla lääkkeillä. Jos niillä ei saada tautia riittävästi hallintaan, sinulle voidaan antaa Gotenfia-valmistetta, jota otat yhdessä toisen lääkeaineen, metotreksaatin kanssa:

- vähentämään sairauden merkkejä ja oireita
- hidastamaan luu- ja nivelvaurioiden syntyä
- parantamaan fyysistä toimintakykyä.

Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on nivelten tulehduksellinen sairaus, johon yleensä liittyy psoriaasi, ihon tulehduksellinen sairaus. Jos sinulla on aktiivinen nivelpsoriaasi, sinua hoidetaan ensin muilla lääkkeillä. Jos niillä ei saada tautia riittävästi hallintaan, sinulle voidaan antaa Gotenfia-valmistetta:

- vähentämään sairauden merkkejä ja oireita
- hidastamaan luu- ja nivelvaurioiden syntyä
- parantamaan fyysistä toimintakykyä.

Selkärankareuma ja röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti

Selkärankareuma ja röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti ovat selkärangan tulehduksellisia sairauksia. Jos sinulla on selkärankareuma tai röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti, sinua hoidetaan ensin muilla lääkkeillä. Jos niillä ei saada tautia riittävästi hallintaan, sinulle voidaan antaa Gotenfia-valmistetta:

- vähentämään sairauden merkkejä ja oireita
- parantamaan fyysistä toimintakykyä.

Haavainen paksusuolitulehdus

Haavainen paksusuolitulehdus on suoliston tulehduksellinen sairaus. Jos sinulla on haavainen paksusuolitulehdus, sinua hoidetaan ensin muilla lääkkeillä. Jos niillä ei saada tautia riittävästi hallintaan, sinulle annetaan Gotenfia-valmistetta sairautesi hoitoon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Gotenfia-valmistetta

ÄLÄ käytä Gotenfia-valmistetta

- jos olet allerginen golimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on tuberkuloosi tai jokin muu vaikea infektio
- jos sinulla on kohtalainen tai vaikea sydämen vajaatoiminta.

Mikäli et ole varma, koskeeko jokin yllä olevista sinua, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Gotenfia-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Gotenfia-valmistetta.

Infektiot

Kerro heti lääkärille, jos sinulla on tai sinulle ilmaantuu infektio-oireita Gotenfia-hoidon aikana tai sen jälkeen. Infektion oireita ovat kuume, yskä, hengenahdistus, flunssan kaltaiset oireet, ripuli, haavaumat, hammasongelmat tai kirvely virtsatessa.

- Saatat saada infektioita herkemmin Gotenfia-hoidon aikana.
- Infektiot saattavat edetä nopeammin ja ne voivat olla vaikeampia. Lisäksi jokin aiempi infektio saattaa ilmaantua uudelleen.

Tuberkuloosi

Kerro heti lääkärille, jos saat tuberkuloosin oireita hoidon aikana tai sen jälkeen. Tuberkuloosin oireita ovat itsepintainen yskä, painon aleneminen, väsymys, kuume tai yöhikoilu.

- Tuberkuloosia on raportoitu golimumabihoitoa saaneilla potilailla, harvinaisina tapauksina myös potilailla, jotka ovat saaneet tuberkuloosilääkkeitä. Lääkäri tekee sinulle kokeita, joiden avulla nähdään, onko sinulla tuberkuloosi. Lääkäri kirjaa tuberkuloositestien tulokset potilaskorttiisi.
- On erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulla on joskus ollut tuberkuloosi tai jos olet ollut läheisessä kontaktissa henkilön kanssa, jolla on ollut tai on tuberkuloosi.
- Jos lääkärin mielestä sinulla on tuberkuloosin riski, sinua voidaan hoitaa tuberkuloosilääkkeillä ennen kuin saat Gotenfia-valmistetta.

Hepatiitti B -virus

- Kerro lääkärille ennen kuin saat Gotenfia-valmistetta, jos olet hepatiitti B -viruksen kantaja tai jos sinulla on tai on ollut B-hepatiitti.
- Kerro lääkärille, jos uskot olevasi vaarassa sairastua B-hepatiittiin.
- Lääkäri tekee sinulle B-hepatiittitestin.
- Hoito TNF-estäjillä kuten Gotenfia-valmisteella saattaa johtaa hepatiitti B -viruksen palautumiseen aktiiviseksi potilaissa, jotka kantavat tätä virusta. Tämä saattaa toisinaan olla hengenvaarallista.

Invasiiviset sieni-infektiot

Jos olet asunut tai matkustanut alueilla, joilla tiettyntyyppiset infektiot aiheuttavat sienet, jotka voivat olla haitallisia keuhkoille tai elimistön muille osille (histoplasmoosi, kokkidioidomykoosi tai blastomykoosi), ovat yleisiä, kerro lääkärille välittömästi. Kysy lääkäriltä neuvoa, jos et ole varma, ovatko nämä infektiot yleisiä sillä alueella, jolla olet asunut tai matkustanut.

Syöpä ja lymfooma

Kerro lääkärille ennen kuin saat Gotenfia-valmistetta, jos sinulla on joskus diagnosoitu lymfooma (eräänlainen verisyöpä) tai jokin muu syöpä.

- Gotenfia-valmisteen tai muiden TNF-estäjien käyttö saattaa lisätä lymfooman tai muun syövän kehittymisen riskiä.
- Potilailla, joilla on vaikea nivelreuma tai muu tulehduksellinen sairaus ja joilla sairaus on ollut kauan, saattaa lymfooman kehittymisen riski olla keskimääräistä suurempi.
- TNF-estäjiä saavilla lapsilla ja teini-ikäisillä potilailla on esiintynyt syöpätapauksia, mukaan lukien harvinaisia syöpätyyppejä. Ne ovat toisinaan johtaneet kuolemaan.
- Joillekin potilaista, joita on hoidettu muilla TNF-estäjillä, on kehittynyt tietynlainen, harvinainen lymfooman muoto, jota kutsutaan hepatospleeniseksi T-solulymfoomaksi. Useimmat näistä potilaista olivat teini-ikäisiä poikia tai nuoria aikuisia miehiä. Tämän tyyppinen syöpä on tavallisimmin johtanut kuolemaan. Lähes kaikki näistä potilaista olivat saaneet lääkityksenä myös atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia. Kerro lääkärille, jos käytät atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia samanaikaisesti Gotenfia-valmisteen kanssa.
- Gotenfia-hoitoa saavilla potilailla, joilla on vaikea, itsepintainen astma, pitkäaikainen ahtauttava keuhkosairaus (keuhkohtaumatauti, COPD) tai jotka tupakoivat runsaasti, saattaa olla suurempi riski sairastua syöpään. Jos sinulla on vaikea, itsepintainen astma, COPD tai tupakoit runsaasti, keskustele lääkärin kanssa, sopiiko hoito TNF-estäjällä sinulle.
- Joillekin golimumabihoitoa saaneille potilaille on kehittynyt tietynlaisia ihosyöpiä. Jos havaitset mitä tahansa muutoksia ihon ulkonäössä tai kasvaimia ihossa hoidon aikana tai sen jälkeen, kerro asiasta lääkärille.

Sydämen vajaatoiminta

Kerro lääkärille heti, jos saat uusia sydämen vajaatoiminnan oireita tai ne pahenevat. Sydämen vajaatoiminnan oireisiin kuuluvat hengenahdistus tai jalkojen turvotus.

- TNF-estäjien, myös golimumabin, käytön yhteydessä on raportoitu uutta sekä pahenevaa sydämen vajaatoimintaa. Jotkut näistä potilaista menehtyivät.
- Jos sinulla on lievä sydämen vajaatoiminta ja saat Gotenfia-hoitoa, lääkärin on tarkkailtava vointiasi huolellisesti.

Hermoston sairaus

Kerro lääkärille heti, jos sinulla on joskus diagnosoitu demyelinisoiva sairaus tai olet saanut tällaisen sairauden, kuten multipple skleroosin, oireita. Oireita saattavat olla näkökyvyn muutokset, käsien tai jalkojen heikkous sekä puutumisen tai pistelyn tunne missä tahansa elimistön osassa. Lääkäri päättää, hoidetaanko sinua Gotenfia-valmisteella.

Leikkaukset ja hammastoimenpiteet

- Kerro lääkärille, jos olet menossa johonkin leikkaukseen tai hammastoimenpiteeseen.

- Kerro toimenpiteen suorittavalle kirurgille/lääkärille tai hammaslääkärille, että saat Gotenfia-hoitoa ja näytä hänelle potilaskorttisi.

Autoimmuunisairaus

Kerro lääkärille, jos sinulle ilmaantuu ihohukka (lupus) -nimisen sairauden oireita. Näitä oireita ovat itsepintainen ihottuma, kuume, nivelkipu sekä väsymys.

- Harvinaisina tapauksina on TNF-estäjiä saaneille henkilöille kehittynyt lupus.

Verisairaus

Joillain potilailla elimistö ei pysty tuottamaan riittävästi verisoluja, jotka auttavat elimistöä puolustautumaan infektioita vastaan tai auttavat tyrehtyttämään verenvuodon. Jos sinulle ilmaantuu itsepintaista kuumetta, saat mustelmia tai verenvuotoja helposti tai näytät hyvin kalpealta, ota heti yhteyttä lääkäriin. Lääkäri voi päättää, että hoito lopetetaan.

Jos et ole varma, koskeeko jokin yllä mainituista sinua, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Gotenfia-valmisteen käyttöä.

Rokotukset

Kerro lääkärille, jos olet saanut rokotuksen tai sinulle on suunniteltu annettavan rokotus.

- Tiettyjä (eläviä) rokotteita ei pidä antaa Gotenfia-hoidon aikana.
- Tietty rokotukset saattavat aiheuttaa infektioita. Jos sait Gotenfia-valmistetta raskauden aikana, lapsellasi saattaa olla suurentunut infektioriski noin kuuden kuukauden ajan viimeisen raskauden aikana saamasi annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot lastasi hoitavalle lääkärille tai muille terveydenhuollon ammattilaisille Gotenfia-hoidostasi, jotta he voivat päättää, milloin lapsesi voi saada jonkin rokotuksen.

Hoidolliset tartunnanaiheuttajat

Kerro lääkärille, jos olet hiljattain saanut tai sinulle on suunniteltu annettavan hoitoa hoidollisella tartunnanaiheuttajalla (kuten BCG-huuhtelu syövän hoitoon).

Allergiset reaktiot

Kerro heti lääkärille, jos saat allergisen reaktion oireita Gotenfia-hoidon jälkeen. Allergisen reaktion oireita voivat olla kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, mikä saattaa aiheuttaa nielemis- tai hengitysvaikeuksia, ihottuma, nokkosrokko ja käsien, jalkaterien tai nilkkojen turvotus.

- Jotkut näistä reaktioista voivat olla vakavia tai, harvoin, hengenvaarallisia.
- Jotkut näistä reaktioista ilmaantuivat ensimmäisen Gotenfia-annoksen jälkeen.

Lapset ja nuoret

Gotenfia 100 mg -valmistetta ei suositella lapsille tai nuorille (alle 18-vuotiaille).

Muut lääkevalmisteet ja Gotenfia

- Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös muita lääkkeitä nivelreuman, nivelpsoriaasin, selkärankareuman, röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin tai haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon.
- Älä käytä Gotenfia-valmistetta anakinraa tai abataseptia vaikuttavana aineena sisältävien lääkevalmisteiden kanssa. Näitä lääkevalmisteita käytetään reumasairauksien hoitoon.
- Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät muita immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita.
- Tiettyjä (eläviä) rokotteita ei pidä antaa Gotenfia-hoidon aikana.

Jos et ole varma, koskeeko jokin yllä mainituista sinua, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Gotenfia-valmisteen käyttöä.

Raskaus ja imetys

Keskustele lääkärin kanssa ennen Gotenfia-valmisteen käyttöä, jos:

- olet raskaana tai suunnittelet raskautta Gotenfia-hoidon aikana. Tämän lääkkeen vaikutuksista raskauteen on vain vähän tietoa. Jos sinua hoidetaan Gotenfia-valmisteella, sinun on vältettävä raskaaksi tuloa käyttämällä asianmukaista ehkäisymenetelmää Gotenfia-hoidon aikana ja vähintään 6 kuukautta viimeisen Gotenfia-pistoksen jälkeen. Gotenfia-valmistetta tulee käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi tarpeen sinulle.
- Ennen imetyksen aloitusta viimeisestä Gotenfia-annoksestasi on täytynyt kulua vähintään 6 kuukautta. Imetys on lopetettava, jos Gotenfia-hoito aloitetaan.
- Jos sait Gotenfia-valmistetta raskauden aikana, lapsellasi saattaa olla suurentunut infektioriski. On tärkeää, että kerrot lastasi hoitavalle lääkärille tai muille terveydenhuollon ammattilaisille Gotenfia-hoidostasi ennen kuin lapsesi saa jonkin rokotuksen (katso lisätietoja kohdasta Rokotukset).

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Golimumabilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja kykyyn käyttää työvälineitä tai koneita.

Heitehuimausta saattaa kuitenkin ilmetä Gotenfia-annoksen jälkeen. Jos näin tapahtuu, älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita.

Gotenfia sisältää lateksia ja polysorbaatti 80:tä

Lateksiylherkkyyys

Esitätetyn ruiskun neulan suojus sisältää lateksia. Koska lateksi saattaa aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita, keskustele lääkärin kanssa ennen Gotenfia-valmisteen käyttöä, jos sinä tai pistoksen antaja olette yliherkkiä lateksille.

Gotenfia sisältää polysorbaatti 80:tä

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,2 mg polysorbaatti 80:tä per 100 mg:n (1 ml) annos. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Gotenfia-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon Gotenfia-valmistetta annetaan

Nivelreuma, nivelpsoriaasi ja aksiaalinen spondylartriitti, kuten selkärankareuma ja röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti

- Suositeltava annos on 50 mg kerran kuukaudessa, samana päivänä joka kuukausi.
- Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat neljännen annoksen. Lääkäri päättää, jatketaanko Gotenfia-hoitoasi.
 - Jos painat yli 100 kg, annos saatetaan nostaa tasolle 100 mg (yhden esitätetyn ruiskun sisältö) kerran kuukaudessa, samana päivänä joka kuukausi.

Haavainen paksusuolitulehdus

- Alla olevasta taulukosta näkyy, miten tätä lääkettä yleensä käytetään.

Hoidon aloitus	Aloitusannos on 200 mg (kahden esitäytetyn ruiskun sisältämä annos) ja sen jälkeen 100 mg (yhden esitäytetyn ruiskun sisältämä annos) 2 viikon kuluttua.
Ylläpitohoito	- Alle 80 kg painavat potilaat: 50 mg (tämän annoksen ottamiseen on käytettävä 50 mg:n esitäytettyä ruiskua) 4 viikon kuluttua edellisestä hoitokerrasta, sen jälkeen 4 viikon välein. Lääkäri saattaa määrätä annokseksi 100 mg (yhden esitäytetyn ruiskun sisältämä annos) sen mukaan, miten hyvin Gotenfia tehoaa. 80 kg tai enemmän painavat potilaat: 100 mg (yhden esitäytetyn ruiskun sisältämä annos) 4 viikon kuluttua edellisestä hoitokerrasta, sen jälkeen 4 viikon välein.

Miten Gotenfia annetaan

- Gotenfia annetaan pistoksena ihon alle.
- Aluksi lääkäri tai hoitaja voi pistää Gotenfia-valmisteen. Voit kuitenkin lääkärin kanssa päättää, että pistät Gotenfia-valmisteen itse. Siinä tapauksessa sinulle opetetaan, miten Gotenfia pistetään.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on kysymyksiä lääkkeen pistämisestä itse. Löydät yksityiskohtaiset ”Käyttöohjeet” tämän pakkausselosteen lopusta.

Jos käytät enemmän Gotenfia-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet käyttänyt tai sinulle on annettu Gotenfia-valmistetta liikaa (joko yhdellä pistokerralla on annettu liian suuri annos tai annos on otettu liian usein), keskustele heti lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa. Ota ulkopakkauksen kotelo ja tämä seloste aina mukaasi, vaikka kotelo olisi tyhjäkin.

Jos unohdat ottaa Gotenfia-valmistetta

Jos unohdat ottaa Gotenfia-valmistetta suunniteltuna päivänä, pistä unohtunut annos niin pian kuin muistat.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Milloin seuraava annos pistetään:

- Jos olet vähemmän kuin 2 viikkoa myöhässä, pistä unohtunut annos niin pian kuin muistat ja pysy alkuperäisessä aikataulussa.
- Jos olet enemmän kuin 2 viikkoa myöhässä, pistä unohtunut annos niin pian kuin muistat ja kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa seuraavan annoksen ottamisen ajankohdasta.

Jos olet epävarma, miten toimia, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Jos lopetat Gotenfia-valmisteen käytön

Jos harkitset Gotenfia-valmisteen käytön lopettamista, keskustele ensin lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Joillain potilailla haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaatia hoitoa. Tiettyjen haittavaikutusten riski on suurempi 100 mg:n annoksella kuin 50 mg:n annoksella. Haittavaikutuksia voi ilmentyä jopa useita kuukausia viimeisen pistoksen jälkeen.

Kerro heti lääkärille, jos huomaat jonkin seuraavista Gotenia- valmisteen vakavista haittavaikutuksista:

- **allergiset reaktiot, jotka voivat olla vakavia tai, harvoin, hengenvaarallisia (harvinaisia).** Allergisen reaktion oireita voivat olla kasvojen, huulten, suun tai nielun turvotus, mikä saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä, ihottuma, nokkosrokko, käsien, jalkojen tai nilkkojen turvotus. Jotkut näistä reaktioista ilmenivät ensimmäisen golimumabiannoksen jälkeen.
- **vakavat infektiot (mukaan lukien tuberkuloosi, bakteeri-infektiot mukaan lukien vakavat veren infektiot ja keuhkokuume, vakavat sieni-infektiot ja muut opportunistiset infektiot) (yleisiä).** Infektion oireita voivat olla kuume, väsymys, (itsestään) yskä, hengenahdistus, flunssan kaltaiset oireet, painon aleneminen, yöhikoilu, ripuli, haavat, hampasongelmat ja kirvely virtsatessa.
- **hepatiitti B -viruksen palautuminen aktiiviseksi, jos olet B-hepatiittiviruksen kantaja tai sinulla on joskus ollut B-hepatiitti (harvinainen).** Oireita voivat olla ihon tai silmien keltaisuus, virtsan värjäytyminen tummanruskeaksi, vatsakipu oikealla puolella, kuume, huonovointisuus, pahoinvointi ja voimakas väsymyksen tunne.
- **hermoston sairaus kuten multipple skleroosi (harvinainen).** Hermoston sairauden oireita voivat olla näkökyvyn muutokset, käsien tai jalkojen heikkous, tunnottomuus tai pistely jossain kehon osassa.
- **imusolmukesyöpä (lymfooma) (harvinainen).** Lymfooman oireita voivat olla imusolmukkeiden turvotus, painon aleneminen tai kuume.
- **sydämen vajaatoiminta (harvinainen).** Sydämen vajaatoiminnan oireita voivat olla hengenahdistus tai jalkojen turvotus.
- **merkkejä elimistön puolustusjärjestelmän (immuunijärjestelmän) häiriöistä nimeltä:**
 - **lupus (harvinainen).** Oireita voivat olla nivelkipu tai auringonvalolle herkkä ihottuma poskilla tai käsivarsilla.
 - **sarkoidoosi (harvinainen).** Oireita voivat olla itsestään yskä, hengenahdistus, rintakipu, kuume, imusolmukkeiden turvotus, painon aleneminen, ihottumat ja näön hämärtyminen.
- **turvotus pienissä verisuonissa (verisuonitulehdus) (harvinainen).** Oireita voivat olla kuume, päänsärky, painon aleneminen, yöhikoilu, ihottuma ja hermoston ongelmat kuten puutuminen ja pistely.
- **ihosyöpä (melko harvinainen).** Ihosyövän oireita voivat olla muutokset ihon ulkonäössä tai kasvaimet iholla.
- **verisairaus (yleinen).** Verisairauden oireita voivat olla itsestään kuume, herkästi ilmaantuvat mustelmat ja verenvuoto tai kalpeus.
- **verisyöpä (leukemia) (harvinainen).** Leukemian oireita voivat olla kuume, väsymyksen tunne, toistuvat infektiot, mustelmataipumus ja yöhikoilu.

Kerro heti lääkärille, jos havaitset jonkin yllä mainituista oireista.

Seuraavia haittavaikutuksia on myös havaittu golimumabin käytön yhteydessä:

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (yli 1 potilaalla kymmenestä):

- Ylähengitystieinfektiot, kurkkukipu tai äänen käheys, nenän vuotaminen.

Yleisiä haittavaikutuksia (enintään 1 potilaalla kymmenestä):

- Maksa-arvojen poikkeamat (maksaentsyymien kohoaminen), mikä havaitaan sinulle tehtävissä verikokeissa
- Huimauksen tunne
- Päänsärky
- Puutuminen tai pistelyn tunne
- Pinnalliset sieni-infektiot
- Märkäpesäke
- Bakteeri-infektiot (kuten ihonalaisen sidekudoksen tulehdus)
- Alhainen punasolujen määrä
- Alhainen valkosolujen määrä
- Positiivinen tulos lupus-verikokeessa

- Allergiset reaktiot
- Ruoansulatushäiriö
- Vatsakipu
- Pahoinvointi
- Flunssa
- Keuhkoputkitulehdus
- Nenän sivuontelotulehdus
- Yskänrokko
- Korkea verenpaine
- Kuume
- Astma, hengenahdistus, hengityksen vinkuminen
- Vatsaan ja suolistoon liittyvät häiriöt, mukaan lukien mahan limakalvon tulehdus ja paksusuolitulehdus, jotka voivat aiheuttaa kuumetta
- Kipu ja haavaumat suussa
- Pistokohdan reaktiot (mukaan lukien punoitus, kovettuminen, kipu, mustelma, kutina, pistely ja ärsytys)
- Hiustenlähtö
- Ihottuma ja ihon kutina
- Univaikeudet
- Masennus
- Heikkouden tunne
- Luunmurtumat
- Epämukava tunne rinnassa

Melko harvinaisia hättävaihtuusia (enintään 1 potilaalla sadasta):

- Munuaisinfektio
- Syöpä, mukaan lukien ihosyöpä ja syöpään liittymättömät kasvaimet ja kyhmyt, mukaan lukien iholuomet
- Ihorakkulat
- Vaikea yleisinfektio (sepsis), johon toisinaan liittyy alhainen verenpaine (septinen sokki)
- Psoriaasi (mukaan lukien kämmenissä ja/tai jalkapohjissa ja/tai ihon rakkuloina ilmenevä)
- Alhainen verihutaleiden määrä
- Samanaikainen alhainen verihutaleiden, punasolujen ja valkosolujen määrä
- Kilpirauhasen häiriö
- Kohonnut verensokeriarvo
- Kohonnut veren kolesteroliarvo
- Tasapainohäiriöt
- Näköhäiriöt
- Silmätulehdus (sidekalvotulehdus)
- Silmäallergia
- Epäsäännöllinen sydämen lyöntirytmi
- Sydänverisuonten ahtautuminen
- Veritulppa
- Punastuminen
- Ummetus
- Keuhkojen krooninen tulehdustilä
- Hapon nouseminen ruokatorveen
- Sappikivet
- Maksan häiriöt
- Rintoihin liittyvät häiriöt
- Kuukautisiin liittyvät häiriöt

Harvinaisia hättävaihtuusia (enintään 1 potilaalla tuhannesta):

- Verisolujen tuotantoon vaikuttava luuytimen toimintahäiriö

- Vaikeasti alentunut valkosolujen määrä
- Tulehdus nivelissä tai ympäröivässä kudoksessa
- Paranemisen hidastuminen
- Verisuonten tulehdus sisäelimissä
- Leukemia
- Melanooma (ihosyöpätyyppi)
- Merkelinsolusyöpä (ihosyöpätyyppi)
- Jäkälää muistuttavat reaktiot (kutiseva, punertavanvioletti ihottuma ja/tai säiemäisiä valkoisenharmaita viivoja limakalvoilla)
- Hilseilevä, kuoriutuva iho
- Elimistön puolustusjärjestelmän (immuunijärjestelmän) häiriöt, jotka voivat vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (ilmenevät useimmiten sarkoidoosina)
- Kipu sormissa tai varpaissa ja niiden värjäytyminen
- Makuhäiriöt
- Virtsarakon häiriöt
- Munuaisiin liittyvät häiriöt
- Verisuonten tulehdus ihossa, mikä aiheuttaa ihottuman

Haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- Harvinainen verisyöpä, joka esiintyy useimmiten nuorilla (hepatospleeninen T-solulyymfooma)
- Kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina.
- Dermatomyosiitti-nimisen sairauden (joka aiheuttaa ihottumaa ja lihasheikkoutta) paheneminen

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Gotenfia-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.

Pidä esitätetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääke voidaan säilyttää myös jääkaapin ulkopuolella korkeintaan 25 °C:n lämpötilassa yksittäisen korkeintaan 15 vuorokauden pituisen ajanjakson ajan. Säilytysaika ei saa ylittää alkuperäistä koteloon painettua viimeistä käyttöpäivämäärää. Kirjoita uusi viimeinen käyttöpäivämäärä, mukaan lukien päivä, kuukausi ja vuosi (korkeintaan 15 vuorokautta lääkevalmisteen jääkaapista pois ottamisesta), koteloon. Älä laita tätä lääkettä takaisin jääkaappiin, jos se on lämmennyt huoneenlämpöön. Hävitä tämä lääke, jos sitä ei ole käytetty uuteen viimeiseen käyttöpäivämäärään tai koteloon painettuun viimeiseen käyttöpäivämäärään mennessä, riippuen siitä kumpi on aiemmin.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä (liuos ei ole kirkasta tai vaaleankeltaista, se on sameaa tai se sisältää vieraita hiukkasia).

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Gotenfia sisältää

- Vaikuttava aine on golimumabi. Yksi 1 ml esitäytetty ruisku sisältää 100 mg golimumabia.
- Muut aineet ovat L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, trehaloosi, polysorbaatti 80 (E433) ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso kohdasta 2 lisätietoja polysorbaatti 80:stä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Gotenfia injektioneste on pakattu kertakäyttöön tarkoitettuun esitäytettyyn ruiskuun.

Gotenfia on saatavana yhden esitäytetyn ruiskun sisältävänä pakkauksena sekä pakkauksena, jossa on 3 esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Liuos on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen ja väritön tai vaaleankeltainen. Älä käytä Gotenfia-valmistetta, jos liuos on värjäytynyt, samea tai se sisältää silmin nähtäviä vieraita hiukkasia.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV

Tél/Tel: +32 24797878

България

STADA Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.

Tel: +420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS

Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH

Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“

Tel: +372 53072153

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG

Tel: +30 2106664667

España

Laboratorio STADA, S.L.

Tel: +34 934738889

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics

Tél: +33 146948686

Lietuva

UAB „STADA Baltics“

Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV

Tél/Tel: +32 24797878

Magyarország

STADA Hungary Kft

Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd

Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.

Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS

Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH

Tel: +43 136785850

Polska

STADA Pharm Sp. z o.o.

Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.

Tel: +351 211209870

Hrvatska

STADA d.o.o.

Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.

Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG

Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA

Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG

Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

România

STADA M&D SRL

Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.

Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.

Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike

Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS

Tel: +45 44859999

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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

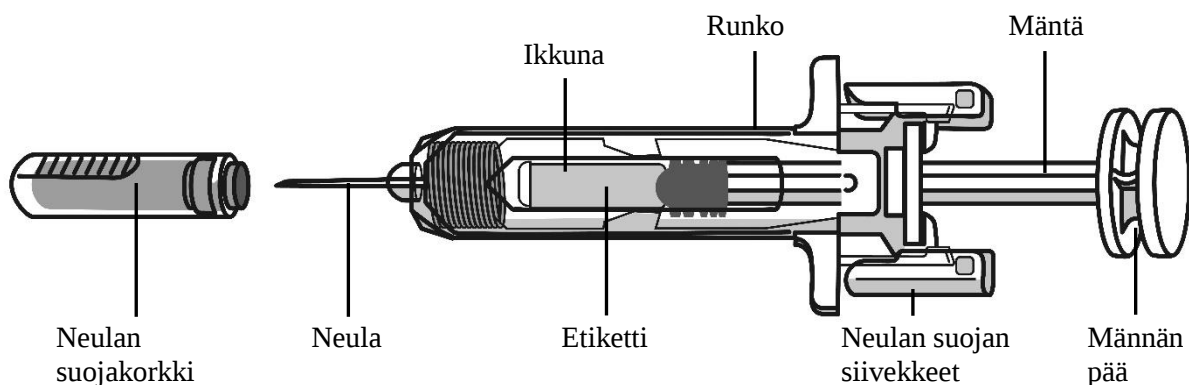
KÄYTTÖOHJEET

Jos haluat pistää Gotenfia-valmisteen itse, on välttämätöntä, että terveydenhuollon ammattilainen opastaa sinua pistoksen valmistelussa ja lääkkeen antamisessa. Jos et ole saanut opastusta, ota yhteyttä lääkäriin, hoitajaan tai apteekkihenkilökuntaan opastuksen järjestämiseksi.

Ohjeiden sisältö:

1. Valmistelut esitäytetyn ruiskun käyttöä varten
2. Pistokohdan valinta ja valmistelu
3. Lääkkeen pistäminen
4. Pistämisen jälkeen

Alla olevasta kuvasta (kuva 1) näkyy, miltä esitäytetty ruisku näyttää.



Kuva 1

1. Valmistelut esitäytetyn ruiskun käyttöä varten

Pidä esitäytettyä ruiskua kiinni esitäytetyn ruiskun rungosta

- Älä pidä kiinni männän päästä, männästä, neulan suojan siivekkeistä tai neulan suojakorkista.
- Älä vedä mäntää missään vaiheessa.
- Älä ravista esitäytettyä ruiskua missään vaiheessa.
- Älä poista neulan suojakorkkia esitäytetystä ruiskusta ennen kuin niin neuvotaan.

Tarkista esitäytettyjen ruiskujen lukumäärä

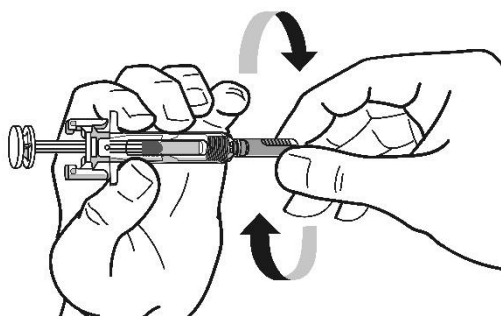
Tarkista esitäytetyt ruiskut varmistuaksesi, että

- esitäytettyjen ruiskujen lukumäärä ja vahvuus on oikea.
 - Jos annoksesi on 100 mg, tarvitset yhden 100 mg:n esitäytetyn ruiskun.
 - Jos annoksesi on 200 mg, tarvitset kaksi 100 mg:n esitäytettyä ruiskua ja sinun täytyy pistää kaksi kertaa. Valitse eri pistokohta näille pistoksille ja ota pistokset peräkkäin.

Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä (ks. kuva 2)

- Tarkista koteloon painettu tai kirjoitettu viimeinen käyttöpäivämäärä.
- Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä (merkitty sanan EXP jälkeen) etiketistä katsomalla esitäytetyn ruiskun rungossa olevan ikkunan läpi.
- Jos et näe viimeistä käyttöpäivämäärää ikkunasta, pidä esitäytetystä ruiskusta kiinni sen rungosta ja kierrä neulan suojakorkkia niin, että viimeinen käyttöpäivämäärä tulee näkyviin ikkunaan.

Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos viimeinen käyttöpäivä on jo mennyt. Painettu viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.



Kuva 2

Odota 30 minuuttia, jotta esitäytetty ruisku lämpenee huoneenlämpöiseksi

- Asianmukaisen pistoksen varmistamiseksi pidä esitäytettyä ruiskua huoneenlämmössä ilman koteloä 30 minuuttia, poissa lasten ulottuvilta.

Älä lämmitä esitäytettyä ruiskua millään muulla tavalla (esim. mikroaaltouunissa tai lämpimässä vedessä).

Älä poista esitäytetyn ruiskun neulan suojakorkkia, kun annat sen lämmetä huoneenlämpöiseksi.

Ota muut pistosvälineet valmiiksi

Odottaessasi voit laittaa muut välineet valmiiksi. Muita tarvittavia välineitä ovat alkoholiliuoksella kostutettu puhdistuspyyhe, pumpuli tai harsotaitos sekä säiliö teräville esineille.

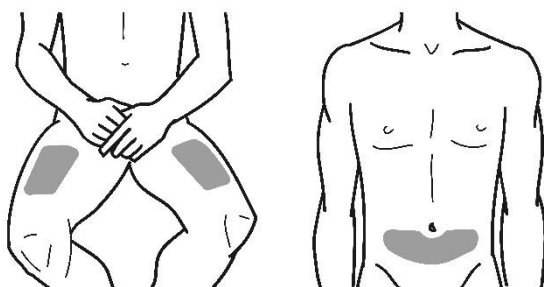
Tarkista esitäytetyssä ruiskussa oleva neste

- Pidä esitäytettyä ruiskua kiinni sen rungosta niin, että neulan suojakorkki osoittaa alaspäin.
- Katso esitäytetyssä ruiskussa olevan ikkunan läpi varmistuaksesi, että ruiskussa oleva neste on kirkasta tai hieman opaalinhoitoista (helmenhoitoista) sekä väritöntä tai vaaleankeltaista.
- Jos et näe nestettä ikkunan läpi, pidä esitäytetystä ruiskusta kiinni sen rungosta ja kierrä neulan suojakorkkia niin, että neste tulee näkyviin ikkunaan (ks. kuva 2).

Älä käytä valmistetta, jos neste on väärän väristä, sameaa tai sisältää suurehkoja hiukkasia. Jos näin on, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

2. Pistokohdan valinta ja valmistelu (ks. kuva 3)

- Tavallisin pistokohta on etureisien keskiosa.
- Voit myös pistää vatsan alueelle navan alapuolelle, ei kuitenkaan noin 5 cm:n alueelle suoraan navan alapuolella.
- Älä pistä alueelle, jossa iho on aristava, mustelmilla, punoittava, hilseilevä, kovettunut tai siinä on raskausarpia tai muita arpia.
- Jos yhtä annosta varten tarvitaan useita pistoksia, ne on pistettävä eri kohtiin.

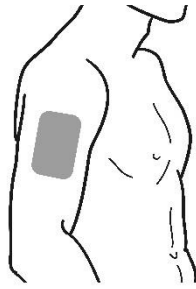


Kuva 3

Pistokohdan valinta, jos pistoksen antaa joku toinen henkilö (ks. kuva 4)

- Jos joku toinen henkilö antaa sinulle pistoksen, hän voi käyttää pistokohtana myös olkavarren ulkosyrjää.

- Tässäkin tilanteessa voidaan käyttää kaikkia edellä mainittuja pistokohtia, riippumatta vartalosi tyypistä tai koosta.



Kuva 4

Pistokohdan valmistelu

- Pese kädet huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
 - Puhdista pistokohta alkoholiliuoksella kostutetulla puhdistuspyyhkeellä.
 - Anna ihon kuivua ennen pistämistä. Älä leyhyttele tai puhalla puhdistettua aluetta.
- Älä kosketa tätä aluetta enää ennen pistoksen antamista.

3. Lääkkeen pistäminen

Älä poista neulan suojakorkkia ennen kuin olet valmis pistämään lääkkeen. Lääke on pistettävä 5 minuutin sisällä neulan suojakorkin poistamisesta.

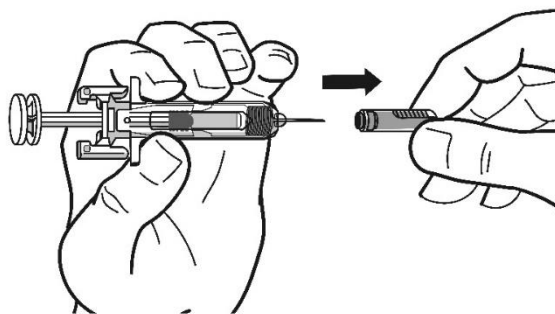
Älä kosketa mäntää poistaessasi neulan suojakorkkia.

Poista neulan suojakorkki (ks. kuva 5)

- Kun olet valmis pistämään lääkkeen, pidä toisella kädellä kiinni esitäytetyn ruiskun rungosta.
- Vedä neulan suojakorkki irti ja heitä se pois pistämisen jälkeen. Älä kosketa mäntää, kun teet tämän.
- Saatat nähdä ilmakuplan esitäytetyssä ruiskussa tai nestepisaran neulan päässä. Nämä ovat molemmat normaaleja eikä niitä tarvitse poistaa.
- Pistä annos heti neulan suojakorkin poistamisen jälkeen.

Älä kosketa neulaa, älä myöskään anna sen koskettaa mitään pintaa.

Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos se on pudonnut niin, ettei neulan suojakorkki ole paikallaan. Jos näin on tapahtunut, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.



Kuva 5

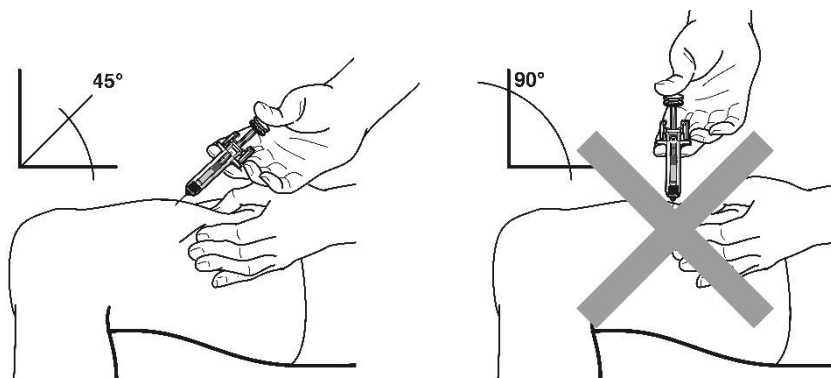
Ota esitötettyä ruiskusta pisto-ote

- Pidä esitötettyä ruiskua toisella kädellä niin, että se on keski- ja etusormen välissä ja aseta peukalo männän päälle. Purista toisella kädellä kevyesti ihopoimua kohdasta, jonka äsken puhdistit. Pidä kiinni lujasti.

Älä missään vaiheessa vedä männästä.

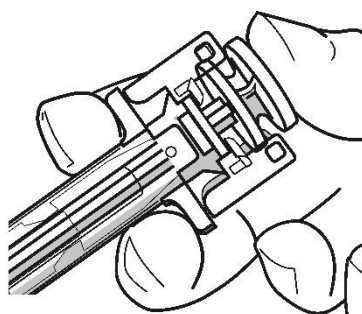
Ruiskuta lääke

- Aseta neula noin 45 asteen kulmassa puristamaasi ihopoimua vasten. Yhdellä nopealla liikkeellä työnnä neula ihon läpi niin syvälle kuin se menee (ks. kuva 6).



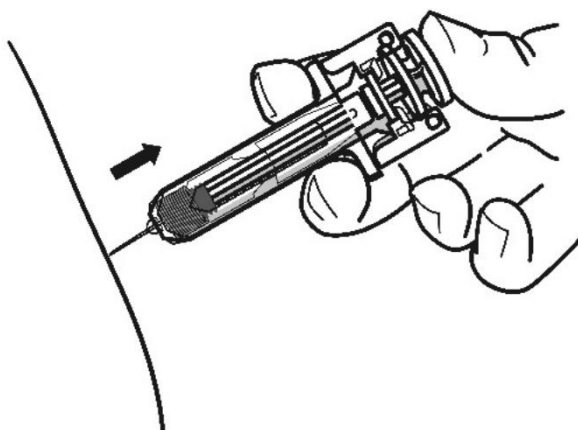
Kuva 6

- Ruiskuta kaikki lääke työntämällä mäntä pohjaan, kunnes männän pää on kokonaan neulan suojan siivekkeiden välissä (ks. kuva 7).



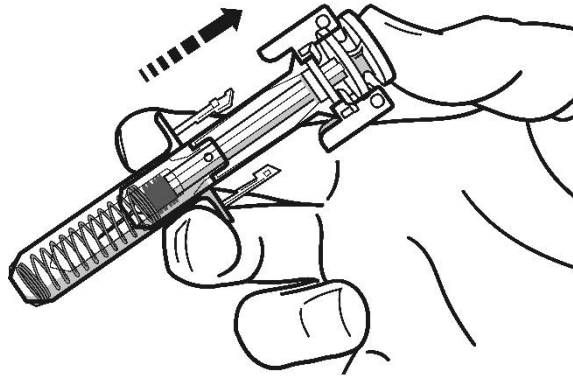
Kuva 7

- Kun mäntä on painettuna niin alas kuin se menee, pidä sitä alas painettuna, vedä neula ulos ihosta ja vapauta ihopoimu (ks. kuva 8).



Kuva 8

- Ota peukalo hitaasti pois männän päältä, jolloin tyhjä esitäytetty ruisku pääsee nousemaan ylös niin pitkälle, että neulan suoja peittää neulan kokonaan, kuten kuvassa 9.



Kuva 9

4. Pistämisen jälkeen

Käytä pumpulia tai harsotaitosta

- Pistokohdassa saattaa näkyä pieni määrä verta tai nestettä. Tämä on normaalia.
- Voit painaa pistokohtaa 10 sekunnin ajan pumpulilla tai harsotaitoksella.
- Voit tarvittaessa laittaa pistokohtaan pienen laastarin suojaksi.

Älä hankaa ihoa.

Hävitä esitäytetty ruisku (ks. kuva 10)

- Laita esitäytetty ruisku heti teräville esineille tarkoitettuun astiaan. Hävitä astia lääkäriltä tai hoitajalta saamiesi ohjeiden mukaan.

Älä yritä laittaa neulan suojakorkkia takaisin.

Oman turvallisuutesi ja terveytesi sekä toisten turvallisuuden vuoksi älä koskaan käytä esitäytettyä ruiskua uudelleen.

Jos sinulla on tunne, että pistämisessä jokin meni vikaan tai olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.



Kuva 10