

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Gotenfia 50 mg, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie de 0,5 mL contient 50 mg de golimumab*.

* Anticorps monoclonal humain de type IgG1 κ produit par une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire

Chaque mL contient 0,2 mg de polysorbate 80

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie (injection).

La solution est limpide à légèrement opalescente et incolore à légèrement jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde (PR)

Gotenfia, en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les adultes, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), y compris le MTX, a été inadéquate.
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les adultes non traités auparavant par le MTX.

Il a été démontré que Gotenfia, en association avec le MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique.

Arthrite juvénile idiopathique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)

Gotenfia, en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les enfants à partir de 2 ans et plus, qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un précédent traitement par le MTX.

Rhumatisme psoriasique (RP)

Gotenfia, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement par DMARD a été inadéquate. Il a été démontré que Gotenfia ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique, mesurée par radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie (voir rubrique 5.1) et améliore la fonction physique.

Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (SA)

Gotenfia est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active sévère chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.

Spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR)

Gotenfia est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Rectocolite hémorragique (RCH)

Gotenfia est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la spondyloarthrite axiale non radiographique ou de la rectocolite hémorragique. Les patients traités par Gotenfia devront recevoir la carte patient.

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde

Gotenfia 50 mg administré une fois par mois, à la même date chaque mois.
Gotenfia doit être administré de manière concomitante avec le MTX.

Rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante ou spondyloarthrite axiale non radiographique
Gotenfia 50 mg administré une fois par mois, à la même date chaque mois.

Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 à 14 semaines de traitement (après 3 à 4 doses). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cette période.

Patients dont le poids corporel est supérieur à 100 kg

Pour toutes les indications ci-dessus, chez les patients ayant une PR, un RP, une SA ou une SpA axiale NR avec un poids corporel de plus de 100 kg qui n'obtiennent pas de réponse clinique satisfaisante après 3 ou 4 doses, une augmentation de la dose de golimumab à 100 mg une fois par mois peut être envisagée, en tenant compte du risque accru de certains effets indésirables graves survenant avec une dose de 100 mg par rapport à 50 mg (voir rubrique 4.8). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré après 3 à 4 doses supplémentaires de 100 mg.

Rectocolite hémorragique

Patients pesant moins de 80 kg

Gotenfia est administré à la dose initiale de 200 mg, suivie de 100 mg à la semaine 2. Les patients qui ont répondu de manière adéquate doivent recevoir 50 mg à la semaine 6 puis toutes les 4 semaines par la suite. Les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate peuvent continuer de recevoir 100 mg à la semaine 6 puis toutes les 4 semaines par la suite (voir rubrique 5.1).

Patients pesant 80 kg ou plus

Gotenfia est administré à la dose initiale de 200 mg, suivie de 100 mg à la semaine 2, puis par la suite 100 mg toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.1).

Pendant le traitement d'entretien, les corticoïdes pourront être progressivement diminués conformément aux recommandations de pratique clinique.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 à 14 semaines de traitement (après 4 doses). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cette période.

En cas d'oubli d'une prise de Gotenfia

Si un patient oublie une injection de Gotenfia le jour prévu, elle doit être effectuée dès que le patient s'en souvient. Les patients doivent recevoir comme instruction de ne pas injecter une double dose pour compenser la dose oubliée.

La dose suivante devra être administrée d'après le principe suivant :

- si la dose est administrée avec moins de 2 semaines de retard, le patient devra s'injecter la dose oubliée et poursuivre le traitement selon le calendrier initial.
- si la dose est administrée avec plus de 2 semaines de retard, le patient devra s'injecter la dose oubliée et un nouveau calendrier devra être établi à partir de la date de cette injection.

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les sujets âgés.

Insuffisance rénale et hépatique

Le golimumab n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation de doses ne peut être faite.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du golimumab chez les patients âgés de moins de 18 ans pour tout autre indication que l'AJIp n'ont pas été établies.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Gotenfia 50 mg administré une fois par mois, à la même date chaque mois, chez les enfants avec un poids corporel d'au moins 40 kg.

Il n'existe aucune forme pharmaceutique de Gotenfia permettant l'administration d'une dose de 45 mg/0,45 mL pour les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire pesant moins de 40 kg. Par conséquent, il n'est pas possible d'administrer Gotenfia à ces patients nécessitant une dose de 45 mg/0,45 mL. Si une telle dose est requise, un autre produit à base de golimumab devra être utilisé.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 à 14 semaines de traitement (après 3 à 4 doses). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les enfants pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cette période.

Mode d'administration

Gotenfia est destiné à un usage sous-cutané. Après avoir été formés de manière appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter eux-mêmes si leur médecin considère que cela est approprié, avec un suivi médical si nécessaire. Les patients doivent recevoir comme instruction d'injecter la quantité totale de Gotenfia selon les instructions complètes d'utilisation fournies dans la notice. Si plusieurs injections sont nécessaires, les injections doivent être administrées à différents endroits du corps.

Pour les instructions d'administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Tuberculose (TB) active ou autres infections sévères, telles que sepsis, et infections opportunistes (voir rubrique 4.4).

Insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV dans la classification NYHA) (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Infections

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive au regard des infections y compris la tuberculose avant, pendant et après le traitement par golimumab. L'élimination du golimumab pouvant prendre jusqu'à 5 mois, la surveillance doit être maintenue pendant toute cette période. Le traitement par golimumab ne doit pas être ré-administré si le patient développe une infection grave ou un sepsis (voir rubrique 4.3).

Le golimumab ne doit pas être administré à des patients atteints d'une infection active cliniquement importante. Des précautions doivent être prises lorsque l'utilisation de golimumab est envisagée chez des patients présentant une infection chronique ou des antécédents d'infection récurrente. Les patients doivent être avertis du risque infectieux et éviter l'exposition à tout facteur de risque potentiel d'infection.

Les patients traités par anti-TNF présentent un risque plus important de développer une infection grave.

Des infections bactériennes (notamment sepsis et pneumonie), mycobactériennes (notamment TB), fongiques invasives ou opportunistes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées chez des patients traités par golimumab. Certaines de ces infections graves ont été observées chez des patients sous traitement immunosuppresseur concomitant, ce qui, en plus de leur maladie sous-jacente, pourrait les prédisposer aux infections. Les patients qui développent une nouvelle infection au cours d'un traitement par golimumab doivent être étroitement surveillés et bénéficier d'une évaluation diagnostique complète. L'administration de golimumab doit être arrêtée si un patient développe une nouvelle infection grave ou un sepsis, et un traitement antimicrobien ou antifongique approprié doit être initié jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée.

Pour les patients ayant séjourné ou voyagé dans des régions endémiques pour les infections fongiques invasives telles que histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose, le rapport bénéfice/risque du traitement par golimumab doit être soigneusement pris en compte avant l'initiation du traitement. Chez les patients à risque traités par golimumab, une infection fongique invasive doit être suspectée s'ils développent une maladie systémique grave. Le diagnostic et la mise en place d'un traitement antifongique empirique chez ces patients doivent être effectués en accord avec un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints d'infections fongiques invasives, si possible.

Tuberculose

Des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par golimumab. On a pu constater que dans la majorité des cas, la tuberculose était de type extrapulmonaire, localisée ou disséminée.

Avant l'instauration du traitement par golimumab, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche de tuberculose active ou inactive (« latente »). Cette recherche doit comprendre un entretien médical détaillé précisant les antécédents personnels de tuberculose ou d'éventuels contacts antérieurs avec un patient atteint de tuberculose et les traitements immunosuppresseurs anciens et/ou en cours. Des tests appropriés, tels que l'intradermo-réaction ou l'analyse de sang et une radiographie thoracique, doivent être réalisés chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est recommandé de consigner les dates de ces examens sur la carte patient. Il est rappelé aux prescripteurs qu'une intradermo-réaction peut s'avérer faussement négative, surtout chez les patients gravement malades ou immunodéprimés.

Si une tuberculose active est diagnostiquée, le traitement par golimumab ne doit pas être initié (voir rubrique 4.3).

En cas de suspicion de tuberculose latente, il est conseillé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de la tuberculose. Dans tous les cas décrits ci-dessous, le rapport bénéfice/risque du traitement par golimumab doit être soigneusement pris en compte.

Si une tuberculose inactive (« latente ») est diagnostiquée, un traitement antituberculeux adapté à une tuberculose latente doit être démarré avant d'instaurer un traitement par golimumab et ce, conformément aux recommandations locales.

Chez les patients présentant des facteurs de risque multiples ou significatifs de tuberculose, et présentant un résultat négatif au test de dépistage d'une tuberculose latente, un traitement antituberculeux doit être envisagé avant d'initier un traitement par golimumab. La prise d'un traitement antituberculeux doit également être envisagée avant d'instaurer un traitement par golimumab chez des patients présentant des antécédents de tuberculose latente ou active pour qui le bon déroulement du traitement ne peut pas être confirmé.

Des cas de tuberculose active ont été rapportés chez des patients traités par golimumab pendant et après le traitement de la tuberculose latente. Les patients traités par golimumab doivent être surveillés étroitement pour déceler des signes et des symptômes de tuberculose active, y compris les patients présentant un résultat négatif au test de dépistage d'une tuberculose latente, les patients qui suivent un traitement pour une tuberculose latente, ou les patients ayant été précédemment traités pour une infection tuberculeuse.

Tous les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin si des signes/symptômes évoquant une tuberculose (par exemple, toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fébricule) apparaissent pendant ou après le traitement par golimumab.

Réactivation du virus de l'hépatite B

Une réactivation de l'hépatite B est survenue chez des patients porteurs chroniques de ce virus (c'est-à-dire, positifs pour l'antigène de surface) qui ont reçu un anti-TNF, y compris golimumab. Pour certains de ces cas, l'évolution a été fatale.

La recherche d'une infection par VHB doit être effectuée avant d'initier un traitement par golimumab. Pour les patients dont le test d'infection au VHB est positif, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B.

Il faut surveiller étroitement les patients porteurs de VHB nécessitant un traitement par golimumab pour déceler les signes ou symptômes révélateurs d'une infection active de VHB tout au long du traitement par golimumab et plusieurs mois après la fin de celui-ci. Aucune donnée pertinente pour traiter les patients porteurs de VHB par un traitement antiviral conjointement avec un anti-TNF n'est disponible afin de prévenir une réactivation du VHB. Chez les patients qui développent une réactivation du VHB, le traitement par golimumab doit être interrompu et un traitement antiviral efficace avec un traitement complémentaire approprié, doit être instauré.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Le rôle potentiel d'un traitement anti-TNF dans le développement des tumeurs malignes est inconnu. Au vu des connaissances actuelles, on ne peut exclure le risque de développer des lymphomes, une leucémie ou d'autres tumeurs malignes chez des patients traités par anti-TNF. Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'un traitement par anti-TNF chez des patients présentant des antécédents de tumeur maligne ou lors de la poursuite du traitement chez des patients qui développent une tumeur maligne.

Tumeur maligne pédiatrique

Des tumeurs malignes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées après la commercialisation chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes (jusqu'à 22 ans) traités par des agents anti-TNF (initiation du traitement $\leq$ 18 ans). Environ la moitié des cas étaient des lymphomes. Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes, incluant des tumeurs malignes rares habituellement associées à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les enfants et les adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.

Lymphome et leucémie

Dans les phases contrôlées des études cliniques menées avec tous les anti-TNF, y compris le golimumab, le nombre de cas de lymphomes observés était plus important chez les patients recevant un traitement anti-TNF que chez les patients du groupe contrôle. Au cours des études cliniques de golimumab de phase IIb et de phase III dans la PR, le RP et la SA, l'incidence des lymphomes chez les patients traités par golimumab était plus élevée que celle attendue dans la population générale. Des cas de leucémie ont été rapportés chez des patients traités par du golimumab. Il existe un risque accru de développer un lymphome ou une leucémie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde de longue date, hautement active et inflammatoire, ce qui complique l'évaluation du risque.

Depuis la commercialisation du golimumab, de rares cas de lymphomes T hépatospléniques ont été rapportés chez des patients traités par d'autres anti-TNF (voir rubrique 4.8). Ce type de lymphome T, de survenue rare, se caractérise par une évolution très agressive et une issue habituellement fatale. La majorité des cas sont survenus chez des adolescents et de jeunes adultes de sexe masculin qui recevaient presque tous un traitement concomitant par l'azathioprine (AZA) ou par la 6-mercaptopurine (6-MP) pour une maladie inflammatoire de l'intestin. Le risque potentiel de l'association de l'AZA ou 6-MP et de golimumab doit être soigneusement évalué. Le risque de développer un lymphome T hépatosplénique chez les patients traités par des anti-TNF ne peut pas être exclu.

Tumeurs malignes autres que le lymphome

Dans les phases contrôlées des études cliniques de golimumab de phase IIb et de phase III dans le traitement de la PR, du RP, de la SA et de la RCH, l'incidence des tumeurs malignes autres que le lymphome (excepté les cancers de la peau autres que le mélanome) était comparable dans le groupe du golimumab et le groupe contrôle.

Dysplasie/carcinome colique

L'influence du traitement par golimumab sur le risque de développement d'une dysplasie ou d'un cancer du côlon n'est pas connue. Tous les patients atteints de rectocolite hémorragique ayant un risque accru de développer une dysplasie ou un carcinome colique (par exemple, les patients avec une rectocolite hémorragique de longue date ou une cholangite sclérosante primitive), ou ayant des antécédents de dysplasie ou de carcinome colique doivent être dépistés régulièrement pour dysplasie avant la mise sous traitement et au cours de l'évolution de leur maladie. Cette évaluation doit comprendre une coloscopie et des biopsies conformément aux recommandations locales. Chez les patients traités par golimumab avec une dysplasie récemment diagnostiquée, les risques et bénéfices doivent être soigneusement évalués pour chaque patient afin d'envisager individuellement l'arrêt ou la poursuite du traitement.

Lors d'une étude clinique exploratoire évaluant l'utilisation de golimumab chez des patients atteints d'asthme sévère persistant, plus de tumeurs malignes ont été rapportées chez les patients traités par golimumab que chez les patients du groupe contrôle (voir rubrique 4.8). La signification de ce résultat est inconnue.

Lors d'une étude clinique exploratoire évaluant l'utilisation d'un autre agent anti-TNF, l'infliximab, chez des patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère, plus de tumeurs malignes ont été observées, principalement dans les poumons ou la tête et le cou, chez les patients traités par infliximab que chez les patients du groupe contrôle. Tous les patients avaient des antécédents de tabagisme important. Ainsi, des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'un traitement anti-TNF chez des patients atteints de BPCO ainsi que chez des patients présentant un risque accru de tumeur du fait d'un tabagisme important.

Cancers cutanés

Des mélanomes et des carcinomes à cellules de Merkel ont été rapportés chez des patients traités par des agents anti-TNF, dont le golimumab (voir rubrique 4.8). Des examens périodiques de la peau sont recommandés, en particulier chez les patients qui ont des facteurs de risque de cancer cutané.

Insuffisance cardiaque congestive (ICC)

Des cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et de nouvelle survenue d'ICC ont été rapportés avec les anti-TNF, y compris le golimumab. Pour certains de ces cas, l'évolution a été fatale. Lors d'une étude clinique sur un autre anti-TNF, une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et une augmentation de la mortalité due à l'ICC ont été observées. Le golimumab n'a pas été étudié chez des patients atteints d'ICC. Le golimumab doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I/II de la NYHA). Les patients doivent être étroitement surveillés et le golimumab doit être interrompu chez les patients qui développent de nouveaux symptômes ou une aggravation de leur insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.3).

Atteintes neurologiques

L'utilisation d'anti-TNF, y compris le golimumab, a été associée à des cas d'exacerbation ou d'apparition de nouveaux symptômes cliniques et/ou de signes radiographiques de troubles démyélinisants du système nerveux central, y compris la sclérose en plaques et les troubles démyélinisants périphériques. Chez les patients atteints de troubles démyélinisants pré-existants ou récents, le rapport bénéfice/risque d'un traitement anti-TNF doit être pris en compte avant d'initier un traitement par golimumab.

L'arrêt de golimumab devra être envisagé si ces troubles se produisent (voir rubrique 4.8).

Chirurgie

Il n'existe que peu de données de tolérance d'un traitement par golimumab chez des patients qui ont subi une intervention chirurgicale, y compris une arthroplastie. Il faut tenir compte de la longue demi-vie si une intervention chirurgicale est prévue. Un patient dont l'état requiert une intervention chirurgicale au cours d'un traitement par golimumab doit être étroitement surveillé afin de détecter toute infection, et les mesures appropriées doivent être prises.

Immunosuppression

Il est possible que les anti-TNF, y compris le golimumab, affectent les défenses immunitaires du patient à l'encontre des infections et des tumeurs malignes d'autant que le TNF est un médiateur de l'inflammation et qu'il module la réponse immunitaire cellulaire.

Réactions auto-immunes

La déficience relative en TNF-alpha due au traitement anti-TNF peut déclencher une réaction auto-immune. Si un patient développe des symptômes évocateurs d'un syndrome type lupus à la suite d'un traitement par golimumab et qu'il présente des anticorps anti-ADN double brin, le traitement par golimumab doit alors être interrompu (voir rubrique 4.8).

Réactions hématologiques

Des cas de pancytopenie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose, anémie aplasique et thrombocytopénie ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF, y compris golimumab. Il doit être conseillé à tous les patients de demander immédiatement un avis médical s'ils présentent des signes ou des symptômes suggérant des troubles sanguins (tels que fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur). L'arrêt de golimumab devra être envisagé pour les patients chez qui des anomalies hématologiques significatives seront confirmées.

Administration concomitante d'anti-TNF et d'anakinra

Des infections graves et une neutropénie ont été observées dans des études cliniques lors de l'administration simultanée d'anakinra et d'un autre anti-TNF, l'étanercept, sans bénéfice clinique supplémentaire. En raison de la nature des effets indésirables observés avec cette combinaison thérapeutique, des effets néfastes similaires peuvent également résulter de l'association d'anakinra et d'autres anti-TNF. L'association de golimumab et d'anakinra n'est pas recommandée.

Administration concomitante d'anti-TNF et d'abatacept

Dans des études cliniques, l'administration concomitante d'anti-TNF et d'abatacept a été associée à une augmentation du risque d'infections y compris d'infections sévères comparativement aux anti-TNF utilisés seuls, sans augmentation du bénéfice clinique. L'association de golimumab et d'abatacept n'est pas recommandée.

Administration concomitante avec d'autres biothérapies

Les informations sont insuffisantes concernant l'utilisation concomitante de golimumab avec d'autres biothérapies utilisées pour traiter les mêmes affections que le golimumab. L'administration concomitante de golimumab avec ces biothérapies n'est pas recommandée en raison de l'augmentation possible du risque d'infections, et d'autres interactions pharmacologiques potentielles.

Changement de traitements de fond (DMARD) biologiques

Des précautions doivent être prises lors du changement d'un agent biologique par un autre (molécules différentes ou ayant des mécanismes d'action différents), et les patients doivent rester sous surveillance puisque le risque d'effets indésirables dont les infections peut être augmenté.

Vaccination / Agents infectieux thérapeutiques

Les patients traités par golimumab pourront être vaccinés de manière concomitante, sauf en cas de vaccins vivants (voir rubriques 4.5 et 4.6). Chez les patients recevant un traitement par anti-TNF, des données limitées sont disponibles sur la réponse à la vaccination avec des vaccins vivants ou sur la transmission secondaire de l'infection par des vaccins vivants. L'utilisation de vaccins vivants peut entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées.

D'autres utilisations d'agents infectieux thérapeutiques tels que des bactéries vivantes atténuées (par exemple, l'instillation vésicale de BCG pour le traitement d'un cancer) pourraient entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées. Il est recommandé de ne pas administrer d'agents infectieux thérapeutiques de façon concomitante avec le golimumab.

Réactions allergiques

Depuis la commercialisation, des réactions graves d'hypersensibilité systémique (y compris réaction anaphylactique) ont été rapportées suite à l'administration de golimumab. Certaines de ces réactions sont survenues après la première administration de golimumab. Si une réaction anaphylactique ou d'autres réactions allergiques graves surviennent, l'administration de golimumab doit être interrompue immédiatement et un traitement adapté doit être initié.

Hypersensibilité au latex

Le protège aiguille de la seringue préremplie est fabriqué à partir de caoutchouc naturel contenant du latex, ce qui peut provoquer des réactions allergiques chez des personnes allergiques au latex.

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Au cours des études de phase III dans le traitement de la PR, du RP, de la SA et de la RCH, aucune différence globale n'a été observée concernant les effets indésirables (EI), les effets indésirables graves (EIG) et les infections graves chez des sujets âgés de 65 ans ou plus traités par golimumab par rapport aux patients plus jeunes. Toutefois, des précautions et une attention particulière à l'égard de la survenue d'infections doivent être prises lors du traitement des sujets âgés. Il n'y avait pas de patients âgés de 45 ans et plus dans l'étude SpA axiale NR.

Insuffisance rénale et hépatique

Aucune étude spécifique du golimumab n'a été menée sur des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Le golimumab doit être utilisé avec précaution chez des sujets atteints de troubles de la fonction hépatique (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Vaccinations

Si possible, il est recommandé qu'avant d'initier un traitement par golimumab, les enfants aient leurs vaccinations à jour conformément au calendrier de vaccination en vigueur (voir Vaccination / Agents infectieux thérapeutiques ci-dessus).

Excipients

Ce médicament contient 0,1 mg de polysorbate 80 dans chaque seringue préremplie, ce qui équivaut à 0,2 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

Risque potentiel d'erreurs médicamenteuses

Gotenfia est enregistré aux dosages de 50 mg et de 100 mg pour une administration sous-cutanée. Il est important que le bon dosage soit utilisé afin d'administrer la dose correcte, comme indiqué dans la rubrique posologie (voir rubrique 4.2). Des précautions doivent être prises pour administrer le bon dosage afin de s'assurer que les patients ne sont pas sous-dosés ou surdosés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Administration concomitante avec d'autres biothérapies

L'association du golimumab avec d'autres biothérapies utilisées pour traiter les mêmes affections que le golimumab, dont l'anakinra et l'abatacept n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Vaccins vivants / autres agents infectieux thérapeutiques

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés de façon concomitante avec le golimumab (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Les agents infectieux thérapeutiques ne doivent pas être administrés de façon concomitante avec le golimumab (voir rubrique 4.4).

Méthotrexate

Bien que l'administration concomitante de MTX permette d'obtenir des concentrations résiduelles stabilisées supérieures de golimumab chez les patients atteints de PR, RP ou de SA, les données ne suggèrent pas la nécessité d'ajuster ni la dose du golimumab, ni celle du MTX (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception appropriée afin de prévenir toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par golimumab.

Grossesse

Il existe un nombre modéré (environ 400) de grossesses recueillies de manière prospective exposées au golimumab ayant abouti à une naissance d'un nouveau-né vivant avec une issue connue, dont 220 grossesses exposées au cours du premier trimestre. Dans une étude basée sur une population d'Europe du Nord comprenant 131 grossesses (et 134 nourrissons), il y a eu 6/134 (4,5 %) événements d'anomalies congénitales majeures suite à une exposition *in utero* au golimumab contre 599/10 823 (5,5 %) événements pour un traitement systémique non-biologique comparé à 4,6 % dans la population générale de l'étude. Les odds ratios (OR) ajustés sur les facteurs de confusion étaient OR 0,79 (IC à 95 % 0,35-1,81) pour le golimumab par rapport à un traitement systémique non biologique et OR 0,95 (IC à 95 % 0,42-2,16) pour le golimumab par rapport à la population générale, respectivement.

En raison de l'inhibition du TNF, le golimumab administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. Des études réalisées sur l'animal n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). L'expérience clinique disponible est limitée. Le golimumab ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité.

Le golimumab traverse la barrière placentaire. Des anticorps ont été détectés jusqu'à 6 mois dans le sérum de nourrissons dont la mère avait été traitée par un anticorps monoclonal anti-TNF au cours de la grossesse. Par conséquent, ces nourrissons peuvent présenter un risque accru d'infections. Il n'est pas recommandé d'administrer de vaccins vivants aux nourrissons exposés *in utero* au golimumab dans les 6 mois suivant la dernière injection de golimumab à la mère au cours de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Allaitement

On ignore si le golimumab est excrété dans le lait maternel ou absorbé systématiquement après ingestion. Il a été montré que le golimumab passe dans le lait maternel des singes et, comme de nombreuses immunoglobulines humaines sont excrétées dans le lait maternel, les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après le traitement par golimumab.

Fertilité

Aucune étude de fertilité chez l'animal n'a été réalisée avec le golimumab. Une étude de fertilité chez la souris, utilisant un anticorps analogue qui inhibe sélectivement l'activité fonctionnelle du TNF α de la souris, n'a montré aucun effet pertinent sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le golimumab a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des vertiges peuvent toutefois survenir après l'administration de Gotenfia (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Au cours de la période contrôlée des études pivots dans le traitement de la PR, du RP, de la SA, de la SpA axiale NR et de la RCH, l'effet indésirable (EI) le plus fréquemment rapporté était l'infection des voies respiratoires hautes, observée chez 12,6 % des patients traités par golimumab comparé à 11,0 % des patients témoins. Les EI les plus graves, rapportés sous golimumab étaient des infections graves (y compris sepsis, pneumonie, TB, infections fongiques invasives et infections opportunistes), troubles démyélinisants, réactivation du VHB, ICC, processus auto-immuns (syndrome lupique « type lupus »), réactions hématologiques, hypersensibilité systémique grave (y compris réaction anaphylactique), vascularite, lymphome et leucémie (voir rubrique 4.4).

Liste sous forme de tableau des effets indésirables

Les EI observés lors d'études cliniques et rapportés depuis la commercialisation dans le monde sont listés dans le tableau 1. Au sein des systèmes classe-organe, les EI sont listés par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1
Liste sous forme de tableau des EI

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Infection des voies respiratoires hautes (nasopharyngite, pharyngite, laryngite et rhinite)
	Fréquent	Infections bactériennes (telles que cellulite), infection des voies respiratoires basses (telle que pneumonie), infections virales (telles que grippe et herpès), bronchite, sinusite, infections fongiques superficielles, abcès
	Peu fréquent	Sepsis y compris choc septique, pyélonéphrite
	Rare	Tuberculose, infections opportunistes (telles qu'infections fongiques invasives [histoplasmoses, coccidioïdomycoses, pneumocystose], infection bactérienne, mycobactérienne atypique et protozoaire), réactivation de l'hépatite B, arthrite bactérienne, bursite infectieuse
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Peu fréquent	Tumeurs (telles que cancer de la peau, carcinome à cellules squameuses et naevus malin)
	Rare	Lymphome, leucémie, mélanome, carcinome à cellules de Merkel
	Fréquence indéterminée	Lymphome T hépatosplénique*, sarcome de Kaposi
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Leucopénie (y compris neutropénie), anémie
	Peu fréquent	Thrombocytopénie, pancytopénie
	Rare	Anémie aplasique, agranulocytose
Affections du système immunitaire	Fréquent	Réactions allergiques (bronchospasme, hypersensibilité, urticaire), auto-anticorps positif

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	Rare	Réactions graves d'hypersensibilité systémique (y compris réaction anaphylactique), vascularite (systémique), sarcoïdose
Affections endocriniennes	Peu fréquent	Trouble thyroïdien (tel que hypothyroïdie, hyperthyroïdie et goitre)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Augmentation du taux de glucose dans le sang, augmentation des lipides
Affections psychiatriques	Fréquent	Dépression, insomnie
Affections du système nerveux	Fréquent	Vertiges, céphalées, paresthésies
	Peu fréquent	Troubles de l'équilibre.
	Rare	Troubles démyélinisants (central et périphérique), dysgueusie
Affections oculaires	Peu fréquent	Troubles visuels (tels que vision floue et diminution de l'acuité visuelle), conjonctivite, allergie oculaire (telles que prurit et irritation)
Affections cardiaques	Peu fréquent	Arythmie, troubles ischémiques des artères coronaires
	Rare	Insuffisance cardiaque congestive (apparition ou aggravation)
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
	Peu fréquent	Thrombose (telle que thrombose veineuse profonde et aortique), rougeur
	Rare	Phénomène de Raynaud
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Asthme et symptômes associés (tels que sifflements et hyperactivité bronchique)
	Peu fréquent	Maladie pulmonaire interstitielle
Affections gastrointestinales	Fréquent	Dyspepsie, douleur gastro-intestinale et abdominale, nausées, troubles inflammatoires gastro-intestinaux (tels que gastrite et colite), stomatite
	Peu fréquent	Constipation, reflux gastro-oesophagien
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	Peu fréquent	Cholélithiase, troubles hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Prurit, rash, alopecie, dermatite
	Peu fréquent	Réactions cutanées bulleuses, psoriasis (apparition de novo ou aggravation d'un psoriasis pré-existant palmaire/plantaire et pustuleux), urticaire
	Rare	Réactions lichénoïdes, exfoliation de la peau, vascularite (cutanée)
	Fréquence indéterminée	Aggravation des symptômes de dermatomyosite
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Rare	Syndrome lupique
Affections rénales et urinaires	Rare	Troubles de la vessie, troubles rénaux
Affections des organes de reproduction et des seins	Peu fréquent	Troubles mammaires, troubles du cycle menstruel
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Pyrexie, asthénie, réaction au site d'injection (telle qu'érythème au site d'injection, urticaire, induration, douleur, hématome, prurit, irritation et paresthésie), gêne thoracique
	Rare	Retard de cicatrisation
Blessure, empoisonnement et opérations compliquées	Fréquent	Fractures osseuses

* Observés avec d'autres anti-TNF

Dans toute cette rubrique, la durée médiane de suivi (approximativement 4 ans) est généralement présentée quels que soient l'indication et le dosage de golimumab utilisé. Lorsque l'utilisation de golimumab est décrite par dose, la durée médiane de suivi varie (approximativement 2 ans pour la dose de 50 mg, approximativement 3 ans pour la dose de 100 mg) car les patients ont pu passer d'une dose à une autre.

Description des effets indésirables sélectionnés

Infections

Au cours de la période contrôlée des études pivots, l'infection des voies respiratoires hautes a été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté ; chez 12,6 % des patients traités par golimumab (incidence pour 100 sujets-année : 60,8 ; IC de 95 % : 55,0, 67,1) comparé à 11,0 % chez les patients du groupe contrôle (incidence pour 100 sujets-année : 54,5 ; IC de 95 % : 46,1, 64,0). Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études cliniques avec un suivi médian d'approximativement 4 ans, l'incidence pour 100 sujets-année des infections des voies respiratoires hautes était de 34,9 évènements ; IC de 95 % : 33,8, 36,0 chez les patients traités par golimumab.

Au cours de la période contrôlée des études pivots, des infections ont été observées chez 23,0 % des patients traités par golimumab (incidence pour 100 sujets-année : 132,0 ; IC de 95 % : 123,3, 141,1) comparé à 20,2 % chez les patients du groupe contrôle (incidence pour 100 sujets-année : 122,3 ; IC de 95 % : 109,5, 136,2). Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études cliniques avec un suivi médian d'approximativement 4 ans, l'incidence pour 100 sujets-année des infections était de 81,1 évènements ; IC de 95 % : 79,5, 82,8 chez les patients traités par golimumab.

Au cours de la période contrôlée des études dans la PR, le RP, la SA et la SpA axiale NR, des infections graves ont été observées chez 1,2 % des patients traités par golimumab et 1,2 % des patients du groupe contrôle. L'incidence des infections graves pour 100 sujets-année au cours de la période contrôlée des études dans la PR, le RP, la SA et la SpA axiale NR était de 7,3 ; IC de 95 % : 4,6, 11,1 pour le groupe golimumab 100 mg ; 2,9 ; IC de 95 % : 1,2, 6,0 pour le groupe golimumab 50 mg et 3,6 ; IC de 95 % : 1,5, 7,0 pour le groupe placebo. Dans la RCH, au cours de la période contrôlée des études sur l'induction par le golimumab, des infections graves ont été observées chez 0,8 % des patients traités par golimumab, comparé à 1,5 % des patients du groupe contrôle. Les infections graves observées chez les patients traités par golimumab comprenaient tuberculose, infections bactériennes y compris sepsis et pneumonie, infections fongiques invasives et autres infections opportunistes. Certaines de ces infections ont été mortelles. Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian jusqu'à 3 ans, il y avait une plus grande incidence d'infections graves, incluant les infections opportunistes et la TB chez les patients recevant golimumab 100 mg comparé aux patients recevant golimumab 50 mg. L'incidence pour 100 sujets-année de toutes les infections graves était de 4,1 ; IC de 95 % : 3,6, 4,5, chez les patients recevant golimumab 100 mg et de 2,5 ; IC de 95 % : 2,0, 3,1 chez les patients recevant golimumab 50 mg.

Tumeurs malignes

Lymphome

Au cours des études pivots, l'incidence des lymphomes chez les patients traités par golimumab a été supérieure à celle attendue dans la population générale. Dans les parties contrôlées et non contrôlées de ces études avec un suivi médian jusqu'à 3 ans, une plus grande incidence de lymphome a été observée chez les patients recevant golimumab 100 mg comparé aux patients recevant golimumab 50 mg. Un lymphome a été diagnostiqué chez 11 sujets (1 dans le groupe traité par golimumab 50 mg et 10 dans les groupes traités par golimumab 100 mg) avec une incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de 0,03 (0,00, 0,15) et 0,13 (0,06, 0,24) évènement pour golimumab 50 mg et 100 mg respectivement et 0,00 (0,00, 0,57) évènement pour le groupe placebo. La majorité des lymphomes est survenue au cours de l'étude GO-AFTER, qui incluait des patients exposés auparavant à des anti-TNF, atteints d'une maladie de durée plus longue et réfractaire à plus de traitements (voir rubrique 4.4).

Tumeurs malignes autres que le lymphome

Au cours des périodes contrôlées des études pivots, et pendant approximativement 4 années de suivi, l'incidence des tumeurs malignes autres que le lymphome (excepté les cancers de la peau autres que le mélanome) était comparable dans les groupes golimumab et dans le groupe contrôle. Après approximativement 4 années de suivi, l'incidence des tumeurs non lymphomateuses (excepté les cancers de la peau autres que le mélanome) était comparable à celle observée dans la population générale.

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian jusqu'à 3 ans, un cancer de la peau autre que le mélanome a été diagnostiqué chez 5 sujets dans le groupe placebo, 10 dans le groupe golimumab 50 mg et 31 dans le groupe golimumab 100 mg avec une incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de 0,36 (0,26, 0,49) pour les groupes golimumab combinés et 0,87 (0,28, 2,04) pour le groupe placebo.

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian jusqu'à 3 ans, des tumeurs malignes en plus de mélanome, de cancer de la peau autre que le mélanome et de lymphome ont été diagnostiquées chez 5 sujets dans le groupe placebo, 21 dans le groupe golimumab 50 mg et 34 dans le groupe golimumab 100 mg avec une incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de 0,48 (0,36, 0,62) pour les groupes golimumab combinés et 0,87 (0,28, 2,04) pour le groupe placebo (voir rubrique 4.4).

Cas rapportés lors d'études cliniques dans l'asthme

Lors d'une étude clinique exploratoire, les patients atteints d'asthme persistant sévère ont reçu une dose de charge de golimumab (150 % de la dose de traitement attribuée) par voie sous-cutanée à la semaine 0 suivie d'une dose de golimumab 200 mg, de golimumab 100 mg ou de golimumab 50 mg toutes les 4 semaines par voie sous-cutanée jusqu'à la semaine 52. Huit tumeurs malignes dans le groupe de traitement golimumab combiné (n = 230) ont été rapportées et aucune dans le groupe placebo (n = 79). Un lymphome a été rapporté chez 1 patient, un cancer de la peau autre que le mélanome chez 2 patients et d'autres tumeurs malignes chez 5 patients. Aucun groupement spécifique selon un type quelconque de tumeur maligne n'a été défini.

Au cours de la phase contrôle versus placebo de l'essai clinique, l'incidence (IC de 95 %) de toutes les tumeurs malignes pour 100 sujets-année de suivi était de 3,19 (1,38, 6,28) dans le groupe golimumab. Dans cette étude, l'incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi chez les sujets traités par golimumab était de 0,40 (0,01, 2,20) pour le lymphome, 0,79 (0,10, 2,86) pour les cancers de la peau autres que le mélanome et 1,99 (0,64, 4,63) pour les autres tumeurs malignes. Pour les sujets sous placebo, l'incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de ces tumeurs malignes était de 0,00 (0,00, 2,94). La signification de ce résultat est inconnue.

Atteintes neurologiques

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian jusqu'à 3 ans, une plus grande incidence des troubles démyélinisants a été observée chez les patients recevant golimumab 100 mg comparée aux patients recevant golimumab 50 mg (voir rubrique 4.4).

Augmentation du taux des enzymes hépatiques

Au cours des périodes contrôlées des études pivots dans la PR et RP, une légère augmentation du taux d'ALAT (> 1 et < 3 x la limite normale supérieure (LNS)) a été observée en proportions comparables chez les patients traités par golimumab et les patients du groupe contrôle lors des études dans la PR et le RP (22,1 % à 27,4 % des patients) ; dans les études sur la SA et la SpA axiale NR, une légère augmentation du taux d'ALAT a été observée chez un nombre plus important de patients traités par golimumab (26,9 %) que chez les patients du groupe contrôle (10,6 %). Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots dans la PR et le RP avec un suivi médian d'approximativement 5 années, l'incidence de la légère augmentation du taux d'ALAT était comparable chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe contrôle lors des études dans la PR et le RP. Dans la RCH, au cours de la période contrôlée des études sur l'induction par le golimumab, une légère augmentation du taux d'ALAT (> 1 et < 3 x LNS) a été observée en proportions comparables chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe contrôle (respectivement 8,0 % et 6,9 %). Dans la RCH, au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, la proportion de patient avec une augmentation légère du taux d'ALAT a été de 24,7 % chez les patients traités par golimumab au cours de la phase d'entretien de l'étude dans la RCH.

Au cours des périodes contrôlées des études pivots dans la PR et la SA, l'augmentation du taux d'ALAT ≥ 5 x LNS était peu fréquente et observée chez un nombre plus important de patients traités

par golimumab (0,4 % à 0,9 %) que de patients du groupe contrôle (0,0 %). Cette tendance n'a pas été observée dans la population atteinte de RP. Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots dans la PR, le RP et la SA avec un suivi médian de 5 années, l'incidence de l'augmentation du taux d'ALAT $\geq 5 \times$ LNS était comparable chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe contrôle. En général, ces augmentations ont été asymptomatiques et les anomalies ont diminué ou se sont résolues soit en maintenant, soit en interrompant le traitement par golimumab, soit en modifiant la prise de médicaments concomitants. Aucun cas n'a été rapporté au cours des périodes contrôlées et non contrôlées de l'étude dans la SpA axiale NR (jusqu'à 1 an). Dans la RCH, au cours des périodes contrôlées des études pivots du traitement d'induction par golimumab, une augmentation du taux d'ALAT $\geq 5 \times$ LNS a été observée en proportions comparables chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe placebo (respectivement 0,3 % et 1,0 %). Dans la RCH, au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, pendant la période d'entretien, la proportion de patient avec une augmentation du taux d'ALAT $\geq 5 \times$ LNS a été de 0,8 % chez les patients recevant du golimumab.

Au cours des études pivots dans la PR, le RP, la SA et la SpA axiale NR, un patient d'une étude dans la PR présentant des anomalies hépatiques pré-existantes et recevant des médicaments pouvant y être associés, a reçu golimumab et a développé une hépatite fatale non infectieuse accompagnée d'une jaunisse. Le rôle du golimumab comme facteur associé ou aggravant ne peut pas être exclu.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection ont été observées lors des périodes contrôlées des études pivots chez 5,4 % des patients traités par golimumab par rapport à 2,0 % chez les patients du groupe contrôle. La présence d'anticorps anti-golimumab peut augmenter le risque de réactions au site d'injection. La majorité des réactions au site d'injection étaient légères ou modérées, et la manifestation la plus fréquente a été un érythème au site d'injection. Les réactions au site d'injection n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du traitement.

Au cours des périodes contrôlées des études de phase IIb et/ou III dans la PR, le RP, la SA, la SpA axiale NR, l'asthme persistant sévère, et au cours des études de phase II/III dans la RCH, aucun patient traité par golimumab n'a développé de réaction anaphylactique.

Auto-anticorps

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots durant 1 année de suivi, 3,5 % des patients traités par golimumab et 2,3 % des patients du groupe contrôle ont développé des anticorps anti-nucléaires (à des titres de 1/160 ou supérieurs). La fréquence des anticorps anti-ADN double brin au bout d'un an de suivi chez les patients anti-ADN double brin négatif au début de l'étude était de 1,1 %.

Population pédiatrique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

La sécurité du golimumab a été étudiée dans une étude de Phase III chez 173 patients âgés de 2 à 17 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. Le suivi moyen était d'approximativement deux ans. Dans cette étude, le type et la fréquence des effets indésirables rapportés ont été généralement similaires à ceux observés dans les études dans la PR chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des doses uniques allant jusqu'à 10 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse dans le cadre d'une étude clinique sans apparition de toxicité limitant la dose. En cas de surdosage, il est

recommandé de surveiller le patient afin de détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables et d'initier immédiatement un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNF- α), code ATC : L04AB06

Gotenfia est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>.

Mécanisme d'action

Le golimumab est un anticorps monoclonal humain qui forme des complexes stables à forte affinité avec les deux formes bioactives transmembranaire et soluble du TNF- α humain, ce qui empêche la liaison du TNF- α à ses récepteurs.

Effets pharmacodynamiques

Il a été montré que la liaison du TNF humain au golimumab neutralisait l'expression à la surface des cellules, induite par le TNF- α , des molécules d'adhésion sélectine E, des molécules d'adhérence des cellules vasculaires-1 (VCAM-1) et des molécules d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1) par les cellules endothéliales humaines. *In vitro*, la sécrétion induite par le TNF d'interleukine (IL-6), IL-8 et du facteur de croissance GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) par les cellules endothéliales humaines était également inhibée par le golimumab.

Une amélioration des taux de protéine C-réactive (CRP) a été observée comparativement aux groupes placebo et le traitement par golimumab a permis d'obtenir des réductions significatives des taux sériques d'IL-6, d'ICAM-1, de métalloprotéinase matricielle-3 (MMP-3) et du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) par rapport au traitement de référence. De plus, les taux de TNF- α ont été réduits chez les patients atteints de PR et de SA et les taux d'IL-8 ont été réduits chez les patients atteints de RP. Ces modifications ont été rapportées lors de la première évaluation (semaine 4) après l'administration initiale de golimumab et se sont généralement maintenues jusqu'à la semaine 24.

Efficacité clinique

Polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité du golimumab a été démontrée lors de trois études multicentriques, randomisées, en double-aveugle, contrôlées versus placebo chez plus de 1 500 patients âgés de ≥ 18 ans et atteints de PR active modérée à sévère selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) depuis au moins 3 mois avant la visite de sélection. Les patients présentaient au moins 4 articulations gonflées et 4 articulations douloureuses. Le golimumab ou le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines.

L'étude GO-FORWARD a évalué 444 patients atteints de PR active malgré une dose stable d'au moins 15 mg/semaine de MTX et n'ayant encore jamais été traités par un anti-TNF. Les patients ont été randomisés pour recevoir l'association placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX ou golimumab 100 mg + placebo. Après la semaine 24, les patients recevant l'association placebo + MTX sont passés dans le bras golimumab 50 mg + MTX. A la semaine 52, les patients sont rentrés dans la phase d'extension en ouvert à long terme.

L'étude GO-AFTER a évalué 445 patients ayant été précédemment traités avec un ou plusieurs anti-TNF, l'adalimumab, l'éta nercept ou l'infliximab. Les patients randomisés ont reçu soit le placebo, golimumab 50 mg ou golimumab 100 mg. Les patients étaient autorisés à poursuivre en association un

traitement par DMARD avec le MTX, la sulfasalazine (SSZ), et/ou l'hydroxychloroquine (HCQ) au cours de l'étude. Les raisons d'arrêt des précédents traitements par anti-TNF étaient un manque d'efficacité (58 %), un problème de tolérance (13 %) et/ou des raisons autres que la tolérance ou l'efficacité (29 %, principalement pour des raisons financières).

L'étude GO-BEFORE a évalué 637 patients atteints de PR active, naïfs de MTX et n'ayant pas été traités auparavant par un anti-TNF. Les patients randomisés ont reçu soit le placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX ou golimumab 100 mg + placebo. À la semaine 52, les patients sont rentrés dans une phase d'extension en ouvert à long terme, ceux qui recevaient du placebo + MTX et qui avaient au moins une articulation douloureuse ou enflée sont passés à golimumab 50 mg + MTX.

Dans l'étude GO-FORWARD, les critères (co-)principaux étaient le pourcentage de patients ayant une réponse à l'ACR 20 à la semaine 14 et l'amélioration du score du *Health Assessment Questionnaire* (HAQ, Questionnaire de Qualité de vie) à la semaine 24. Dans l'étude GO-AFTER, le critère principal était le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 à la semaine 14. Dans l'étude GO-BEFORE, les critères (co-)principaux étaient le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 50 à la semaine 24 et l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score de Sharp modifié par van der Heijde (vdH-S) à la semaine 52. En plus du/des critère(s) principal(aux), d'autres évaluations de l'impact du traitement par golimumab sur les signes et symptômes de l'arthrite, la réponse radiographique, la fonction physique et la qualité de vie liée à l'état de santé ont été effectuées.

En général, aucune différence significative d'un point de vue clinique dans les mesures de l'efficacité n'a été observée entre les schémas golimumab 50 mg et 100 mg associés au MTX, jusqu'à la semaine 104 dans les études GO-FORWARD ET GO-BEFORE et jusqu'à la semaine 24 dans l'étude GO-AFTER. Dans chacune des études réalisées dans la PR, suivant la méthodologie de l'étude, les patients entrés dans les phases d'extension à long terme ont pu passer de golimumab 50 mg à 100 mg à l'appréciation de l'investigateur.

Signes et symptômes

Les résultats clés basés sur l'ACR pour golimumab 50 mg aux semaines 14, 24 et 52 pour GO-FORWARD, GO-AFTER et GO-BEFORE sont indiqués dans le Tableau 2 et sont décrits ci-dessous. Des réponses ont été observées lors de la première évaluation (semaine 4) après la première administration de golimumab.

Dans l'étude GO-FORWARD, parmi les 89 sujets randomisés dans le bras golimumab 50 mg + MTX, 48 étaient toujours sous ce traitement à la semaine 104. Parmi ces sujets, 40, 33 et 24 patients avaient respectivement une réponse ACR 20/50/70 à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par golimumab, des taux de réponse ACR 20/50/70 similaires ont été observés de la semaine 104 à la semaine 256.

Dans l'étude GO-AFTER, le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 chez les patients traités par golimumab était supérieur à celui chez les patients sous placebo, quelle que soit la raison invoquée pour l'arrêt du traitement du ou des précédents traitements anti-TNF.

Tableau 2
Résultats clés d'efficacité obtenus des parties contrôlées des études GO-FORWARD,
GO-AFTER et GO-BEFORE.

	GO-FORWARD PR active malgré le MTX		GO-AFTER PR active, traitée précédemment par un ou plusieurs anti-TNF		GO-BEFORE PR active, naïve de MTX	
	Placebo + MTX	golimumab 50 mg + MTX	Placebo	golimumab 50 mg	Placebo + MTX	golimumab 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Répondeurs, % de patients						
ACR 20						
Semaine 14	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
Semaine 24	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
Semaine 52	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ACR 50						
Semaine 14	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
Semaine 24	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
Semaine 52	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ACR 70						
Semaine 14	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
Semaine 24	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
Semaine 52	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

^a n indique le nombre de patients randomisés ; le nombre réel de patients évalués pour chaque critère principal peut varier selon le moment.

* p ≤ 0,001

NA : Non Applicable

Dans l'étude GO-BEFORE, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère (combinaison des bras golimumab 50 mg et golimumab 100 mg + MTX vs MTX seul), l'évaluation principale de l'ACR 50 n'était pas statistiquement significative à la semaine 24 (p = 0,053). À la semaine 52, dans l'ensemble de la population, le pourcentage de patients du bras golimumab 50 mg + MTX ayant une réponse ACR était généralement plus élevé mais pas significativement différent par rapport au bras MTX seul (voir Tableau 2). Des analyses supplémentaires ont été effectuées dans des sous-populations représentatives de la population indiquée de patients atteints de PR active, sévère et évolutive. Généralement, un effet plus important du bras golimumab 50 mg + MTX versus MTX seul a été démontré dans la population indiquée comparé à l'ensemble de la population.

Dans les études GO-FORWARD et GO-AFTER, des résultats significatifs d'un point de vue clinique et statistique du *Disease Activity Scale* (DAS) 28 ont été observés à chaque point d'évaluation prédéfini, à la semaine 14 et à la semaine 24 (p ≤ 0,001). Parmi les patients restant dans le bras de traitement golimumab dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, les réponses DAS 28 étaient maintenues jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par golimumab, les réponses DAS 28 étaient similaires de la semaine 104 à la semaine 256.

Dans l'étude GO-BEFORE, la réponse clinique majeure, définie par le maintien d'une réponse ACR 70 pendant 6 mois consécutifs, a été mesurée. À la semaine 52, 15 % des patients du bras golimumab 50 mg + MTX ont atteint la réponse clinique majeure versus 7 % des patients du bras placebo + MTX (p = 0,018). Parmi les 159 sujets randomisés dans le bras golimumab 50 mg + MTX, 96 étaient toujours traités à la semaine 104. Parmi ces derniers, 85, 66 et 53 patients avaient une

réponse ACR 20/50/70 respectivement, à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par golimumab, des taux de réponse ACR 20/50/70 similaires ont été observés de la semaine 104 à la semaine 256.

Réponse radiographique

Dans l'étude GO-BEFORE, l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score vdH-S, score composite des lésions structurelles qui mesure à la radiographie le nombre et la taille des érosions articulaires et le degré de pincement de l'interligne articulaire des mains/poignets et des pieds, a été utilisé pour évaluer le degré des lésions structurelles. Les résultats clés de golimumab 50 mg, à la semaine 52, sont présentés dans le Tableau 3.

Le nombre de patients sans nouvelle érosion ou avec une modification par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S ≤ 0 était significativement plus élevé dans le bras golimumab comparé au bras témoin ($p = 0,003$). Les effets radiographiques observés à la semaine 52 ont été maintenus jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par golimumab, les effets radiographiques ont été similaires de la semaine 104 à la semaine 256.

Tableau 3
Variations moyennes (DS) radiographiques par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S à la semaine 52 dans l'ensemble de la population de l'étude GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
n^a	160	159
Score total		
État initial	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Modification par rapport à l'état initial	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Score d'érosion		
État initial	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Modification par rapport à l'état initial	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Score JSN		
État initial	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Modification par rapport à l'état initial	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n indique le nombre de patients randomisés

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Fonction physique et qualité de vie associée à l'état de santé

La fonction physique et le handicap lié à la maladie ont été évalués par un critère principal distinct basé sur la composante handicap lié à la maladie du questionnaire de qualité de vie (HAQ -DI) dans les études GO-FORWARD et GO-AFTER. Lors de ces études, le golimumab a démontré une amélioration significative d'un point de vue clinique et statistique du score HAQ -DI entre l'inclusion et la semaine 24 comparé aux patients du groupe contrôle. Parmi les patients restant dans le bras de traitement golimumab dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, l'amélioration du score HAQ -DI était maintenue jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par golimumab, l'amélioration du score HAQ DI était similaire de la semaine 104 à la semaine 256.

Dans l'étude GO-FORWARD, des améliorations significatives d'un point de vue clinique et statistique ont été démontrées à la semaine 24 concernant la qualité de vie associée à l'état de santé mesurée par la composante physique du score SF-36 chez les patients traités par golimumab versus placebo. Parmi les patients restant dans le bras de traitement golimumab dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, l'amélioration de la composante physique du score SF-36 était maintenue jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par golimumab, l'amélioration de la composante physique du score SF-36 était similaire de la semaine 104 à la semaine 256. Dans les études GO-FORWARD et GO-AFTER, il a été observé une amélioration statistiquement significative de la fatigue mesurée par l'indice d'évaluation fonctionnelle de la fatigue (FACIT-F, *Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue*).

Rhumatisme psoriasique

La tolérance et l'efficacité de golimumab ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (GO-REVEAL) auprès de 405 adultes atteints de RP actif (≥ 3 articulations gonflées et ≥ 3 articulations douloureuses) malgré un traitement anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) ou DMARD. Un RP avait été diagnostiqué chez les patients de cette étude depuis au moins 6 mois et ceux-ci avaient un psoriasis de degré au moins léger. Des patients de chacun des sous-types de rhumatisme psoriasique ont été inclus, y compris l'arthrite polyarticulaire sans nodule rhumatoïde (43 %), l'arthrite périphérique asymétrique (30 %), l'arthrite digitale interphalangienne distale - IPD (15 %), la spondylite avec arthrite périphérique (11 %) et l'arthrite mutilante (1 %). Un précédent traitement par anti-TNF n'était pas admis. Le golimumab ou le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Les patients ont été assignés par randomisation au placebo, golimumab 50 mg ou golimumab 100 mg. A partir de la semaine 24, les patients recevant le placebo sont passés dans le bras golimumab 50 mg. A la semaine 52, les patients sont rentrés dans la phase d'extension en ouvert à long-terme. Environ quarante-huit pour cent des patients ont continué à prendre des doses stables de méthotrexate (≤ 25 mg/semaine). Les critères co-principaux étaient le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 à la semaine 14 et l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S modifié dans le RP à la semaine 24.

En général, aucune différence cliniquement significative dans les résultats d'efficacité n'a été observée entre les dosages de golimumab 50 mg et 100 mg jusqu'à la semaine 104. Suivant la méthodologie de l'étude, les patients entrés dans les phases d'extension à long terme ont pu passer de golimumab 50 mg à golimumab 100 mg à l'appréciation de l'investigateur.

Signes et symptômes

Les résultats clés pour le dosage de 50 mg aux semaines 14 et 24 sont indiqués dans le Tableau 4 et sont décrits ci-dessous.

Tableau 4
Résultats clés d'efficacité obtenus dans l'étude GO-REVEAL

	Placebo	golimumab 50 mg*
n ^a	113	146
Répondeurs, % de patients		
ACR 20		
Semaine 14	9 %	51 %
Semaine 24	12 %	52 %
ACR 50		
Semaine 14	2 %	30 %
Semaine 24	4 %	32 %
ACR 70		
Semaine 14	1 %	12 %
Semaine 24	1 %	19 %
PASI^b 75^c		
Semaine 14	3 %	40 %
Semaine 24	1 %	56 %

* $p < 0,05$ pour toutes les comparaisons ;

^a n indique le nombre de patients randomisés ; le nombre réel de patients évalués pour chaque critère principal peut varier selon le moment.

^b Score PASI (Psoriasis Area and Severity Index)

^c D'après le sous-groupe de patients avec ≥ 3 % de BSA, 79 patients (69,9 %) dans le groupe placebo et 109 (74,3 %) dans le groupe golimumab 50 mg.

Des réponses ont été observées lors de la première évaluation (semaine 4) après la première administration de golimumab. Des réponses ACR 20 comparables à la semaine 14 ont été observées chez des patients atteints d'arthrite polyarticulaire sans nodule rhumatoïde et d'arthrite périphérique asymétrique, sous-types de RP. Le nombre de patients atteints d'autres sous-types de RP était trop faible pour permettre une évaluation significative. Les réponses observées dans les groupes traités par golimumab étaient comparables chez les patients recevant du MTX de manière concomitante et ceux

n'en recevant pas. Parmi les 146 patients randomisés dans le bras golimumab 50 mg, 70 étaient toujours sous traitement à la semaine 104. Parmi ces 70 patients, 64, 46 et 31 patients avaient respectivement une réponse ACR 20/50/70. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par golimumab, des taux de réponse ACR 20/50/70 similaires ont été observés de la semaine 104 à la semaine 256.

Des réponses DAS 28 statistiquement significatives ont également été observées aux semaines 14 et 24 ($p < 0,05$).

A la semaine 24, des améliorations des paramètres caractéristiques de l'activité périphérique du rhumatisme psoriasique (telles que le nombre d'articulations gonflées, nombre d'articulations douloureuses, dactylite et enthésite) ont été observées chez les patients traités par golimumab. Le traitement par golimumab a permis d'obtenir des améliorations significatives de la fonction physique évaluée par le HAQ -DI, ainsi que des améliorations significatives de la qualité de vie mesurée par les scores globaux des composantes physiques et mentales du SF-36. Parmi les patients restants dans le bras de traitement golimumab dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, les réponses DAS 28 et HAQ -DI étaient maintenues jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par golimumab, les réponses DAS 28 et HAQ DI ont été similaires de la semaine 104 à la semaine 256.

Réponse radiographique

La destruction articulaire à la fois des mains et des pieds a été évaluée radiographiquement par l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score vdH-S modifié dans le RP par addition des articulations digitales interphalangiennes distales de la main (IPD).

A la semaine 24, le traitement par golimumab 50 mg a réduit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique mesurée par l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S modifié comparé au traitement par placebo (le score moyen $\pm$ l'écart-type était de $0,27 \pm 1,3$ dans le groupe placebo versus $-0,16 \pm 1,3$ dans le groupe golimumab; $p = 0,011$). Les données radiographiques des 52 semaines étaient disponibles pour 126 patients, sur les 146 randomisés dans le bras golimumab 50 mg, et 77 % indiquaient l'absence de progression par rapport aux valeurs initiales. A la semaine 104, les données radiographiques étaient disponibles pour 114 patients, et 77 % indiquaient l'absence de progression par rapport aux valeurs initiales. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par golimumab, des taux de patients similaires indiquaient l'absence de progression, par rapport aux valeurs initiales, de la semaine 104 à la semaine 256.

Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante

La tolérance et l'efficacité du golimumab ont été évaluées lors d'une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (GO-RAISE) chez 356 patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active (définie par le score BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) [BASDAI] score ≥ 4 et une EVA pour des douleurs dorsales totales ≥ 4 , sur une échelle de 0 à 10 cm). Les patients inclus dans cette étude étaient atteints d'une maladie active malgré un précédent traitement ou un traitement courant par AINS ou DMARD et n'avaient encore jamais été traités par anti-TNF. Le golimumab ou le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du placebo, golimumab 50 mg ou golimumab 100 mg et étaient autorisés à poursuivre leur traitement DMARD de façon concomitante (MTX, SSZ et/ou HCQ). Le critère principal était le pourcentage de patients ayant une réponse ASAS 20 (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group*) à la semaine 14. Les données d'efficacité contrôlées contre placebo ont été recueillies et analysées jusqu'à la semaine 24.

Les résultats clés pour le dosage de 50 mg sont indiqués dans le Tableau 5 et sont décrits ci-dessous. En général, aucune différence cliniquement significative dans les résultats d'efficacité n'a été observée entre les dosages de golimumab 50 mg et 100 mg jusqu'à la semaine 24. Suivant la méthodologie de l'étude, les patients entrés dans les phases d'extension à long terme ont pu passer de golimumab 50 mg à 100 mg à l'appréciation de l'investigateur.

Tableau 5
Résultats clés d'efficacité obtenus lors de l'essai GO-RAISE

	Placebo	golimumab 50 mg*
n ^a	78	138
Répondeurs, % de patients		
ASAS 20		
Semaine 14	22 %	59 %
Semaine 24	23 %	56 %
ASAS 40		
Semaine 14	15 %	45 %
Semaine 24	15 %	44 %
ASAS 5/6		
Semaine 14	8 %	50 %
Semaine 24	13 %	49 %

* p ≤ 0,001 pour toutes les comparaisons

^a n indique le nombre de patients randomisés ; le nombre réel de patients évalués pour chaque critère principal peut varier selon le moment

Parmi les patients restant dans l'étude et traités par golimumab, la proportion de patients avec une réponse ASAS 20 et ASAS 40 a été similaire de la semaine 24 à la semaine 256.

Des réponses BASDAI 50, 70 et 90 statistiquement significatives ($p \leq 0,017$) ont également été observées aux semaines 14 et 24. Des améliorations des mesures clés de l'activité de la maladie ont été observées lors de la première évaluation (semaine 4) après la première administration de golimumab et se sont maintenues jusqu'à la semaine 24. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par golimumab, des taux de variation du BASDAI similaires, par rapport à la valeur initiale, ont été observés de la semaine 24 à la semaine 256. Une efficacité comparable a été observée chez les patients, indépendamment de l'utilisation de DMARD (MTX, sulfasalazine et/ou hydroxychloroquine), de l'antigène HLA-B27 ou du taux initial de CRP évalués par les réponses ASAS 20 à la semaine 14.

Il résulte du traitement par golimumab une amélioration significative de la fonction physique évaluée par les variations du BASFI entre la semaine 0 et les semaines 14 et 24. La qualité de vie mesurée selon la composante physique du score SF-36 a été également améliorée significativement aux semaines 14 et 24. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par golimumab, les améliorations de la fonction physique et de la qualité de vie ont été similaires de la semaine 24 à la semaine 256.

Spondyloarthrite axiale non radiographique

GO-AHEAD

La tolérance et l'efficacité du golimumab ont été évaluées lors d'une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (GO-AHEAD) chez 197 patients adultes atteints de SpA axiale NR sévère, active (définis comme les patients répondant aux critères de la classification ASAS pour la spondyloarthrite axiale mais ne répondant pas aux critères de New York modifiés pour la SA). Les patients inclus dans cette étude avaient une maladie active (définie par un BASDAI ≥ 4 et une Echelle Visuelle Analogique (EVA) pour des douleurs dorsales totales ≥ 4 , chaque score étant sur une échelle de 0 à 10 cm) malgré un précédent traitement ou un traitement courant par AINS et n'avaient encore jamais été traités par des agents biologiques, y compris un anti-TNF. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du placebo soit golimumab 50 mg administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. A la semaine 16, les patients sont rentrés dans une phase en ouvert dans laquelle tous les patients ont reçu golimumab 50 mg administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 48 avec des évaluations d'efficacité effectuées jusqu'à la semaine 52 et un suivi de la tolérance jusqu'à la semaine 60. Environ 93 % des patients qui ont reçu golimumab au début de la phase d'extension en ouvert (semaine 16) ont poursuivi le traitement jusqu'à la fin de l'étude (semaine 52). Les analyses ont été effectuées sur la population totale de patients traités (N = 197) et sur la population de patients avec des signes objectifs d'inflammation

(N = 158, défini par une CRP élevée et/ou des signes de sacro-iliite à l'IRM à l'inclusion). Les données d'efficacité contrôlées contre placebo ont été recueillies et analysées jusqu'à la semaine 16. Le critère principal était la proportion de patients ayant une réponse ASAS 20 à la semaine 16. Les résultats clés sont présentés dans le tableau 6 et décrit ci-dessous.

Tableau 6
Résultats clés d'efficacité obtenus dans l'étude GO-AHEAD à la semaine 16

Améliorations des signes et des symptômes				
	Population totale de patients traités		Population de patients avec des signes objectifs d'inflammation	
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Répondeurs, % de patients				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
Rémission partielle ASAS	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C ^b < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
Inhibition de l'inflammation dans l'articulation sacro-iliaque mesurée par IRM				
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Changement moyen du score SPARCC ^d dans l'articulation sacro-iliaque mesuré par IRM	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n indique le nombre de patients randomisés et traités

^b Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein (Population totale de patients traités-Placebo, N = 90; Population totale de patients traités-golimumab 50 mg, N = 88; Population de patients avec des signes objectifs d'inflammation-Placebo, N = 71; Population de patients avec des signes objectifs d'inflammation-golimumab 50 mg, N = 71)

^c n indique le nombre de patients à l'inclusion et à la semaine 16 avec des données d'IRM

^d Score SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

** p < 0,0001 pour les comparaisons golimumab vs placebo

* p < 0,05 pour les comparaisons golimumab vs placebo

Des améliorations statistiquement significatives des signes et des symptômes sévères de SpA axiale NR ont été démontrées chez les patients traités par golimumab 50 mg comparé au placebo, à la semaine 16 (tableau 6). Des améliorations ont été observées lors de la première évaluation (semaine 4) après l'administration initiale de golimumab. Le score SPARCC mesuré par IRM a montré une réduction statistiquement significative de l'inflammation des articulations sacro-iliaque à la semaine 16 chez les patients traités par golimumab 50 mg par rapport au placebo (tableau 6). La douleur évaluée par EVA pour les douleurs dorsales totales et pour les douleurs dorsales nocturnes, et l'activité de la maladie mesurée par l'ASDAS-C ont également montré une amélioration statistiquement significative de l'inclusion jusqu'à la semaine 16 chez les patients traités par golimumab 50 mg par rapport au placebo (p < 0,0001).

Des améliorations statistiquement significatives de la mobilité rachidienne évaluée par le BASMI (Bath Ankylosing Metrology Index) et de la capacité fonctionnelle évaluée par le BASFI (Bath Ankylosing Functional Index) ont été démontrées chez les patients traités par golimumab 50 mg par rapport aux patients traités par placebo (p < 0,0001). Les patients traités par golimumab ont présenté une amélioration significativement plus importante de la qualité de vie liée à l'état de santé évaluée par ASQoL, EQ-5D, et les composantes physiques et mentales du score SF-36, et ont présenté une amélioration significativement plus importante sur la productivité évaluée par des réductions plus

importantes de la détérioration du travail et de l'activité évalué par le questionnaire WPAI, par rapport aux patients recevant le placebo.

Pour tous les critères décrits ci-dessus, des résultats statistiquement significatifs ont également été démontrés dans la population de patients avec des signes objectifs d'inflammation à la semaine 16.

Dans les deux populations ; population totale de patients traités et population de patients avec des signes objectifs d'inflammation, les améliorations des signes et des symptômes, de la mobilité rachidienne, de la capacité fonctionnelle, de la qualité de vie, et de productivité observés à la semaine 16 chez les patients traités par golimumab 50 mg ont continué chez ceux restant dans l'étude à la semaine 52.

GO-BACK

L'efficacité et la tolérance de la poursuite du traitement par golimumab (fréquence d'administration complète ou réduite) comparé à l'arrêt du traitement ont été évaluées chez des patients adultes (18-45 ans) atteints de SpA axiale NR active qui ont démontré une rémission maintenue pendant 10 mois d'un traitement mensuel de golimumab en phase ouverte (GO-BACK). Les patients éligibles (qui ont obtenu une réponse clinique au 4^{ème} mois et un statut de maladie inactif (ASDAS < 1,3) aux 7^{ème} et 10^{ème} mois) ont été randomisés dans la phase d'arrêt en double aveugle pour continuer un traitement mensuel avec golimumab (schéma thérapeutique complet, N = 63), un traitement avec golimumab tous les 2 mois (schéma thérapeutique réduit, N = 63) ou un traitement placebo mensuel (arrêt du traitement, N = 62) pendant une durée d'environ 12 mois.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la proportion de patients sans poussée d'activité de la maladie. Les patients qui ont présenté une poussée, c'est-à-dire qui ont eu un ASDAS recueilli lors de 2 évaluations consécutives qui ont toutes deux montrées soit un score absolu $\geq 2,1$, soit une augmentation après l'arrêt $\geq 1,1$ par rapport au 10^{ème} mois (fin de la période ouverte), ont repris golimumab mensuellement dans une phase de retraitement en ouvert pour caractériser la réponse clinique.

Réponse clinique après l'arrêt du traitement en double aveugle

Parmi les 188 patients ayant une maladie inactive qui ont reçu au moins une dose de traitement en double aveugle, une proportion significativement ($p < 0,001$) plus élevée de patients n'a pas connu de poussée de la maladie lors de la poursuite de golimumab avec le schéma de traitement complet (84,1 %) ou le schéma de traitement réduit (68,3 %) par rapport à l'arrêt du traitement (33,9 %) (Tableau 7).

Tableau 7
Analyse de la proportion de participants sans poussée^a
Analyse de la population totale (Période 2 - Double aveugle)

Traitement	n/N	%	Différence en % vs Placebo	
			Estimation (IC 95 %) ^b	p-Value ^b
GLM SC QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1 - 63,6)	< 0,001
GLM SC Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0 - 49,7)	< 0,001
Placebo	21/62	33,9		

L'ensemble d'analyse intégral comprend tous les participants randomisés qui ont atteint une maladie inactive au cours de la période 1 et ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude en aveugle.

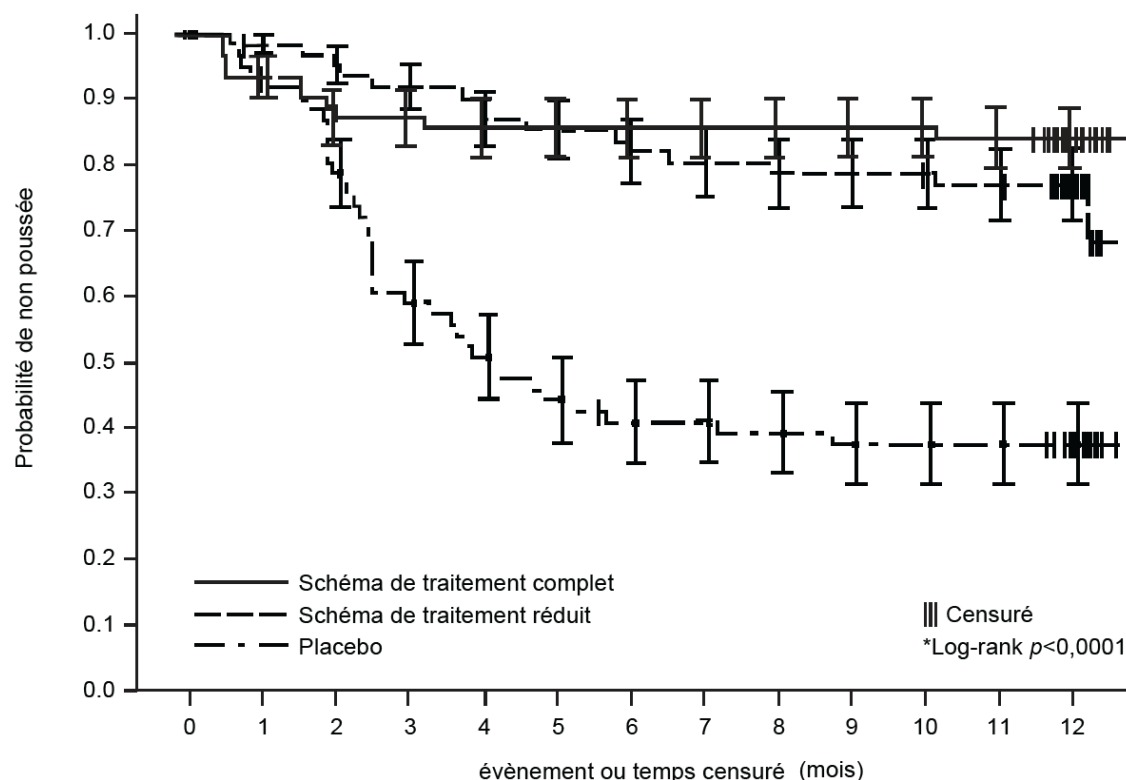
^a Défini comme ASDAS lors de 2 visites consécutives qui montrent toutes deux un score absolu $\geq 2,1$ ou une augmentation après l'arrêt $\geq 1,1$ par rapport au mois 10 (Visite 23).

^b Le taux d'erreur de type I sur les comparaisons multiples de traitement (GLM SC QMT vs Placebo et GLM SC Q2MT vs Placebo) a été contrôlé à l'aide d'une procédure de test séquentielle (step-down). Dérivé sur la base de la méthode stratifiée de Miettinen et Nurminen avec le taux de CRP (> 6 mg/L ou ≤ 6 mg/L) comme facteur de stratification. Les participants qui ont interrompu la période 2 prématurément et avant une « poussée » seront comptés comme ayant eu une « poussée ».

N = nombre total de participants ; n = nombre de participants sans poussée ; GLM = golimumab ; SC = sous-cutané, QMT = dose mensuelle ; Q2MT = dose tous les deux mois.

La différence du délai jusqu'à la première poussée entre le groupe qui a arrêté le traitement et l'un ou l'autre des groupes de traitement par golimumab est illustrée dans la figure 1 (log-rank $p < 0,0001$ pour chaque comparaison). Dans le groupe placebo, les poussées ont commencé environ 2 mois après l'arrêt du golimumab, la majorité des poussées survenant dans les 4 mois suivant l'arrêt du traitement (Figure 1).

Figure 1 : Analyse Kaplan-Meier du délai jusqu'à la première poussée



Participants à risque

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

*Critère non ajusté pour la multiplicité. Stratifié par taux de CRP (> 6 mg/L ou ≤ 6 mg/L). La poussée de la maladie a été définie comme ASDAS lors de 2 visites consécutives qui montrent toutes deux un score absolu $\geq 2,1$ ou une augmentation après l'arrêt $\geq 1,1$ par rapport au mois 10 (Visite 23). Les participants qui n'ont pas eu de poussée ont été censurés au moment de l'arrêt ou au 13ème mois du traitement en double aveugle de la période 2. Le début de la période 2 représente le jour 1 de l'analyse de Kaplan-Meier pour l'ensemble d'analyse intégral.

Réponse clinique au retraitement après une poussée de la maladie

La réponse clinique a été définie comme une amélioration BASDAI ≥ 2 ou ≥ 50 % par rapport à la moyenne de 2 scores BASDAI consécutifs qui définissaient la poussée de la maladie. Sur les 53 participants avec un schéma de traitement réduit ou avec un arrêt du traitement qui ont eu une poussée confirmée de la maladie, 51 (96,2 %) ont obtenu une réponse clinique avec golimumab dans les 3 premiers mois de retraitement, bien que moins de patients (71,7 %) aient pu la maintenir 3 mois.

Rectocolite hémorragique

L'efficacité de golimumab a été évaluée lors de deux études cliniques randomisées, en double-aveugle, contrôlées versus placebo, réalisées chez des patients adultes.

L'étude d'induction (PURSUIT-Induction) a évalué des patients atteints de rectocolite hémorragique active, modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 ; sous-score endoscopique ≥ 2), qui n'ont pas répondu de manière adéquate, ou ont mal toléré un traitement conventionnel ou qui sont cortico-dépendants. Dans la partie de l'étude dédiée à la confirmation de dose, 761 patients ont été randomisés pour recevoir soit 400 mg de golimumab SC à la semaine 0 et 200 mg à la semaine 2, soit 200 mg de

golimumab SC à la semaine 0 et 100 mg à la semaine 2, ou un placebo SC aux semaines 0 et 2. Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs par voie orale étaient autorisées. L'efficacité de golimumab a été évaluée dans cette étude jusqu'à la semaine 6.

Les résultats de l'étude d'entretien (PURSUIT-Maintenance) sont basés sur l'évaluation de 456 patients qui ont obtenu une réponse clinique après le traitement d'induction par golimumab. Les patients ont été randomisés pour recevoir golimumab 50 mg, golimumab 100 mg ou un placebo administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés oraux, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs étaient autorisées. Les doses de corticoïdes devaient être diminuées au début de l'étude d'entretien. L'efficacité de golimumab a été évaluée dans cette étude jusqu'à la semaine 54. Les patients ayant terminé l'étude d'entretien jusqu'à la semaine 54 ont poursuivi le traitement dans une étude d'extension, avec une efficacité évaluée jusqu'à la semaine 216. L'évaluation de l'efficacité dans l'étude d'extension a été basée sur les modifications dans l'utilisation des corticoïdes, l'évaluation globale de la maladie par le médecin (PGA), et l'amélioration de la qualité de vie telle que mesurée par l'IBDQ (questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin).

Tableau 8
Principaux résultats d'efficacité des études PURSUIT - Induction et PURSUIT - Maintenance

Principaux résultats cliniques des études PURSUIT-Induction et PURSUIT-Maintenance			
PURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	Golimumab 200/100 mg N = 253	
Pourcentage de patients			
Patients en réponse clinique à la semaine 6 ^a	30 %	51 %**	
Patients en rémission clinique à la semaine 6 ^b	6 %	18 %**	
Patients avec une cicatrisation des muqueuses à la semaine 6 ^c	29 %	42 %**	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo ^d N = 154	Golimumab 50 mg N = 151	Golimumab 100 mg N = 151
Pourcentage de patients			
Maintien de la réponse (patients en réponse clinique jusqu'à la semaine 54) ^e	31 %	47 %*	50 %**
Rémission maintenue (patients en rémission clinique à la semaine 30 et à la semaine 54) ^f	16 %	23 % ^g	28 %*

N = nombre de patients

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a Définie comme une diminution du score Mayo ≥ 30 % et ≥ 3 points par rapport au score initial, accompagnée d'une diminution du sous-score de saignement rectal ≥ 1 ou un sous-score de saignement rectal de 0 ou de 1.

^b Définie comme un score Mayo ≤ 2 points, avec aucun sous-score individuel > 1

^c Définie par un sous-score endoscopique du score Mayo de 0 ou de 1.

^d Induction par golimumab uniquement.

^e L'activité de la RCH a été évaluée chez les patients par un score Mayo partiel toutes les 4 semaines (la perte de la réponse a été confirmée par endoscopie). Par conséquent, un patient ayant maintenu la réponse jusqu'à la semaine 54 était en réponse clinique continue lors de chaque évaluation.

^f Un patient devait être en rémission aux semaines 30 et 54 (sans signe d'une diminution de la réponse à aucun moment jusqu'à la semaine 54) pour obtenir une rémission durable.

^g Chez les patients pesant moins de 80 kg, la proportion de patients ayant montré une rémission clinique était plus importante avec un traitement d'entretien à 50 mg par rapport à ceux ayant reçu le placebo.

Une cicatrisation maintenue des muqueuses (patients avec une cicatrisation des muqueuses à la semaine 30 et à la semaine 54) a été montrée chez plus de patients traités par golimumab dans le groupe 50 mg (42 %, valeur nominale de p < 0,05) et dans le groupe 100 mg (42 %, p < 0,005) par rapport aux patients du groupe placebo (27 %).

Parmi les 54 % de patients (247/456) qui ont reçu un traitement concomitant par corticoïdes au début de l'étude PURSUIT-Maintenance, la proportion de patients qui ont maintenu une réponse clinique jusqu'à la semaine 54 et qui ne recevaient plus de traitement concomitant par corticoïdes à la semaine 54 a été plus importante dans le groupe 50 mg (38 %, 30/78) et dans le groupe 100 mg (30 %, 25/82) par rapport au groupe placebo (21 %, 18/87). La proportion de patients chez qui les corticoïdes ont été supprimés à la semaine 54 a été plus importante dans le groupe 50 mg (41 %, 32/78) et dans le groupe 100 mg (33 %, 27/82) par rapport au groupe placebo (22 %, 19/87). Parmi les patients qui sont entrés dans l'étude d'extension, la proportion de sujets restant sans traitement corticoïde a été généralement maintenue jusqu'à la semaine 216.

Les patients qui n'ont pas obtenu de réponse clinique à la semaine 6 dans les études PURSUIT-Induction ont reçu golimumab 100 mg toutes les 4 semaines dans l'étude PURSUIT-Maintenance. À la semaine 14, 28 % de ces patients ont obtenu une réponse définie par un score Mayo partiel (diminution $\geq$ à 3 points par rapport au début de l'induction). À la semaine 54, les résultats cliniques observés chez ces patients étaient similaires aux résultats cliniques rapportés pour les patients ayant obtenu une réponse clinique à la semaine 6.

À la semaine 6, golimumab avait amélioré de manière significative la qualité de vie mesurée par la variation par rapport à l'inclusion à l'aide d'un outil de mesure spécifique à la maladie, l'IBDQ (questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin). Parmi les patients ayant reçu un traitement d'entretien par golimumab, l'amélioration de la qualité de vie mesurée par l'IBDQ a été maintenue jusqu'à la semaine 54.

Environ 63 % des patients qui ont reçu golimumab au début de l'étude d'extension (semaine 56), sont restés traités jusqu'à la fin de l'étude (dernière administration de golimumab à la semaine 212).

Immunogénicité

Des anticorps anti-golimumab peuvent se développer au cours du traitement par golimumab. La formation d'anticorps anti-golimumab peut être associée à une diminution de l'exposition systémique au golimumab, mais aucune corrélation évidente entre le développement de ces anticorps et l'efficacité n'a été observée. La présence d'anticorps dirigés contre le golimumab peut augmenter le risque de réactions au site d'injection (voir rubrique 4.8).

Population pédiatrique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

La tolérance et l'efficacité de golimumab ont été évaluées lors d'une étude randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, (GO-KIDS) chez 173 enfants (âgés de 2 à 17 ans) atteints d'AJIp active avec au moins 5 articulations actives et présentant une réponse inadéquate au MTX. Les enfants atteints d'une AJI d'évolution polyarticulaire (polyarthrite avec facteur rhumatoïde positif ou négatif, oligoarthrite étendue, arthrite psoriasique juvénile ou AJI systémique sans symptômes systémiques en cours) ont été inclus dans l'étude. La valeur médiane du nombre d'articulations actives était de 12, et la CRP médiane était de 0,17 mg/dL à l'inclusion.

La 1^{ère} partie de l'étude consistait en une phase ouverte de 16 semaines qui incluait 173 enfants ayant reçu golimumab à 30 mg/m² (maximum 50 mg) par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines et du MTX. Les 154 enfants ayant obtenu une réponse ACR Ped 30 à la semaine 16 sont entrés dans la 2^{ème} partie de l'étude, la phase randomisée de retrait, et ont reçu golimumab à 30 mg/m² (maximum 50 mg) + MTX ou un placebo + MTX toutes les 4 semaines. Après une poussée de la maladie, les enfants ont reçu golimumab à 30 mg/m² (maximum 50 mg) + MTX. À la semaine 48, les enfants entrent dans la phase d'extension à long terme.

Les enfants de cette étude ont démontré une réponse ACR Ped 30, 50, 70, et 90 dès la semaine 4.

À la semaine 16, 87 % des enfants étaient répondeurs ACR Ped 30 et 79 %, 66 % et 36 % des enfants respectivement étaient répondeurs ACR Ped 50, ACR Ped 70 et ACR Ped 90. À la semaine 16, 34 %

des enfants avaient une maladie inactive définie par la présence de tous les éléments suivants: pas d'articulations présentant une arthrite active; pas de fièvre, éruption cutanée, sérosité, splénomégalie, hépatomégalie, ou lymphadénopathie généralisée attribuable à l'AJI; uvéite non active; VS normale (< 20 mm/heure), ou CRP (< 1,0 mg/dL) ; évaluation globale de la maladie par le médecin (≤ 5 mm sur l'EVA) ; la durée de la raideur matinale < 15 minutes.

À la semaine 16, toutes les composantes ACR Ped ont démontré une amélioration cliniquement pertinente par rapport à l'inclusion (voir Tableau 9).

Tableau 9
Amélioration clinique par rapport à l'inclusion des composantes de l'ACR Ped à la semaine 16^a

	Pourcentage médian d'amélioration
	Golimumab 30 mg/m ² n ^b = 173
Évaluation globale de la maladie par le médecin (EVA ^c 0-10 cm)	88 %
Évaluation globale du bien-être par les patients/parents (EVA 0-10 cm)	67 %
Nombre d'articulations actives	92 %
Nombre d'articulations avec une limitation de la mobilité	80 %
Fonction physique évaluée par CHAQ ^d	50 %
VS (mm/h) ^e	33 %

^a base de référence = semaine 0

^b « n » reflète les patients inclus

^c EVA: échelle visuelle analogique

^d CHAQ: Child Health Assessment Questionnaire

^e VS (mm/h): vitesse de sédimentation (millimètres par heure)

Le critère principal, la proportion d'enfants répondeurs ACR Ped 30 à la semaine 16 et qui n'ont pas présenté une poussée de la maladie entre la semaine 16 et la semaine 48, n'a pas été atteint. La majorité des enfants n'a pas présenté de poussée entre la semaine 16 et la semaine 48 (59 % dans le groupe golimumab + MTX et 53 % dans le groupe placebo + MTX, respectivement ; p = 0,41).

Des analyses pré-spécifiées du critère principal dans les sous-groupes caractérisés par rapport aux valeurs initiales de CRP (≥ 1 mg/dL vs < 1 mg/dL) ont démontré un taux de poussées plus élevés parmi les patients avec une CRP ≥ 1 mg/dL (87 % vs 40 % p = 0,0068) chez les patients traités par placebo + MTX par rapport aux patients traités par golimumab + MTX.

À la semaine 48, respectivement 53 % et 55 % des enfants dans le groupe golimumab + MTX et dans le groupe placebo + MTX, étaient répondeurs ACR Ped 30 et 40 % et 28 % d'enfants dans le groupe golimumab + MTX et dans le groupe placebo + MTX, ont développé une maladie inactive.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant du golimumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la rectocolite hémorragique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

À la suite d'une administration unique par voie sous-cutanée de golimumab à des sujets sains ou des patients atteints de PR, le délai médian pour atteindre les concentrations sériques maximum (T_{max}) variait de 2 à 6 jours. Une injection sous-cutanée de 50 mg de golimumab à des sujets sains a permis d'obtenir une concentration sérique maximum moyenne (C_{max}) $\pm$ écart-type de 3,1 $\pm$ 1,4 µg/mL.

À la suite d'une injection unique sous-cutanée de 100 mg, l'absorption de golimumab était comparable dans la partie haute du bras, l'abdomen et les cuisses, avec une biodisponibilité absolue moyenne de 51 %. Étant donné que le golimumab a présenté un PK quasi-proportionnel à la dose suite à une administration par voie sous-cutanée, la biodisponibilité absolue d'une dose de golimumab 50 mg ou 200 mg devrait être comparable.

Distribution

A la suite d'une administration unique intraveineuse, le volume moyen de distribution était 115 ± 19 mL/kg.

Élimination

La clairance systémique du golimumab était estimée à $6,9 \pm 2,0$ mL/jour/kg. La demi-vie terminale était estimée à environ 12 ± 3 jours chez des sujets sains et des valeurs comparables ont été observées chez des patients atteints de PR, de RP, de SA ou de RCH.

Lorsque 50 mg de golimumab est administré par voie sous-cutanée à des patients atteints de PR, de RP ou de SA toutes les 4 semaines, les concentrations sériques atteignent un état d'équilibre à la semaine 12. L'association du MTX à 50 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines a permis d'obtenir une moyenne des concentrations sériques résiduelles stables ($\pm$ écart-type) d'environ $0,6 \pm 0,4$ µg/mL chez des patients atteints de PR active malgré un traitement par MTX, et environ $0,5 \pm 0,4$ µg/mL chez des patients atteints de RP actif et environ $0,8 \pm 0,4$ µg/mL chez des patients atteints de SA. Une moyenne des concentrations sériques résiduelles stables de golimumab chez les patients atteints de SpA axiale NR étaient similaires à celles observées chez les patients avec une SA après une administration sous-cutanée de 50 mg de golimumab toutes les 4 semaines.

Les patients atteints de PR, de RP ou de SA n'ayant pas reçu de MTX de manière concomitante ont obtenu des concentrations résiduelles stables de golimumab environ 30 % inférieures à celles des patients ayant reçu golimumab avec du MTX. Chez un nombre limité de patients atteints de PR traités par golimumab sous-cutané sur une période de 6 mois, l'utilisation concomitante du MTX a réduit la clairance apparente du golimumab d'approximativement 36 %. Toutefois, l'analyse pharmacocinétique de population a révélé que l'utilisation concomitante d'AINS, de corticostéroïdes oraux ou de sulfasalazine n'a pas influencé la clairance apparente du golimumab.

Après l'administration de doses d'induction de 200 mg et 100 mg de golimumab respectivement aux semaines 0 et 2 et de doses d'entretien de 50 mg ou 100 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines à des patients atteints de RCH, les concentrations sériques du golimumab atteignent un état d'équilibre approximativement 14 semaines après le début du traitement. Le traitement par 50 mg ou 100 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant la période d'entretien a permis d'obtenir des concentrations sériques moyennes résiduelles stables, respectivement d'environ $0,9 \pm 0,5$ µg/mL et $1,8 \pm 1,1$ µg/mL.

Chez les patients atteints de RCH traités par 50 mg ou 100 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines, l'utilisation concomitante d'immunomodulateurs n'a pas eu d'effet substantiel sur le niveau des concentrations résiduelles stables du golimumab.

Les patients ayant développé des anticorps contre le golimumab présentaient généralement de faibles concentrations sériques résiduelles stables de golimumab (voir rubrique 5.1).

Linéarité

Le golimumab a permis d'obtenir des données pharmacocinétiques quasi-proportionnelles à la dose chez les patients atteints de PR avec des dosages allant de 0,1 à 10,0 mg/kg à la suite d'une dose unique administrée par voie intraveineuse. Après une dose unique administrée par voie SC chez des sujets sains, des doses pharmacocinétiques approximativement proportionnelles ont été observées avec des dosages de 50 mg à 400 mg.

Effet du poids sur la pharmacocinétique

Il y avait une tendance à une augmentation de la clairance apparente du golimumab corrélée à l'augmentation du poids (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques du golimumab ont été déterminées chez 173 enfants atteints d'une AJIp, âgés de 2 à 17 ans. Dans l'étude chez les enfants atteints d'AJIp, les enfants qui ont reçu du golimumab à 30 mg/m² (maximum 50 mg) par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines, avaient une médiane des concentrations résiduelles stable du golimumab qui étaient similaires entre les différents groupes d'âge, et qui étaient également similaires ou légèrement supérieur par rapport aux adultes atteints de PR qui ont reçu 50 mg de golimumab toutes les 4 semaines.

La modélisation et la simulation pharmacocinétique/pharmacodynamique dans la population chez les enfants atteints d'AJIp ont confirmé la relation entre l'exposition à du golimumab sérique et l'efficacité clinique, cela soutient le fait que la posologie du golimumab à 50 mg toutes les 4 semaines chez les enfants d'au moins 40 kg avec une AJIp permet d'obtenir des expositions similaires à ceux révélés efficaces chez l'adulte.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude sur la mutagénicité, la fertilité chez l'animal ni sur la cancérogenèse à long-terme n'a été réalisée avec le golimumab.

Dans une étude sur la fertilité et la fonction reproductive en général chez la souris, l'utilisation d'un anticorps analogue qui inhibe de manière sélective l'activité fonctionnelle du TNF α de la souris, le nombre de souris gestantes avait été réduit. On ne sait pas encore si ce résultat était dû à des effets sur les mâles et/ou les femelles. Dans une étude de toxicité pour le développement menée sur des souris après l'administration du même anticorps analogue et chez des singes cynomolgus prenant du golimumab, aucun signe de toxicité maternelle, embryotoxicité ou tératogénicité n'a été décelé.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-Histidine
L-histidine monohydrochlorure monohydraté
Tréhalose
Polysorbate 80 (E 433)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Gotenfia peut être conservé à des températures allant jusqu'à 25°C maximum pendant une période unique allant jusqu'à 15 jours, mais sans dépasser la date de péremption initiale imprimée sur l'emballage. La nouvelle date de péremption doit être inscrite sur l'emballage (jusqu'à 15 jours à partir de la date de retrait du réfrigérateur).

Dès lors que Gotenfia a été conservé à température ambiante, il ne doit pas être remis en conditions réfrigérées. Gotenfia doit être jeté s'il n'est pas utilisé dans les 15 jours de conservation à température ambiante.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Gotenfia 50 mg, solution injectable en seringue préremplie

0,5 mL de solution en seringue préremplie (verre de type I) avec une aiguille attachée (inox) et un protège aiguille (caoutchouc contenant du latex). Gotenfia est disponible en boîtes contenant 1 seringue préremplie et contenant 3 seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Gotenfia est fourni sous forme de seringue préremplie à usage unique. Chaque boîte est fournie avec la notice d'utilisation qui décrit de façon complète le mode d'emploi de la seringue. Après avoir retiré la seringue préremplie du réfrigérateur, elle doit être maintenue à température ambiante pendant 30 minutes avant l'injection de Gotenfia. La seringue ne doit pas être secouée.

La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. Gotenfia ne doit pas être utilisé si la solution jaunit, est trouble ou si elle contient des particules étrangères visibles.

La notice située dans l'emballage contient toutes les instructions de préparation et d'administration de Gotenfia en seringue préremplie.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/2009/001
EU/1/25/2009/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Gotenfia 100 mg, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie de 1 mL contient 100 mg de golimumab*.

* Anticorps monoclonal humain de type IgG1 κ produit par une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire

Chaque mL contient 0,2 mg de polysorbate 80

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie (injection).

La solution est limpide à légèrement opalescente et incolore à légèrement jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde (PR)

Gotenfia, en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les adultes, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), y compris le MTX, a été inadéquate.
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les adultes non traités auparavant par le MTX.

Il a été démontré que Gotenfia, en association avec le MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique.

Pour toute information concernant l'indication dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, veuillez voir le RCP de Gotenfia 50 mg.

Rhumatisme psoriasique (RP)

Gotenfia, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement par DMARD a été inadéquate. Il a été démontré que Gotenfia ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique, mesurée par radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie (voir rubrique 5.1) et améliore la fonction physique.

Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (SA)

Gotenfia est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active sévère chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.

Spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR)

Gotenfia est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Rectocolite hémorragique (RCH)

Gotenfia est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la spondyloarthrite axiale non radiographique ou de la rectocolite hémorragique. Les patients traités par Gotenfia devront recevoir la carte patient.

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde

Gotenfia 50 mg administré une fois par mois, à la même date chaque mois.

Gotenfia doit être administré de manière concomitante avec le MTX.

Rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante ou spondyloarthrite axiale non radiographique

Gotenfia 50 mg administré une fois par mois, à la même date chaque mois.

Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 à 14 semaines de traitement (après 3 à 4 doses). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cette période.

Patients dont le poids corporel est supérieur à 100 kg

Pour toutes les indications ci-dessus, chez les patients ayant une PR, un RP, une SA ou une SpA axiale NR avec un poids corporel de plus de 100 kg qui n'obtiennent pas de réponse clinique satisfaisante après 3 ou 4 doses, une augmentation de la dose de golimumab à 100 mg une fois par mois peut être envisagée, en tenant compte du risque accru de certains effets indésirables graves survenant avec une dose de 100 mg par rapport à 50 mg (voir rubrique 4.8). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré après 3 à 4 doses supplémentaires de 100 mg.

Rectocolite hémorragique

Patients pesant moins de 80 kg

Gotenfia est administré à la dose initiale de 200 mg, suivie de 100 mg à la semaine 2. Les patients qui ont répondu de manière adéquate doivent recevoir 50 mg à la semaine 6 puis toutes les 4 semaines par la suite. Les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate peuvent continuer de recevoir 100 mg à la semaine 6 puis toutes les 4 semaines par la suite (voir rubrique 5.1).

Patients pesant 80 kg ou plus

Gotenfia est administré à la dose initiale de 200 mg, suivie de 100 mg à la semaine 2, puis par la suite 100 mg toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.1).

Pendant le traitement d'entretien, les corticoïdes pourront être progressivement diminués conformément aux recommandations de pratique clinique.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 à 14 semaines de traitement (après 4 doses). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cette période.

En cas d'oubli d'une prise de Gotenfia

Si un patient oublie une injection de Gotenfia le jour prévu, elle doit être effectuée dès que le patient s'en souvient. Les patients doivent recevoir comme instruction de ne pas injecter une double dose pour compenser la dose oubliée.

La dose suivante devra être administrée d'après le principe suivant :

- si la dose est administrée avec moins de 2 semaines de retard, le patient devra s'injecter la dose oubliée et poursuivre le traitement selon le calendrier initial.
- si la dose est administrée avec plus de 2 semaines de retard, le patient devra s'injecter la dose oubliée et un nouveau calendrier devra être établi à partir de la date de cette injection.

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les sujets âgés.

Insuffisance rénale et hépatique

Le golimumab n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation de doses ne peut être faite.

Population pédiatrique

Golimumab 100 mg n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Gotenfia est destiné à un usage sous-cutané. Après avoir été formés de manière appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter eux-mêmes si leur médecin considère que cela est approprié, avec un suivi médical si nécessaire. Les patients doivent recevoir comme instruction d'injecter la quantité totale de Gotenfia selon les instructions complètes d'utilisation fournies dans la notice. Si plusieurs injections sont nécessaires, les injections doivent être administrées à différents endroits du corps.

Pour les instructions d'administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Tuberculose (TB) active ou autres infections sévères, telles que sepsis, et infections opportunistes (voir rubrique 4.4).

Insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV dans la classification NYHA) (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Infections

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive au regard des infections y compris la tuberculose avant, pendant et après le traitement par golimumab. L'élimination du golimumab pouvant prendre jusqu'à 5 mois, la surveillance doit être maintenue pendant toute cette période. Le traitement par golimumab ne doit pas être ré-administré si le patient développe une infection grave ou un sepsis (voir rubrique 4.3).

Le golimumab ne doit pas être administré à des patients atteints d'une infection active cliniquement importante. Des précautions doivent être prises lorsque l'utilisation de golimumab est envisagée chez des patients présentant une infection chronique ou des antécédents d'infection récurrente. Les patients doivent être avertis du risque infectieux et éviter l'exposition à tout facteur de risque potentiel d'infection.

Les patients traités par anti-TNF présentent un risque plus important de développer une infection grave.

Des infections bactériennes (notamment sepsis et pneumonie), mycobactériennes (notamment TB), fongiques invasives ou opportunistes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées chez des patients traités par golimumab. Certaines de ces infections graves ont été observées chez des patients sous traitement immunosuppresseur concomitant, ce qui, en plus de leur maladie sous-jacente, pourrait les prédisposer aux infections. Les patients qui développent une nouvelle infection au cours d'un traitement par golimumab doivent être étroitement surveillés et bénéficier d'une évaluation diagnostique complète. L'administration de golimumab doit être arrêtée si un patient développe une nouvelle infection grave ou un sepsis, et un traitement antimicrobien ou antifongique approprié doit être initié jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée.

Pour les patients ayant séjourné ou voyagé dans des régions endémiques pour les infections fongiques invasives telles que histoplasmosse, coccidioïdomycose ou blastomycose, le rapport bénéfice/risque du traitement par golimumab doit être soigneusement pris en compte avant l'initiation du traitement. Chez les patients à risque traités par golimumab, une infection fongique invasive doit être suspectée s'ils développent une maladie systémique grave. Le diagnostic et la mise en place d'un traitement antifongique empirique chez ces patients doivent être effectués en accord avec un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints d'infections fongiques invasives, si possible.

Tuberculose

Des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par golimumab. On a pu constater que dans la majorité des cas, la tuberculose était de type extrapulmonaire, localisée ou disséminée.

Avant l'instauration du traitement par golimumab, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche de tuberculose active ou inactive (« latente »). Cette recherche doit comprendre un entretien médical détaillé précisant les antécédents personnels de tuberculose ou d'éventuels contacts antérieurs avec un patient atteint de tuberculose et les traitements immunosuppresseurs anciens et/ou en cours. Des tests appropriés, tels que l'intradermo-réaction ou l'analyse de sang et une radiographie thoracique, doivent être réalisés chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est recommandé de consigner les dates de ces examens sur la carte patient. Il est rappelé aux prescripteurs qu'une intradermo-réaction peut s'avérer faussement négative, surtout chez les patients gravement malades ou immunodéprimés.

Si une tuberculose active est diagnostiquée, le traitement par golimumab ne doit pas être initié (voir rubrique 4.3).

En cas de suspicion de tuberculose latente, il est conseillé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de la tuberculose. Dans tous les cas décrits ci-dessous, le rapport bénéfice/risque du traitement par golimumab doit être soigneusement pris en compte.

Si une tuberculose inactive (« latente ») est diagnostiquée, un traitement antituberculeux adapté à une tuberculose latente doit être démarré avant d'instaurer un traitement par golimumab et ce, conformément aux recommandations locales.

Chez les patients présentant des facteurs de risque multiples ou significatifs de tuberculose, et présentant un résultat négatif au test de dépistage d'une tuberculose latente, un traitement antituberculeux doit être envisagé avant d'initier un traitement par golimumab. La prise d'un traitement antituberculeux doit également être envisagée avant d'instaurer un traitement par golimumab chez des patients présentant des antécédents de tuberculose latente ou active pour qui le bon déroulement du traitement ne peut pas être confirmé.

Des cas de tuberculose active ont été rapportés chez des patients traités par golimumab pendant et après le traitement de la tuberculose latente. Les patients traités par golimumab doivent être surveillés étroitement pour déceler des signes et des symptômes de tuberculose active, y compris les patients présentant un résultat négatif au test de dépistage d'une tuberculose latente, les patients qui suivent un traitement pour une tuberculose latente, ou les patients ayant été précédemment traités pour une infection tuberculeuse.

Tous les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin si des signes/symptômes évoquant une tuberculose (par exemple, toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fébricule) apparaissent pendant ou après le traitement par golimumab.

Réactivation du virus de l'hépatite B

Une réactivation de l'hépatite B est survenue chez des patients porteurs chroniques de ce virus (c'est-à-dire, positifs pour l'antigène de surface) qui ont reçu un anti-TNF, y compris golimumab. Pour certains de ces cas, l'évolution a été fatale.

La recherche d'une infection par VHB doit être effectuée avant d'initier un traitement par golimumab. Pour les patients dont le test d'infection au VHB est positif, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B.

Il faut surveiller étroitement les patients porteurs de VHB nécessitant un traitement par golimumab pour déceler les signes ou symptômes révélateurs d'une infection active de VHB tout au long du traitement par golimumab et plusieurs mois après la fin de celui-ci. Aucune donnée pertinente pour traiter les patients porteurs de VHB par un traitement antiviral conjointement avec un anti-TNF n'est disponible afin de prévenir une réactivation du VHB. Chez les patients qui développent une réactivation du VHB, le traitement par golimumab doit être interrompu et un traitement antiviral efficace avec un traitement complémentaire approprié, doit être instauré.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Le rôle potentiel d'un traitement anti-TNF dans le développement des tumeurs malignes est inconnu. Au vu des connaissances actuelles, on ne peut exclure le risque de développer des lymphomes, une leucémie ou d'autres tumeurs malignes chez des patients traités par anti-TNF. Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'un traitement par anti-TNF chez des patients présentant des antécédents de tumeur maligne ou lors de la poursuite du traitement chez des patients qui développent une tumeur maligne.

Tumeur maligne pédiatrique

Des tumeurs malignes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées après la commercialisation chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes (jusqu'à 22 ans) traités par des agents anti-TNF (initiation du traitement ≤ 18 ans). Environ la moitié des cas étaient des lymphomes. Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes, incluant des tumeurs malignes rares habituellement associées à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les enfants et les adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.

Lymphome et leucémie

Dans les phases contrôlées des études cliniques menées avec tous les anti-TNF, y compris le golimumab, le nombre de cas de lymphomes observés était plus important chez les patients recevant un traitement anti-TNF que chez les patients du groupe contrôle. Au cours des études cliniques de golimumab de phase IIb et de phase III dans la PR, le RP et la SA, l'incidence des lymphomes chez les patients traités par golimumab était plus élevée que celle attendue dans la population générale. Des cas de leucémie ont été rapportés chez des patients traités par du golimumab. Il existe un risque accru de développer un lymphome ou une leucémie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde de longue date, hautement active et inflammatoire, ce qui complique l'évaluation du risque.

Depuis la commercialisation du golimumab, de rares cas de lymphomes T hépatospléniques ont été rapportés chez des patients traités par d'autres anti-TNF (voir rubrique 4.8). Ce type de lymphome T, de survenue rare, se caractérise par une évolution très agressive et une issue habituellement fatale. La majorité des cas sont survenus chez des adolescents et de jeunes adultes de sexe masculin qui recevaient presque tous un traitement concomitant par l'azathioprine (AZA) ou par la 6-mercaptopurine (6-MP) pour une maladie inflammatoire de l'intestin. Le risque potentiel de l'association de l'AZA ou 6-MP et de golimumab doit être soigneusement évalué. Le risque de développer un lymphome T hépatosplénique chez les patients traités par des anti-TNF ne peut pas être exclu.

Tumeurs malignes autres que le lymphome

Dans les phases contrôlées des études cliniques de golimumab de phase IIb et de phase III dans le traitement de la PR, du RP, de la SA et de la RCH, l'incidence des tumeurs malignes autres que le lymphome (excepté les cancers de la peau autres que le mélanome) était comparable dans le groupe du golimumab et le groupe contrôle.

Dysplasie/carcinome colique

L'influence du traitement par golimumab sur le risque de développement d'une dysplasie ou d'un cancer du côlon n'est pas connue. Tous les patients atteints de rectocolite hémorragique ayant un risque accru de développer une dysplasie ou un carcinome colique (par exemple, les patients avec une rectocolite hémorragique de longue date ou une cholangite sclérosante primitive), ou ayant des antécédents de dysplasie ou de carcinome colique doivent être dépistés régulièrement pour dysplasie avant la mise sous traitement et au cours de l'évolution de leur maladie. Cette évaluation doit comprendre une coloscopie et des biopsies conformément aux recommandations locales. Chez les patients traités par golimumab avec une dysplasie récemment diagnostiquée, les risques et bénéfices doivent être soigneusement évalués pour chaque patient afin d'envisager individuellement l'arrêt ou la poursuite du traitement.

Lors d'une étude clinique exploratoire évaluant l'utilisation de golimumab chez des patients atteints d'asthme sévère persistant, plus de tumeurs malignes ont été rapportées chez les patients traités par golimumab que chez les patients du groupe contrôle (voir rubrique 4.8). La signification de ce résultat est inconnue.

Lors d'une étude clinique exploratoire évaluant l'utilisation d'un autre agent anti-TNF, l'infliximab, chez des patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère, plus de tumeurs malignes ont été observées, principalement dans les poumons ou la tête et le cou, chez les patients traités par infliximab que chez les patients du groupe contrôle. Tous les patients avaient des antécédents de tabagisme important. Ainsi, des précautions doivent être prises lors de l'utilisation

d'un traitement anti-TNF chez des patients atteints de BPCO ainsi que chez des patients présentant un risque accru de tumeur du fait d'un tabagisme important.

Cancers cutanés

Des mélanomes et des carcinomes à cellules de Merkel ont été rapportés chez des patients traités par des agents anti-TNF, dont le golimumab (voir rubrique 4.8). Des examens périodiques de la peau sont recommandés, en particulier chez les patients qui ont des facteurs de risque de cancer cutané.

Insuffisance cardiaque congestive (ICC)

Des cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et de nouvelle survenue d'ICC ont été rapportés avec les anti-TNF, y compris le golimumab. Pour certains de ces cas, l'évolution a été fatale. Lors d'une étude clinique sur un autre anti-TNF, une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et une augmentation de la mortalité due à l'ICC ont été observées. Le golimumab n'a pas été étudié chez des patients atteints d'ICC. Le golimumab doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I/II de la NYHA). Les patients doivent être étroitement surveillés et le golimumab doit être interrompu chez les patients qui développent de nouveaux symptômes ou une aggravation de leur insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.3).

Atteintes neurologiques

L'utilisation d'anti-TNF, y compris le golimumab, a été associée à des cas d'exacerbation ou d'apparition de nouveaux symptômes cliniques et/ou de signes radiographiques de troubles démyélinisants du système nerveux central, y compris la sclérose en plaques et les troubles démyélinisants périphériques. Chez les patients atteints de troubles démyélinisants pré-existants ou récents, le rapport bénéfice/risque d'un traitement anti-TNF doit être pris en compte avant d'initier un traitement par golimumab.

L'arrêt de golimumab devra être envisagé si ces troubles se produisent (voir rubrique 4.8).

Chirurgie

Il n'existe que peu de données de tolérance d'un traitement par golimumab chez des patients qui ont subi une intervention chirurgicale, y compris une arthroplastie. Il faut tenir compte de la longue demi-vie si une intervention chirurgicale est prévue. Un patient dont l'état requiert une intervention chirurgicale au cours d'un traitement par golimumab doit être étroitement surveillé afin de détecter toute infection, et les mesures appropriées doivent être prises.

Immunosuppression

Il est possible que les anti-TNF, y compris le golimumab, affectent les défenses immunitaires du patient à l'encontre des infections et des tumeurs malignes d'autant que le TNF est un médiateur de l'inflammation et qu'il module la réponse immunitaire cellulaire.

Réactions auto-immunes

La déficience relative en TNF-alpha due au traitement anti-TNF peut déclencher une réaction auto-immune. Si un patient développe des symptômes évocateurs d'un syndrome type lupus à la suite d'un traitement par golimumab et qu'il présente des anticorps anti-ADN double brin, le traitement par golimumab doit alors être interrompu (voir rubrique 4.8).

Réactions hématologiques

Des cas de pancytopénie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose, anémie aplasique et thrombocytopénie ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF, y compris golimumab. Il doit être conseillé à tous les patients de demander immédiatement un avis médical s'ils présentent des signes ou des symptômes suggérant des troubles sanguins (tels que fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur). L'arrêt de golimumab devra être envisagé pour les patients chez qui des anomalies hématologiques significatives seront confirmées.

Administration concomitante d'anti-TNF et d'anakinra

Des infections graves et une neutropénie ont été observées dans des études cliniques lors de l'administration simultanée d'anakinra et d'un autre anti-TNF, l'étanercept, sans bénéfice clinique supplémentaire. En raison de la nature des effets indésirables observés avec cette combinaison thérapeutique, des effets néfastes similaires peuvent également résulter de l'association d'anakinra et d'autres anti-TNF. L'association de golimumab et d'anakinra n'est pas recommandée.

Administration concomitante d'anti-TNF et d'abatacept

Dans des études cliniques, l'administration concomitante d'anti-TNF et d'abatacept a été associée à une augmentation du risque d'infections y compris d'infections sévères comparativement aux anti-TNF utilisés seuls, sans augmentation du bénéfice clinique. L'association de golimumab et d'abatacept n'est pas recommandée.

Administration concomitante avec d'autres biothérapies

Les informations sont insuffisantes concernant l'utilisation concomitante de golimumab avec d'autres biothérapies utilisées pour traiter les mêmes affections que le golimumab. L'administration concomitante de golimumab avec ces biothérapies n'est pas recommandée en raison de l'augmentation possible du risque d'infections, et d'autres interactions pharmacologiques potentielles.

Changement de traitements de fond (DMARD) biologiques

Des précautions doivent être prises lors du changement d'un agent biologique par un autre (molécules différentes ou ayant des mécanismes d'action différents), et les patients doivent rester sous surveillance puisque le risque d'effets indésirables dont les infections peut être augmenté.

Vaccination / Agents infectieux thérapeutiques

Les patients traités par golimumab pourront être vaccinés de manière concomitante, sauf en cas de vaccins vivants (voir rubriques 4.5 et 4.6). Chez les patients recevant un traitement par anti-TNF, des données limitées sont disponibles sur la réponse à la vaccination avec des vaccins vivants ou sur la transmission secondaire de l'infection par des vaccins vivants. L'utilisation de vaccins vivants peut entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées.

D'autres utilisations d'agents infectieux thérapeutiques tels que des bactéries vivantes atténuées (par exemple, l'instillation vésicale de BCG pour le traitement d'un cancer) pourraient entraîner des infections cliniques, y compris des infections disséminées. Il est recommandé de ne pas administrer d'agents infectieux thérapeutiques de façon concomitante avec le golimumab.

Réactions allergiques

Depuis la commercialisation, des réactions graves d'hypersensibilité systémique (y compris réaction anaphylactique) ont été rapportées suite à l'administration de golimumab. Certaines de ces réactions sont survenues après la première administration de golimumab. Si une réaction anaphylactique ou d'autres réactions allergiques graves surviennent, l'administration de golimumab doit être interrompue immédiatement et un traitement adapté doit être initié.

Hypersensibilité au latex

Le protège aiguille de la seringue préremplie est fabriqué à partir de caoutchouc naturel contenant du latex, ce qui peut provoquer des réactions allergiques chez des personnes allergiques au latex.

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Au cours des études de phase III dans le traitement de la PR, du RP, de la SA et de la RCH, aucune différence globale n'a été observée concernant les effets indésirables (EI), les effets indésirables graves (EIG) et les infections graves chez des sujets âgés de 65 ans ou plus traités par golimumab par

rapport aux patients plus jeunes. Toutefois, des précautions et une attention particulière à l'égard de la survenue d'infections doivent être prises lors du traitement des sujets âgés. Il n'y avait pas de patients âgés de 45 ans et plus dans l'étude SpA axiale NR.

Insuffisance rénale et hépatique

Aucune étude spécifique du golimumab n'a été menée sur des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Le golimumab doit être utilisé avec précaution chez des sujets atteints de troubles de la fonction hépatique (voir rubrique 4.2).

Excipients

Ce médicament contient 0,2 mg de polysorbate 80 dans chaque seringue préremplie, ce qui équivaut à 0,2 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

Risque potentiel d'erreurs médicamenteuses

Gotenfia est enregistré aux dosages de 50 mg et de 100 mg pour une administration sous-cutanée. Il est important que le bon dosage soit utilisé afin d'administrer la dose correcte, comme indiqué dans la rubrique posologie (voir rubrique 4.2). Des précautions doivent être prises pour administrer le bon dosage afin de s'assurer que les patients ne sont pas sous-dosés ou surdosés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Administration concomitante avec d'autres biothérapies

L'association du golimumab avec d'autres biothérapies utilisées pour traiter les mêmes affections que le golimumab, dont l'anakinra et l'abatcept n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Vaccins vivants / autres agents infectieux thérapeutiques

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés de façon concomitante avec le golimumab (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Les agents infectieux thérapeutiques ne doivent pas être administrés de façon concomitante avec le golimumab (voir rubrique 4.4).

Méthotrexate

Bien que l'administration concomitante de MTX permette d'obtenir des concentrations résiduelles stabilisées supérieures de golimumab chez les patients atteints de PR, RP ou de SA, les données ne suggèrent pas la nécessité d'ajuster ni la dose du golimumab, ni celle du MTX (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception appropriée afin de prévenir toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par golimumab.

Grossesse

Il existe un nombre modéré (environ 400) de grossesses recueillies de manière prospective exposées au golimumab ayant abouti à une naissance d'un nouveau-né vivant avec une issue connue, dont 220 grossesses exposées au cours du premier trimestre. Dans une étude basée sur une population d'Europe du Nord comprenant 131 grossesses (et 134 nourrissons), il y a eu 6/134 (4,5 %) événements d'anomalies congénitales majeures suite à une exposition *in utero* au golimumab contre 599/10 823

(5,5 %) événements pour un traitement systémique non-biologique comparé à 4,6 % dans la population générale de l'étude. Les odds ratios (OR) ajustés sur les facteurs de confusion étaient OR 0,79 (IC à 95 % 0,35-1,81) pour le golimumab par rapport à un traitement systémique non biologique et OR 0,95 (IC à 95 % 0,42-2,16) pour le golimumab par rapport à la population générale, respectivement.

En raison de l'inhibition du TNF, le golimumab administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. Des études réalisées sur l'animal n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). L'expérience clinique disponible est limitée. Le golimumab ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité.

Le golimumab traverse la barrière placentaire. Des anticorps ont été détectés jusqu'à 6 mois dans le sérum de nourrissons dont la mère avait été traitée par un anticorps monoclonal anti-TNF au cours de la grossesse. Par conséquent, ces nourrissons peuvent présenter un risque accru d'infections. Il n'est pas recommandé d'administrer de vaccins vivants aux nourrissons exposés *in utero* au golimumab dans les 6 mois suivant la dernière injection de golimumab à la mère au cours de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Allaitement

On ignore si le golimumab est excrété dans le lait maternel ou absorbé systématiquement après ingestion. Il a été montré que le golimumab passe dans le lait maternel des singes et, comme de nombreuses immunoglobulines humaines sont excrétées dans le lait maternel, les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après le traitement par golimumab.

Fertilité

Aucune étude de fertilité chez l'animal n'a été réalisée avec le golimumab. Une étude de fertilité chez la souris, utilisant un anticorps analogue qui inhibe sélectivement l'activité fonctionnelle du TNF α de la souris, n'a montré aucun effet pertinent sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le golimumab a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des vertiges peuvent toutefois survenir après l'administration de Gotenfia (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Au cours de la période contrôlée des études pivots dans le traitement de la PR, du RP, de la SA, de la SpA axiale NR et de la RCH, l'effet indésirable (EI) le plus fréquemment rapporté était l'infection des voies respiratoires hautes, observée chez 12,6 % des patients traités par golimumab comparé à 11,0 % des patients témoins. Les EI les plus graves, rapportés sous golimumab étaient des infections graves (y compris sepsis, pneumonie, TB, infections fongiques invasives et infections opportunistes), troubles démyélinisants, réactivation du VHB, ICC, processus auto-immuns (syndrome lupique « type lupus »), réactions hématologiques, hypersensibilité systémique grave (y compris réaction anaphylactique), vascularite, lymphome et leucémie (voir rubrique 4.4).

Liste sous forme de tableau des effets indésirables

Les EI observés lors d'études cliniques et rapportés depuis la commercialisation dans le monde sont listés dans le tableau 1. Au sein des systèmes classe-organe, les EI sont listés par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1
Liste sous forme de tableau des EI

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Infection des voies respiratoires hautes (nasopharyngite, pharyngite, laryngite et rhinite)
	Fréquent	Infections bactériennes (telles que cellulite), infection des voies respiratoires basses (telle que pneumonie), infections virales (telles que grippe et herpès), bronchite, sinusite, infections fongiques superficielles, abcès
	Peu fréquent	Sepsis y compris choc septique, pyélonéphrite
	Rare	Tuberculose, infections opportunistes (telles qu'infections fongiques invasives [histoplasmosse, coccidioïdomycoses, pneumocystose], infection bactérienne, mycobactérienne atypique et protozoaire), réactivation de l'hépatite B, arthrite bactérienne, bursite infectieuse
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Peu fréquent	Tumeurs (telles que cancer de la peau, carcinome à cellules squameuses et naevus malin)
	Rare	Lymphome, leucémie, mélanome, carcinome à cellules de Merkel
	Fréquence indéterminée	Lymphome T hépatosplénique*, sarcome de Kaposi
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Leucopénie (y compris neutropénie), anémie
	Peu fréquent	Thrombocytopénie, pancytopénie
	Rare	Anémie aplasique, agranulocytose
Affections du système immunitaire	Fréquent	Réactions allergiques (bronchospasme, hypersensibilité, urticaire), auto-anticorps positif
	Rare	Réactions graves d'hypersensibilité systémique (y compris réaction anaphylactique), vascularite (systémique), sarcoïdose
Affections endocriniennes	Peu fréquent	Trouble thyroïdien (tel que hypothyroïdie, hyperthyroïdie et goitre)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Augmentation du taux de glucose dans le sang, augmentation des lipides
Affections psychiatriques	Fréquent	Dépression, insomnie
Affections du système nerveux	Fréquent	Vertiges, céphalées, paresthésies
	Peu fréquent	Troubles de l'équilibre.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	Rare	Troubles démyélinisants (central et périphérique), dysgueusie
Affections oculaires	Peu fréquent	Troubles visuels (tels que vision floue et diminution de l'acuité visuelle), conjonctivite, allergie oculaire (telles que prurit et irritation)
Affections cardiaques	Peu fréquent	Arythmie, troubles ischémiques des artères coronaires
	Rare	Insuffisance cardiaque congestive (apparition ou aggravation)
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
	Peu fréquent	Thrombose (telle que thrombose veineuse profonde et aortique), rougeur
	Rare	Phénomène de Raynaud
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Asthme et symptômes associés (tels que sifflements et hyperactivité bronchique)
	Peu fréquent	Maladie pulmonaire interstitielle
Affections gastrointestinales	Fréquent	Dyspepsie, douleur gastro-intestinale et abdominale, nausées, troubles inflammatoires gastro-intestinaux (tels que gastrite et colite), stomatite
	Peu fréquent	Constipation, reflux gastro-oesophagien
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase
	Peu fréquent	Cholélithiase, troubles hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Prurit, rash, alopecie, dermatite
	Peu fréquent	Réactions cutanées bulleuses, psoriasis (apparition de novo ou aggravation d'un psoriasis pré-existant palmaire/plantaire et pustuleux), urticaire
	Rare	Réactions lichénoïdes, exfoliation de la peau, vascularite (cutanée)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	Fréquence indéterminée	Aggravation des symptômes de dermatomyosite
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Rare	Syndrome lupique
Affections rénales et urinaires	Rare	Troubles de la vessie, troubles rénaux
Affections des organes de reproduction et des seins	Peu fréquent	Troubles mammaires, troubles du cycle menstruel
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Pyrexie, asthénie, réaction au site d'injection (telle qu'érythème au site d'injection, urticaire, induration, douleur, hématome, prurit, irritation et paresthésie), gêne thoracique
	Rare	Retard de cicatrisation
Blessure, empoisonnement et opérations compliquées	Fréquent	Fractures osseuses

* Observés avec d'autres anti-TNF

Dans toute cette rubrique, la durée médiane de suivi (approximativement 4 ans) est généralement présentée quels que soient l'indication et le dosage de golimumab utilisé. Lorsque l'utilisation de golimumab est décrite par dose, la durée médiane de suivi varie (approximativement 2 ans pour la dose de 50 mg, approximativement 3 ans pour la dose de 100 mg) car les patients ont pu passer d'une dose à une autre.

Description des effets indésirables sélectionnés

Infections

Au cours de la période contrôlée des études pivots, l'infection des voies respiratoires hautes a été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté ; chez 12,6 % des patients traités par golimumab (incidence pour 100 sujets-année : 60,8 ; IC de 95 % : 55,0, 67,1) comparé à 11,0 % chez les patients du groupe contrôle (incidence pour 100 sujets-année : 54,5 ; IC de 95 % : 46,1, 64,0). Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études cliniques avec un suivi médian d'approximativement 4 ans, l'incidence pour 100 sujets-année des infections des voies respiratoires hautes était de 34,9 événements ; IC de 95 % : 33,8, 36,0 chez les patients traités par golimumab.

Au cours de la période contrôlée des études pivots, des infections ont été observées chez 23,0 % des patients traités par golimumab (incidence pour 100 sujets-année : 132,0 ; IC de 95 % : 123,3, 141,1) comparé à 20,2 % chez les patients du groupe contrôle (incidence pour 100 sujets-année : 122,3 ; IC de 95 % : 109,5, 136,2). Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études cliniques avec un suivi médian d'approximativement 4 ans, l'incidence pour 100 sujets-année des infections était de 81,1 événements ; IC de 95 % : 79,5, 82,8 chez les patients traités par golimumab.

Au cours de la période contrôlée des études dans la PR, le RP, la SA et la SpA axiale NR, des infections graves ont été observées chez 1,2 % des patients traités par golimumab et 1,2 % des patients du groupe contrôle. L'incidence des infections graves pour 100 sujets-année au cours de la période contrôlée des études dans la PR, le RP, la SA et la SpA axiale NR était de 7,3 ; IC de 95 % : 4,6, 11,1 pour le groupe golimumab 100 mg ; 2,9 ; IC de 95 % : 1,2, 6,0 pour le groupe golimumab 50 mg et

3,6 ; IC de 95 % : 1,5, 7,0 pour le groupe placebo. Dans la RCH, au cours de la période contrôlée des études sur l'induction par le golimumab, des infections graves ont été observées chez 0,8 % des patients traités par golimumab, comparé à 1,5 % des patients du groupe contrôle. Les infections graves observées chez les patients traités par golimumab comprenaient tuberculose, infections bactériennes y compris sepsis et pneumonie, infections fongiques invasives et autres infections opportunistes. Certaines de ces infections ont été mortelles. Dans les parties contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian jusqu'à 3 ans, il y avait une plus grande incidence d'infections graves, incluant les infections opportunistes et la TB chez les patients recevant golimumab 100 mg comparé aux patients recevant golimumab 50 mg. L'incidence pour 100 sujets-année de toutes les infections graves était de 4,1 ; IC de 95 % : 3,6, 4,5, chez les patients recevant golimumab 100 mg et de 2,5 ; IC de 95 % : 2,0, 3,1 chez les patients recevant golimumab 50 mg.

Tumeurs malignes

Lymphome

Au cours des études pivots, l'incidence des lymphomes chez les patients traités par golimumab a été supérieure à celle attendue dans la population générale. Dans les parties contrôlées et non contrôlées de ces études avec un suivi médian jusqu'à 3 ans, une plus grande incidence de lymphome a été observée chez les patients recevant golimumab 100 mg comparé aux patients recevant golimumab 50 mg. Un lymphome a été diagnostiqué chez 11 sujets (1 dans le groupe traité par golimumab 50 mg et 10 dans les groupes traités par golimumab 100 mg) avec une incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de 0,03 (0,00, 0,15) et 0,13 (0,06, 0,24) événement pour golimumab 50 mg et 100 mg respectivement et 0,00 (0,00, 0,57) événement pour le groupe placebo. La majorité des lymphomes est survenue au cours de l'étude GO-AFTER, qui incluait des patients exposés auparavant à des anti-TNF, atteints d'une maladie de durée plus longue et réfractaire à plus de traitements (voir rubrique 4.4).

Tumeurs malignes autres que le lymphome

Au cours des périodes contrôlées des études pivots, et pendant approximativement 4 années de suivi, l'incidence des tumeurs malignes autres que le lymphome (excepté les cancers de la peau autres que le mélanome) était comparable dans les groupes golimumab et dans le groupe contrôle. Après approximativement 4 années de suivi, l'incidence des tumeurs non lymphomateuses (excepté les cancers de la peau autres que le mélanome) était comparable à celle observée dans la population générale.

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian jusqu'à 3 ans, un cancer de la peau autre que le mélanome a été diagnostiqué chez 5 sujets dans le groupe placebo, 10 dans le groupe golimumab 50 mg et 31 dans le groupe golimumab 100 mg avec une incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de 0,36 (0,26, 0,49) pour les groupes golimumab combinés et 0,87 (0,28, 2,04) pour le groupe placebo.

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian jusqu'à 3 ans, des tumeurs malignes en plus de mélanome, de cancer de la peau autre que le mélanome et de lymphome ont été diagnostiquées chez 5 sujets dans le groupe placebo, 21 dans le groupe golimumab 50 mg et 34 dans le groupe golimumab 100 mg avec une incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de 0,48 (0,36, 0,62) pour les groupes golimumab combinés et 0,87 (0,28, 2,04) pour le groupe placebo (voir rubrique 4.4).

Cas rapportés lors d'études cliniques dans l'asthme

Lors d'une étude clinique exploratoire, les patients atteints d'asthme persistant sévère ont reçu une dose de charge de golimumab (150 % de la dose de traitement attribuée) par voie sous-cutanée à la semaine 0 suivie d'une dose de golimumab 200 mg, de golimumab 100 mg ou de golimumab 50 mg toutes les 4 semaines par voie sous-cutanée jusqu'à la semaine 52. Huit tumeurs malignes dans le groupe de traitement golimumab combiné (n = 230) ont été rapportées et aucune dans le groupe placebo (n = 79). Un lymphome a été rapporté chez 1 patient, un cancer de la peau autre que le mélanome chez 2 patients et d'autres tumeurs malignes chez 5 patients. Aucun groupement spécifique selon un type quelconque de tumeur maligne n'a été défini.

Au cours de la phase contrôle versus placebo de l'essai clinique, l'incidence (IC de 95 %) de toutes les tumeurs malignes pour 100 sujets-année de suivi était de 3,19 (1,38, 6,28) dans le groupe golimumab. Dans cette étude, l'incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi chez les sujets traités par golimumab était de 0,40 (0,01, 2,20) pour le lymphome, 0,79 (0,10, 2,86) pour les cancers de la peau autres que le mélanome et 1,99 (0,64, 4,63) pour les autres tumeurs malignes. Pour les sujets sous placebo, l'incidence (IC de 95 %) pour 100 sujets-année de suivi de ces tumeurs malignes était de 0,00 (0,00, 2,94). La signification de ce résultat est inconnue.

Atteintes neurologiques

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian jusqu'à 3 ans, une plus grande incidence des troubles démyélinisants a été observée chez les patients recevant golimumab 100 mg comparée aux patients recevant golimumab 50 mg (voir rubrique 4.4).

Augmentation du taux des enzymes hépatiques

Au cours des périodes contrôlées des études pivots dans la PR et RP, une légère augmentation du taux d'ALAT (> 1 et < 3 x la limite normale supérieure (LNS)) a été observée en proportions comparables chez les patients traités par golimumab et les patients du groupe contrôle lors des études dans la PR et le RP (22,1 % à 27,4 % des patients) ; dans les études sur la SA et la SpA axiale NR, une légère augmentation du taux d'ALAT a été observée chez un nombre plus important de patients traités par golimumab (26,9 %) que chez les patients du groupe contrôle (10,6 %). Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots dans la PR et le RP avec un suivi médian d'approximativement 5 années, l'incidence de la légère augmentation du taux d'ALAT était comparable chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe contrôle lors des études dans la PR et le RP. Dans la RCH, au cours de la période contrôlée des études sur l'induction par le golimumab, une légère augmentation du taux d'ALAT (> 1 et < 3 x LNS) a été observée en proportions comparables chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe contrôle (respectivement 8,0 % et 6,9 %). Dans la RCH, au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, la proportion de patient avec une augmentation légère du taux d'ALAT a été de 24,7 % chez les patients traités par golimumab au cours de la phase d'entretien de l'étude dans la RCH.

Au cours des périodes contrôlées des études pivots dans la PR et la SA, l'augmentation du taux d'ALAT ≥ 5 x LNS était peu fréquente et observée chez un nombre plus important de patients traités par golimumab (0,4 % à 0,9 %) que de patients du groupe contrôle (0,0 %). Cette tendance n'a pas été observée dans la population atteinte de RP. Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots dans la PR, le RP et la SA avec un suivi médian de 5 années, l'incidence de l'augmentation du taux d'ALAT ≥ 5 x LNS était comparable chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe contrôle. En général, ces augmentations ont été asymptomatiques et les anomalies ont diminué ou se sont résolues soit en maintenant, soit en interrompant le traitement par golimumab, soit en modifiant la prise de médicaments concomitants. Aucun cas n'a été rapporté au cours des périodes contrôlées et non contrôlées de l'étude dans la SpA axiale NR (jusqu'à 1 an). Dans la RCH, au cours des périodes contrôlées des études pivots du traitement d'induction par golimumab, une augmentation du taux d'ALAT ≥ 5 x LNS a été observée en proportions comparables chez les patients traités par golimumab et chez les patients du groupe placebo (respectivement 0,3 % et 1,0 %). Dans la RCH, au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots avec un suivi médian d'approximativement 2 ans, pendant la période d'entretien, la proportion de patient avec une augmentation du taux d'ALAT ≥ 5 x LNS a été de 0,8 % chez les patients recevant du golimumab.

Au cours des études pivots dans la PR, le RP, la SA et la SpA axiale NR, un patient d'une étude dans la PR présentant des anomalies hépatiques pré-existantes et recevant des médicaments pouvant y être associés, a reçu golimumab et a développé une hépatite fatale non infectieuse accompagnée d'une jaunisse. Le rôle du golimumab comme facteur associé ou aggravant ne peut pas être exclu.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection ont été observées lors des périodes contrôlées des études pivots chez 5,4 % des patients traités par golimumab par rapport à 2,0 % chez les patients du groupe contrôle. La

présence d'anticorps anti-golimumab peut augmenter le risque de réactions au site d'injection. La majorité des réactions au site d'injection étaient légères ou modérées, et la manifestation la plus fréquente a été un érythème au site d'injection. Les réactions au site d'injection n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du traitement.

Au cours des périodes contrôlées des études de phase IIb et/ou III dans la PR, le RP, la SA, la SpA axiale NR, l'asthme persistant sévère, et au cours des études de phase II/III dans la RCH, aucun patient traité par golimumab n'a développé de réaction anaphylactique.

Auto-anticorps

Au cours des périodes contrôlées et non contrôlées des études pivots durant 1 année de suivi, 3,5 % des patients traités par golimumab et 2,3 % des patients du groupe contrôle ont développé des anticorps anti-nucléaires (à des titres de 1/160 ou supérieurs). La fréquence des anticorps anti-ADN double brin au bout d'un an de suivi chez les patients anti-ADN double brin négatif au début de l'étude était de 1,1 %.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des doses uniques allant jusqu'à 10 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse dans le cadre d'une étude clinique sans apparition de toxicité limitant la dose. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient afin de détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables et d'initier immédiatement un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs alpha (TNF- α), code ATC : L04AB06

Gotenfia est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>.

Mécanisme d'action

Le golimumab est un anticorps monoclonal humain qui forme des complexes stables à forte affinité avec les deux formes bioactives transmembranaire et soluble du TNF- α humain, ce qui empêche la liaison du TNF- α à ses récepteurs.

Effets pharmacodynamiques

Il a été montré que la liaison du TNF humain au golimumab neutralisait l'expression à la surface des cellules, induite par le TNF- α , des molécules d'adhésion sélectine E, des molécules d'adhérence des cellules vasculaires-1 (VCAM-1) et des molécules d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1) par les cellules endothéliales humaines. *In vitro*, la sécrétion induite par le TNF d'interleukine (IL-6), IL-8 et du facteur de croissance GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) par les cellules endothéliales humaines était également inhibée par le golimumab.

Une amélioration des taux de protéine C-réactive (CRP) a été observée comparativement aux groupes placebo et le traitement par golimumab a permis d'obtenir des réductions significatives des taux sériques d'IL-6, d'ICAM-1, de métalloprotéinase matricielle-3 (MMP-3) et du facteur de croissance de

l'endothélium vasculaire (VEGF) par rapport au traitement de référence. De plus, les taux de TNF- α ont été réduits chez les patients atteints de PR et de SA et les taux d'IL-8 ont été réduits chez les patients atteints de RP. Ces modifications ont été rapportées lors de la première évaluation (semaine 4) après l'administration initiale de golimumab et se sont généralement maintenues jusqu'à la semaine 24.

Efficacité clinique

Polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité du golimumab a été démontrée lors de trois études multicentriques, randomisées, en double-aveugle, contrôlées versus placebo chez plus de 1 500 patients âgés de ≥ 18 ans et atteints de PR active modérée à sévère selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) depuis au moins 3 mois avant la visite de sélection. Les patients présentaient au moins 4 articulations gonflées et 4 articulations douloureuses. Le golimumab ou le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines.

L'étude GO-FORWARD a évalué 444 patients atteints de PR active malgré une dose stable d'au moins 15 mg/semaine de MTX et n'ayant encore jamais été traités par un anti-TNF. Les patients ont été randomisés pour recevoir l'association placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX ou golimumab 100 mg + placebo. Après la semaine 24, les patients recevant l'association placebo + MTX sont passés dans le bras golimumab 50 mg + MTX. A la semaine 52, les patients sont rentrés dans la phase d'extension en ouvert à long terme.

L'étude GO-AFTER a évalué 445 patients ayant été précédemment traités avec un ou plusieurs anti-TNF, l'adalimumab, l'éta nercept ou l'infliximab. Les patients randomisés ont reçu soit le placebo, golimumab 50 mg ou golimumab 100 mg. Les patients étaient autorisés à poursuivre en association un traitement par DMARD avec le MTX, la sulfasalazine (SSZ), et/ou l'hydroxychloroquine (HCQ) au cours de l'étude. Les raisons d'arrêt des précédents traitements par anti-TNF étaient un manque d'efficacité (58 %), un problème de tolérance (13 %) et/ou des raisons autres que la tolérance ou l'efficacité (29 %, principalement pour des raisons financières).

L'étude GO-BEFORE a évalué 637 patients atteints de PR active, naïfs de MTX et n'ayant pas été traités auparavant par un anti-TNF. Les patients randomisés ont reçu soit le placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX ou golimumab 100 mg + placebo. À la semaine 52, les patients sont rentrés dans une phase d'extension en ouvert à long terme, ceux qui recevaient du placebo + MTX et qui avaient au moins une articulation douloureuse ou enflée sont passés à golimumab 50 mg + MTX.

Dans l'étude GO-FORWARD, les critères (co-)principaux étaient le pourcentage de patients ayant une réponse à l'ACR 20 à la semaine 14 et l'amélioration du score du *Health Assessment Questionnaire* (HAQ, Questionnaire de Qualité de vie) à la semaine 24. Dans l'étude GO-AFTER, le critère principal était le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 à la semaine 14. Dans l'étude GO-BEFORE, les critères (co-)principaux étaient le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 50 à la semaine 24 et l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score de Sharp modifié par van der Heijde (vdH-S) à la semaine 52. En plus du/des critère(s) principal(aux), d'autres évaluations de l'impact du traitement par golimumab sur les signes et symptômes de l'arthrite, la réponse radiographique, la fonction physique et la qualité de vie liée à l'état de santé ont été effectuées.

En général, aucune différence significative d'un point de vue clinique dans les mesures de l'efficacité n'a été observée entre les schémas golimumab 50 mg et 100 mg associés au MTX, jusqu'à la semaine 104 dans les études GO-FORWARD ET GO-BEFORE et jusqu'à la semaine 24 dans l'étude GO-AFTER. Dans chacune des études réalisées dans la PR, suivant la méthodologie de l'étude, les patients entrés dans les phases d'extension à long terme ont pu passer de golimumab 50 mg à 100 mg à l'appréciation de l'investigateur.

Signes et symptômes

Les résultats clés basés sur l'ACR pour golimumab 50 mg aux semaines 14, 24 et 52 pour GO-FORWARD, GO-AFTER et GO-BEFORE sont indiqués dans le Tableau 2 et sont décrits ci-dessous. Des réponses ont été observées lors de la première évaluation (semaine 4) après la première administration de golimumab.

Dans l'étude GO-FORWARD, parmi les 89 sujets randomisés dans le bras golimumab 50 mg + MTX, 48 étaient toujours sous ce traitement à la semaine 104. Parmi ces sujets, 40, 33 et 24 patients avaient respectivement une réponse ACR 20/50/70 à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par golimumab, des taux de réponse ACR 20/50/70 similaires ont été observés de la semaine 104 à la semaine 256.

Dans l'étude GO-AFTER, le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 chez les patients traités par golimumab était supérieur à celui chez les patients sous placebo, quelle que soit la raison invoquée pour l'arrêt du traitement du ou des précédents traitements anti-TNF.

Tableau 2
Résultats clés d'efficacité obtenus des parties contrôlées des études GO-FORWARD, GO-AFTER et GO-BEFORE.

	GO-FORWARD PR active malgré le MTX		GO-AFTER PR active, traitée précédemment par un ou plusieurs anti-TNF		GO-BEFORE PR active, naïve de MTX	
	Placebo + MTX	golimumab 50 mg + MTX	Placebo	golimumab 50 mg	Placebo + MTX	golimumab 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Répondeurs, % de patients						
ACR 20						
Semaine 14	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
Semaine 24	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
Semaine 52	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ACR 50						
Semaine 14	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
Semaine 24	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
Semaine 52	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ACR 70						
Semaine 14	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
Semaine 24	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
Semaine 52	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

^a n indique le nombre de patients randomisés ; le nombre réel de patients évalués pour chaque critère principal peut varier selon le moment.

* p ≤ 0,001

NA : Non Applicable

Dans l'étude GO-BEFORE, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère (combinaison des bras golimumab 50 mg et golimumab 100 mg + MTX vs MTX seul), l'évaluation principale de l'ACR 50 n'était pas statistiquement significative à la semaine 24 (p = 0,053). À la semaine 52, dans l'ensemble de la population, le pourcentage de patients du bras golimumab 50 mg + MTX ayant une réponse ACR était généralement plus élevé mais pas significativement différent par rapport au bras MTX seul (voir Tableau 2). Des analyses supplémentaires ont été effectuées dans des sous-populations représentatives de la population indiquée de patients atteints de

PR active, sévère et évolutive. Généralement, un effet plus important du bras golimumab 50 mg + MTX versus MTX seul a été démontré dans la population indiquée comparé à l'ensemble de la population.

Dans les études GO-FORWARD et GO-AFTER, des résultats significatifs d'un point de vue clinique et statistique du *Disease Activity Scale* (DAS) 28 ont été observés à chaque point d'évaluation prédéfini, à la semaine 14 et à la semaine 24 ($p \leq 0,001$). Parmi les patients restant dans le bras de traitement golimumab dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, les réponses DAS 28 étaient maintenues jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par golimumab, les réponses DAS 28 étaient similaires de la semaine 104 à la semaine 256.

Dans l'étude GO-BEFORE, la réponse clinique majeure, définie par le maintien d'une réponse ACR 70 pendant 6 mois consécutifs, a été mesurée. À la semaine 52, 15 % des patients du bras golimumab 50 mg + MTX ont atteint la réponse clinique majeure versus 7 % des patients du bras placebo + MTX ($p = 0,018$). Parmi les 159 sujets randomisés dans le bras golimumab 50 mg + MTX, 96 étaient toujours traités à la semaine 104. Parmi ces derniers, 85, 66 et 53 patients avaient une réponse ACR 20/50/70 respectivement, à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par golimumab, des taux de réponse ACR 20/50/70 similaires ont été observés de la semaine 104 à la semaine 256.

Réponse radiographique

Dans l'étude GO-BEFORE, l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score vdH-S, score composite des lésions structurelles qui mesure à la radiographie le nombre et la taille des érosions articulaires et le degré de pincement de l'interligne articulaire des mains/poignets et des pieds, a été utilisé pour évaluer le degré des lésions structurelles. Les résultats clés de golimumab 50 mg, à la semaine 52, sont présentés dans le Tableau 3.

Le nombre de patients sans nouvelle érosion ou avec une modification par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S ≤ 0 était significativement plus élevé dans le bras golimumab comparé au bras témoin ($p = 0,003$). Les effets radiographiques observés à la semaine 52 ont été maintenus jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par golimumab, les effets radiographiques ont été similaires de la semaine 104 à la semaine 256.

Tableau 3
Variations moyennes (DS) radiographiques par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S à la semaine 52 dans l'ensemble de la population de l'étude GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Golimumab 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Score total		
État initial	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Modification par rapport à l'état initial	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Score d'érosion		
État initial	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Modification par rapport à l'état initial	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Score JSN		
État initial	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Modification par rapport à l'état initial	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n indique le nombre de patients randomisés

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Fonction physique et qualité de vie associée à l'état de santé

La fonction physique et le handicap lié à la maladie ont été évalués par un critère principal distinct basé sur la composante handicap lié à la maladie du questionnaire de qualité de vie (HAQ -DI) dans les études GO-FORWARD et GO-AFTER. Lors de ces études, le golimumab a démontré une amélioration significative d'un point de vue clinique et statistique du score HAQ -DI entre l'inclusion et la semaine 24 comparé aux patients du groupe contrôle. Parmi les patients restant dans le bras de

traitement golimumab dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, l'amélioration du score HAQ -DI était maintenue jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par golimumab, l'amélioration du score HAQ DI était similaire de la semaine 104 à la semaine 256.

Dans l'étude GO-FORWARD, des améliorations significatives d'un point de vue clinique et statistique ont été démontrées à la semaine 24 concernant la qualité de vie associée à l'état de santé mesurée par la composante physique du score SF-36 chez les patients traités par golimumab versus placebo. Parmi les patients restant dans le bras de traitement golimumab dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, l'amélioration de la composante physique du score SF-36 était maintenue jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par golimumab, l'amélioration de la composante physique du score SF-36 était similaire de la semaine 104 à la semaine 256. Dans les études GO-FORWARD et GO-AFTER, il a été observé une amélioration statistiquement significative de la fatigue mesurée par l'indice d'évaluation fonctionnelle de la fatigue (FACIT-F, *Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue*).

Rhumatisme psoriasique

La tolérance et l'efficacité du golimumab ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (GO-REVEAL) auprès de 405 adultes atteints de RP actif (≥ 3 articulations gonflées et ≥ 3 articulations douloureuses) malgré un traitement anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) ou DMARD. Un RP avait été diagnostiqué chez les patients de cette étude depuis au moins 6 mois et ceux-ci avaient un psoriasis de degré au moins léger. Des patients de chacun des sous-types de rhumatisme psoriasique ont été inclus, y compris l'arthrite polyarticulaire sans nodule rhumatoïde (43 %), l'arthrite périphérique asymétrique (30 %), l'arthrite digitale interphalangienne distale - IPD (15 %), la spondylite avec arthrite périphérique (11 %) et l'arthrite mutilante (1 %). Un précédent traitement par anti-TNF n'était pas admis. Le golimumab ou le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Les patients ont été assignés par randomisation au placebo, golimumab 50 mg ou golimumab 100 mg. A partir de la semaine 24, les patients recevant le placebo sont passés dans le bras golimumab 50 mg. A la semaine 52, les patients sont rentrés dans la phase d'extension en ouvert à long-terme. Environ quarante-huit pour cent des patients ont continué à prendre des doses stables de méthotrexate (≤ 25 mg/semaine). Les critères co-principaux étaient le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 à la semaine 14 et l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S modifié dans le RP à la semaine 24.

En général, aucune différence cliniquement significative dans les résultats d'efficacité n'a été observée entre les dosages de golimumab 50 mg et 100 mg jusqu'à la semaine 104. Suivant la méthodologie de l'étude, les patients entrés dans les phases d'extension à long terme ont pu passer de golimumab 50 mg à golimumab 100 mg à l'appréciation de l'investigateur.

Signes et symptômes

Les résultats clés pour le dosage de 50 mg aux semaines 14 et 24 sont indiqués dans le Tableau 4 et sont décrits ci-dessous.

Tableau 4
Résultats clés d'efficacité obtenus dans l'étude GO-REVEAL

	Placebo	golimumab 50 mg*
n ^a	113	146
Répondeurs, % de patients		
ACR 20		
Semaine 14	9 %	51 %
Semaine 24	12 %	52 %
ACR 50		
Semaine 14	2 %	30 %
Semaine 24	4 %	32 %
ACR 70		
Semaine 14	1 %	12 %
Semaine 24	1 %	19 %

PASI^b 75^c		
Semaine 14	3 %	40 %
Semaine 24	1 %	56 %

* $p < 0,05$ pour toutes les comparaisons ;

^a n indique le nombre de patients randomisés ; le nombre réel de patients évalués pour chaque critère principal peut varier selon le moment.

^b Score PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)

^c D'après le sous-groupe de patients avec ≥ 3 % de BSA, 79 patients (69,9 %) dans le groupe placebo et 109 (74,3 %) dans le groupe golimumab 50 mg.

Des réponses ont été observées lors de la première évaluation (semaine 4) après la première administration de golimumab. Des réponses ACR 20 comparables à la semaine 14 ont été observées chez des patients atteints d'arthrite polyarticulaire sans nodule rhumatoïde et d'arthrite périphérique asymétrique, sous-types de RP. Le nombre de patients atteints d'autres sous-types de RP était trop faible pour permettre une évaluation significative. Les réponses observées dans les groupes traités par golimumab étaient comparables chez les patients recevant du MTX de manière concomitante et ceux n'en recevant pas. Parmi les 146 patients randomisés dans le bras golimumab 50 mg, 70 étaient toujours sous traitement à la semaine 104. Parmi ces 70 patients, 64, 46 et 31 patients avaient respectivement une réponse ACR 20/50/70. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par golimumab, des taux de réponse ACR 20/50/70 similaires ont été observés de la semaine 104 à la semaine 256.

Des réponses DAS 28 statistiquement significatives ont également été observées aux semaines 14 et 24 ($p < 0,05$).

A la semaine 24, des améliorations des paramètres caractéristiques de l'activité périphérique du rhumatisme psoriasique (telles que le nombre d'articulations gonflées, nombre d'articulations douloureuses, dactylite et enthésite) ont été observées chez les patients traités par golimumab. Le traitement par golimumab a permis d'obtenir des améliorations significatives de la fonction physique évaluée par le HAQ -DI, ainsi que des améliorations significatives de la qualité de vie mesurée par les scores globaux des composantes physiques et mentales du SF-36. Parmi les patients restants dans le bras de traitement golimumab dans lequel ils ont été randomisés à l'inclusion, les réponses DAS 28 et HAQ -DI étaient maintenues jusqu'à la semaine 104. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par golimumab, les réponses DAS 28 et HAQ DI ont été similaires de la semaine 104 à la semaine 256.

Réponse radiographique

La destruction articulaire à la fois des mains et des pieds a été évaluée radiographiquement par l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score vdH-S modifié dans le RP par addition des articulations digitales interphalangiennes distales de la main (IPD).

A la semaine 24, le traitement par golimumab 50 mg a réduit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique mesurée par l'évolution par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S modifié comparé au traitement par placebo (le score moyen $\pm$ l'écart-type était de $0,27 \pm 1,3$ dans le groupe placebo versus $-0,16 \pm 1,3$ dans le groupe golimumab; $p = 0,011$). Les données radiographiques des 52 semaines étaient disponibles pour 126 patients, sur les 146 randomisés dans le bras golimumab 50 mg, et 77 % indiquaient l'absence de progression par rapport aux valeurs initiales. A la semaine 104, les données radiographiques étaient disponibles pour 114 patients, et 77 % indiquaient l'absence de progression par rapport aux valeurs initiales. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par golimumab, des taux de patients similaires indiquaient l'absence de progression, par rapport aux valeurs initiales, de la semaine 104 à la semaine 256.

Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante

La tolérance et l'efficacité du golimumab ont été évaluées lors d'une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (GO-RAISE) chez 356 patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active (définie par le score BASDAI (*Bath Ankylosing*

Spondylitis Disease Activity Index) [BASDAI] score ≥ 4 et une EVA pour des douleurs dorsales totales ≥ 4 , sur une échelle de 0 à 10 cm). Les patients inclus dans cette étude étaient atteints d'une maladie active malgré un précédent traitement ou un traitement courant par AINS ou DMARD et n'avaient encore jamais été traités par anti-TNF. Le golimumab ou le placebo étaient administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du placebo, golimumab 50 mg ou golimumab 100 mg et étaient autorisés à poursuivre leur traitement DMARD de façon concomitante (MTX, SSZ et/ou HCQ). Le critère principal était le pourcentage de patients ayant une réponse ASAS 20 (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group*) à la semaine 14. Les données d'efficacité contrôlées contre placebo ont été recueillies et analysées jusqu'à la semaine 24.

Les résultats clés pour le dosage de 50 mg sont indiqués dans le Tableau 5 et sont décrits ci-dessous. En général, aucune différence cliniquement significative dans les résultats d'efficacité n'a été observée entre les dosages de golimumab 50 mg et 100 mg jusqu'à la semaine 24. Suivant la méthodologie de l'étude, les patients entrés dans les phases d'extension à long terme ont pu passer de golimumab 50 mg à 100 mg à l'appréciation de l'investigateur.

Tableau 5
Résultats clés d'efficacité obtenus lors de l'essai GO-RAISE

	Placebo	golimumab 50 mg*
n ^a	78	138
Répondeurs, % de patients		
ASAS 20		
Semaine 14	22 %	59 %
Semaine 24	23 %	56 %
ASAS 40		
Semaine 14	15 %	45 %
Semaine 24	15 %	44 %
ASAS 5/6		
Semaine 14	8 %	50 %
Semaine 24	13 %	49 %

* $p \leq 0,001$ pour toutes les comparaisons

^a n indique le nombre de patients randomisés ; le nombre réel de patients évalués pour chaque critère principal peut varier selon le moment

Parmi les patients restant dans l'étude et traités par golimumab, la proportion de patients avec une réponse ASAS 20 et ASAS 40 a été similaire de la semaine 24 à la semaine 256.

Des réponses BASDAI 50, 70 et 90 statistiquement significatives ($p \leq 0,017$) ont également été observées aux semaines 14 et 24. Des améliorations des mesures clés de l'activité de la maladie ont été observées lors de la première évaluation (semaine 4) après la première administration de golimumab et se sont maintenues jusqu'à la semaine 24. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par golimumab, des taux de variation du BASDAI similaires, par rapport à la valeur initiale, ont été observés de la semaine 24 à la semaine 256. Une efficacité comparable a été observée chez les patients, indépendamment de l'utilisation de DMARD (MTX, sulfasalazine et/ou hydroxychloroquine), de l'antigène HLA-B27 ou du taux initial de CRP évalués par les réponses ASAS 20 à la semaine 14.

Il résulte du traitement par golimumab une amélioration significative de la fonction physique évaluée par les variations du BASFI entre la semaine 0 et les semaines 14 et 24. La qualité de vie mesurée selon la composante physique du score SF-36 a été également améliorée significativement aux semaines 14 et 24. Parmi les patients restant dans l'étude et traités par golimumab, les améliorations de la fonction physique et de la qualité de vie ont été similaires de la semaine 24 à la semaine 256.

GO-AHEAD

La tolérance et l'efficacité du golimumab ont été évaluées lors d'une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (GO-AHEAD) chez 197 patients adultes atteints de SpA axiale NR sévère, active (définis comme les patients répondant aux critères de la classification ASAS pour la spondyloarthrite axiale mais ne répondant pas aux critères de New York modifiés pour la SA). Les patients inclus dans cette étude avaient une maladie active (définie par un BASDAI ≥ 4 et une Echelle Visuelle Analogique (EVA) pour des douleurs dorsales totales ≥ 4 , chaque score étant sur une échelle de 0 à 10 cm) malgré un précédent traitement ou un traitement courant par AINS et n'avaient encore jamais été traités par des agents biologiques, y compris un anti-TNF. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du placebo soit golimumab 50 mg administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. A la semaine 16, les patients sont rentrés dans une phase en ouvert dans laquelle tous les patients ont reçu golimumab 50 mg administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 48 avec des évaluations d'efficacité effectuées jusqu'à la semaine 52 et un suivi de la tolérance jusqu'à la semaine 60. Environ 93 % des patients qui ont reçu golimumab au début de la phase d'extension en ouvert (semaine 16) ont poursuivi le traitement jusqu'à la fin de l'étude (semaine 52). Les analyses ont été effectuées sur la population totale de patients traités (N = 197) et sur la population de patients avec des signes objectifs d'inflammation (N = 158, défini par une CRP élevée et/ou des signes de sacro-iliite à l'IRM à l'inclusion). Les données d'efficacité contrôlées contre placebo ont été recueillies et analysées jusqu'à la semaine 16. Le critère principal était la proportion de patients ayant une réponse ASAS 20 à la semaine 16. Les résultats clés sont présentés dans le tableau 6 et décrit ci-dessous.

Tableau 6
Résultats clés d'efficacité obtenus dans l'étude GO-AHEAD à la semaine 16

Améliorations des signes et des symptômes				
	Population totale de patients traités		Population de patients avec des signes objectifs d'inflammation	
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Répondeurs, % de patients				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
Rémission partielle ASAS	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C ^b < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
Inhibition de l'inflammation dans l'articulation sacro-iliaque mesurée par IRM				
	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Golimumab 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Changement moyen du score SPARCC ^d dans l'articulation sacro-iliaque mesuré par IRM	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

-
- ^a n indique le nombre de patients randomisés et traités
- ^b Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein (Population totale de patients traités-Placebo, N = 90; Population totale de patients traités-golimumab 50 mg, N = 88; Population de patients avec des signes objectifs d'inflammation-Placebo, N = 71; Population de patients avec des signes objectifs d'inflammation-golimumab 50 mg, N = 71)
- ^c n indique le nombre de patients à l'inclusion et à la semaine 16 avec des données d'IRM
- ^d Score SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)
- ** p < 0,0001 pour les comparaisons golimumab vs placebo
- * p < 0,05 pour les comparaisons golimumab vs placebo

Des améliorations statistiquement significatives des signes et des symptômes sévères de SpA axiale NR ont été démontrées chez les patients traités par golimumab 50 mg comparé au placebo, à la semaine 16 (tableau 6). Des améliorations ont été observées lors de la première évaluation (semaine 4) après l'administration initiale de golimumab. Le score SPARCC mesuré par IRM a montré une réduction statistiquement significative de l'inflammation des articulations sacro-iliaque à la semaine 16 chez les patients traités par golimumab 50 mg par rapport au placebo (tableau 6). La douleur évaluée par EVA pour les douleurs dorsales totales et pour les douleurs dorsales nocturnes, et l'activité de la maladie mesurée par l'ASDAS-C ont également montré une amélioration statistiquement significative de l'inclusion jusqu'à la semaine 16 chez les patients traités par golimumab 50 mg par rapport au placebo (p < 0,0001).

Des améliorations statistiquement significatives de la mobilité rachidienne évaluée par le BASMI (Bath Ankylosing Metrology Index) et de la capacité fonctionnelle évaluée par le BASFI (Bath Ankylosing Functional Index) ont été démontrées chez les patients traités par golimumab 50 mg par rapport aux patients traités par placebo (p < 0,0001). Les patients traités par golimumab ont présenté une amélioration significativement plus importante de la qualité de vie liée à l'état de santé évaluée par ASQoL, EQ-5D, et les composantes physiques et mentales du score SF-36, et ont présenté une amélioration significativement plus importante sur la productivité évaluée par des réductions plus importantes de la détérioration du travail et de l'activité évalué par le questionnaire WPAI, par rapport aux patients recevant le placebo.

Pour tous les critères décrits ci-dessus, des résultats statistiquement significatifs ont également été démontrées dans la population de patients avec des signes objectifs d'inflammation à la semaine 16.

Dans les deux populations ; population totale de patients traités et population de patients avec des signes objectifs d'inflammation, les améliorations des signes et des symptômes, de la mobilité rachidienne, de la capacité fonctionnelle, de la qualité de vie, et de productivité observés à la semaine 16 chez les patients traités par golimumab 50 mg ont continué chez ceux restant dans l'étude à la semaine 52.

GO-BACK

L'efficacité et la tolérance de la poursuite du traitement par golimumab (fréquence d'administration complète ou réduite) comparé à l'arrêt du traitement ont été évaluées chez des patients adultes (18-45 ans) atteints de SpA axiale NR active qui ont démontré une rémission maintenue pendant 10 mois d'un traitement mensuel de golimumab en phase ouverte (GO-BACK). Les patients éligibles (qui ont obtenu une réponse clinique au 4^{ème} mois et un statut de maladie inactif (ASDAS < 1,3) aux 7^{ème} et 10^{ème} mois) ont été randomisés dans la phase d'arrêt en double aveugle pour continuer un traitement mensuel avec golimumab (schéma thérapeutique complet, N = 63), un traitement avec golimumab tous les 2 mois (schéma thérapeutique réduit, N = 63) ou un traitement placebo mensuel (arrêt du traitement, N = 62) pendant une durée d'environ 12 mois.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la proportion de patients sans poussée d'activité de la maladie. Les patients qui ont présenté une poussée, c'est-à-dire qui ont eu un ASDAS recueilli lors de 2 évaluations consécutives qui ont toutes deux montrées soit un score absolu $\geq 2,1$, soit une augmentation après l'arrêt $\geq 1,1$ par rapport au 10^{ème} mois (fin de la période ouverte), ont repris golimumab mensuellement dans une phase de retraitement en ouvert pour caractériser la réponse clinique.

Réponse clinique après l'arrêt du traitement en double aveugle

Parmi les 188 patients ayant une maladie inactive qui ont reçu au moins une dose de traitement en double aveugle, une proportion significativement ($p < 0,001$) plus élevée de patients n'a pas connu de poussée de la maladie lors de la poursuite de golimumab avec le schéma de traitement complet (84,1 %) ou le schéma de traitement réduit (68,3 %) par rapport à l'arrêt du traitement (33,9 %) (Tableau 7).

Tableau 7
Analyse de la proportion de participants sans poussée^a
Analyse de la population totale (Période 2 - Double aveugle)

Traitement	n/N	%	Différence en % vs Placebo	
			Estimation (IC 95 %) ^b	p-Value ^b
GLM SC QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1 - 63,6)	< 0,001
GLM SC Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0 - 49,7)	< 0,001
Placebo	21/62	33,9		

L'ensemble d'analyse intégral comprend tous les participants randomisés qui ont atteint une maladie inactive au cours de la période 1 et ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude en aveugle.

^a Défini comme ASDAS lors de 2 visites consécutives qui montrent toutes deux un score absolu $\geq 2,1$ ou une augmentation après l'arrêt $\geq 1,1$ par rapport au mois 10 (Visite 23).

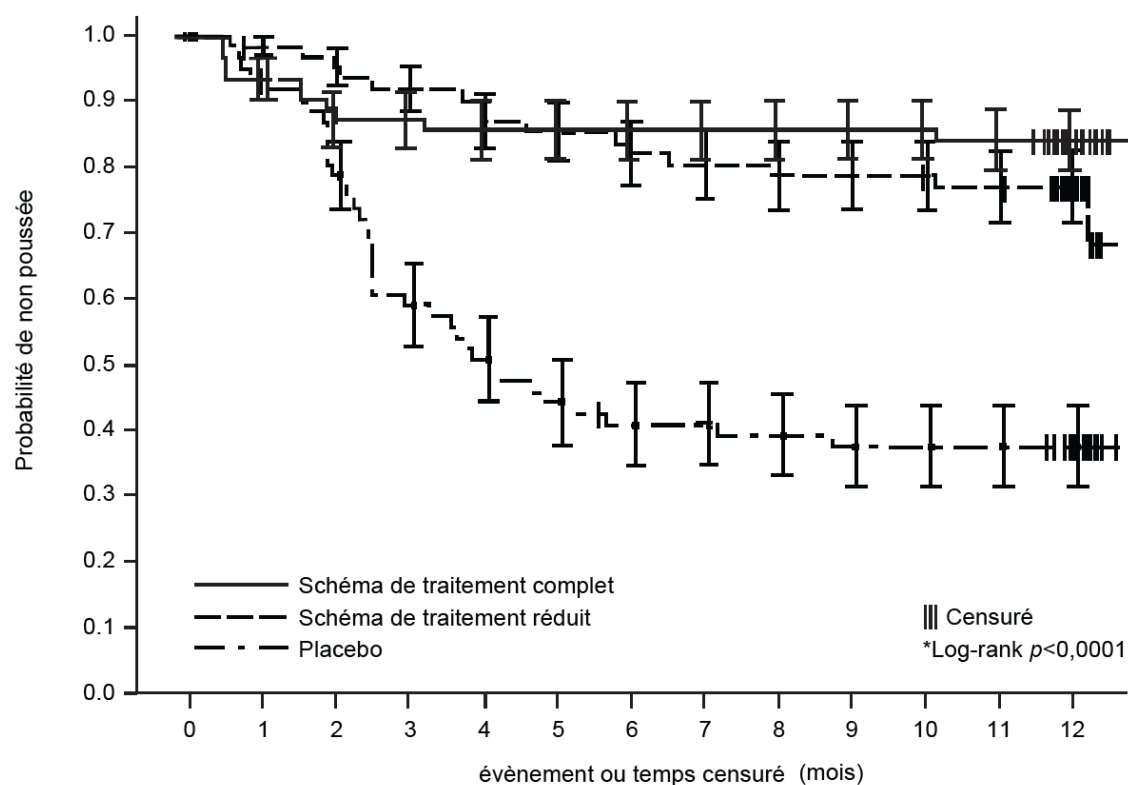
^b Le taux d'erreur de type I sur les comparaisons multiples de traitement (GLM SC QMT vs Placebo et GLM SC Q2MT vs Placebo) a été contrôlé à l'aide d'une procédure de test séquentielle (step-down). Dérivé sur la base de la méthode stratifiée de Miettinen et Nurminen avec le taux de CRP (> 6 mg/L ou ≤ 6 mg/L) comme facteur de stratification.

Les participants qui ont interrompu la période 2 prématurément et avant une « poussée » seront comptés comme ayant eu une « poussée ».

N = nombre total de participants ; n = nombre de participants sans poussée ; GLM = golimumab ; SC = sous-cutané, QMT = dose mensuelle ; Q2MT = dose tous les deux mois.

La différence du délai jusqu'à la première poussée entre le groupe qui a arrêté le traitement et l'un ou l'autre des groupes de traitement par golimumab est illustrée dans la figure 1 (log-rank $p < 0,0001$ pour chaque comparaison). Dans le groupe placebo, les poussées ont commencé environ 2 mois après l'arrêt du golimumab, la majorité des poussées survenant dans les 4 mois suivant l'arrêt du traitement (Figure 1).

Figure 1 : Analyse Kaplan-Meier du délai jusqu'à la première poussée



Participants à risque

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

*Critère non ajusté pour la multiplicité. Stratifié par taux de CRP (> 6 mg/L ou ≤ 6 mg/L). La poussée de la maladie a été définie comme ASDAS lors de 2 visites consécutives qui montrent toutes deux un score absolu $\geq 2,1$ ou une augmentation après l'arrêt $\geq 1,1$ par rapport au mois 10 (Visite 23). Les participants qui n'ont pas eu de poussée ont été censurés au moment de l'arrêt ou au 13ème mois du traitement en double aveugle de la période 2. Le début de la période 2 représente le jour 1 de l'analyse de Kaplan-Meier pour l'ensemble d'analyse intégral.

Réponse clinique au retraitement après une poussée de la maladie

La réponse clinique a été définie comme une amélioration BASDAI ≥ 2 ou ≥ 50 % par rapport à la moyenne de 2 scores BASDAI consécutifs qui définissaient la poussée de la maladie. Sur les 53 participants avec un schéma de traitement réduit ou avec un arrêt du traitement qui ont eu une poussée confirmée de la maladie, 51 (96,2 %) ont obtenu une réponse clinique avec golimumab dans les 3 premiers mois de retraitement, bien que moins de patients (71,7 %) aient pu la maintenir 3 mois.

Rectocolite hémorragique

L'efficacité de golimumab a été évaluée lors de deux études cliniques randomisées, en double-aveugle, contrôlées versus placebo, réalisées chez des patients adultes.

L'étude d'induction (PURSUIT-Induction) a évalué des patients atteints de rectocolite hémorragique active, modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 ; sous-score endoscopique ≥ 2), qui n'ont pas répondu de manière adéquate, ou ont mal toléré un traitement conventionnel ou qui sont cortico-dépendants. Dans la partie de l'étude dédiée à la confirmation de dose, 761 patients ont été randomisés pour recevoir soit 400 mg de golimumab SC à la semaine 0 et 200 mg à la semaine 2, soit 200 mg de golimumab SC à la semaine 0 et 100 mg à la semaine 2, ou un placebo SC aux semaines 0 et 2. Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs par voie orale étaient autorisées. L'efficacité de golimumab a été évaluée dans cette étude jusqu'à la semaine 6.

Les résultats de l'étude d'entretien (PURSUIT-Maintenance) sont basés sur l'évaluation de 456 patients qui ont obtenu une réponse clinique après le traitement d'induction par golimumab. Les

patients ont été randomisés pour recevoir golimumab 50 mg, golimumab 100 mg ou un placebo administré par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés oraux, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs étaient autorisées. Les doses de corticoïdes devaient être diminuées au début de l'étude d'entretien. L'efficacité de golimumab a été évaluée dans cette étude jusqu'à la semaine 54. Les patients ayant terminé l'étude d'entretien jusqu'à la semaine 54 ont poursuivi le traitement dans une étude d'extension, avec une efficacité évaluée jusqu'à la semaine 216. L'évaluation de l'efficacité dans l'étude d'extension a été basée sur les modifications dans l'utilisation des corticoïdes, l'évaluation globale de la maladie par le médecin (PGA), et l'amélioration de la qualité de vie telle que mesurée par l'IBDQ (questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin).

Tableau 8
Principaux résultats d'efficacité des études PURSUIT - Induction et PURSUIT - Maintenance

POURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	Golimumab 200/100 mg N = 253	
Pourcentage de patients			
Patients en réponse clinique à la semaine 6 ^a	30 %	51 %**	
Patients en rémission clinique à la semaine 6 ^b	6 %	18 %**	
Patients avec une cicatrisation des muqueuses à la semaine 6 ^c	29 %	42 %**	
POURSUIT-Maintenance			
	Placebo ^d N = 154	Golimumab 50 mg N = 151	Golimumab 100 mg N = 151
Pourcentage de patients			
Maintien de la réponse (patients en réponse clinique jusqu'à la semaine 54) ^e	31 %	47 %*	50 %**
Rémission maintenue (patients en rémission clinique à la semaine 30 et à la semaine 54) ^f	16 %	23 % ^g	28 %*

N = nombre de patients

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a Définie comme une diminution du score Mayo ≥ 30 % et ≥ 3 points par rapport au score initial, accompagnée d'une diminution du sous-score de saignement rectal ≥ 1 ou un sous-score de saignement rectal de 0 ou de 1.

^b Définie comme un score Mayo ≤ 2 points, avec aucun sous-score individuel > 1

^c Définie par un sous-score endoscopique du score Mayo de 0 ou de 1.

^d Induction par golimumab uniquement.

^e L'activité de la RCH a été évaluée chez les patients par un score Mayo partiel toutes les 4 semaines (la perte de la réponse a été confirmée par endoscopie). Par conséquent, un patient ayant maintenu la réponse jusqu'à la semaine 54 était en réponse clinique continue lors de chaque évaluation.

^f Un patient devait être en rémission aux semaines 30 et 54 (sans signe d'une diminution de la réponse à aucun moment jusqu'à la semaine 54) pour obtenir une rémission durable.

^g Chez les patients pesant moins de 80 kg, la proportion de patients ayant montré une rémission clinique était plus importante avec un traitement d'entretien à 50 mg par rapport à ceux ayant reçu le placebo.

Une cicatrisation maintenue des muqueuses (patients avec une cicatrisation des muqueuses à la semaine 30 et à la semaine 54) a été montrée chez plus de patients traités par golimumab dans le groupe 50 mg (42 %, valeur nominale de p < 0,05) et dans le groupe 100 mg (42 %, p < 0,005) par rapport aux patients du groupe placebo (27 %).

Parmi les 54 % de patients (247/456) qui ont reçu un traitement concomitant par corticoïdes au début de l'étude PURSUIT-Maintenance, la proportion de patients qui ont maintenu une réponse clinique jusqu'à la semaine 54 et qui ne recevaient plus de traitement concomitant par corticoïdes à la semaine 54 a été plus importante dans le groupe 50 mg (38 %, 30/78) et dans le groupe 100 mg (30 %, 25/82) par rapport au groupe placebo (21 %, 18/87). La proportion de patients chez qui les corticoïdes ont été supprimés à la semaine 54 a été plus importante dans le groupe 50 mg (41 %, 32/78) et dans le

groupe 100 mg (33 %, 27/82) par rapport au groupe placebo (22 %, 19/87). Parmi les patients qui sont entrés dans l'étude d'extension, la proportion de sujets restant sans traitement corticoïde a été généralement maintenue jusqu'à la semaine 216.

Les patients qui n'ont pas obtenu de réponse clinique à la semaine 6 dans les études PURSUIT-Induction ont reçu golimumab 100 mg toutes les 4 semaines dans l'étude PURSUIT-Maintenance. À la semaine 14, 28 % de ces patients ont obtenu une réponse définie par un score Mayo partiel (diminution $\geq$ à 3 points par rapport au début de l'induction). À la semaine 54, les résultats cliniques observés chez ces patients étaient similaires aux résultats cliniques rapportés pour les patients ayant obtenu une réponse clinique à la semaine 6.

À la semaine 6, golimumab avait amélioré de manière significative la qualité de vie mesurée par la variation par rapport à l'inclusion à l'aide d'un outil de mesure spécifique à la maladie, l'IBDQ (questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin). Parmi les patients ayant reçu un traitement d'entretien par golimumab, l'amélioration de la qualité de vie mesurée par l'IBDQ a été maintenue jusqu'à la semaine 54.

Environ 63 % des patients qui ont reçu golimumab au début de l'étude d'extension (semaine 56), sont restés traités jusqu'à la fin de l'étude (dernière administration de golimumab à la semaine 212).

Immunogénicité

Des anticorps anti-golimumab peuvent se développer au cours du traitement par golimumab. La formation d'anticorps anti-golimumab peut être associée à une diminution de l'exposition systémique au golimumab, mais aucune corrélation évidente entre le développement de ces anticorps et l'efficacité n'a été observée. La présence d'anticorps dirigés contre le golimumab peut augmenter le risque de réactions au site d'injection (voir rubrique 4.8).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant du golimumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la rectocolite hémorragique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

À la suite d'une administration unique par voie sous-cutanée de golimumab à des sujets sains ou des patients atteints de PR, le délai médian pour atteindre les concentrations sériques maximum (T_{max}) variait de 2 à 6 jours. Une injection sous-cutanée de 50 mg de golimumab à des sujets sains a permis d'obtenir une concentration sérique maximum moyenne (C_{max}) $\pm$ écart-type de $3,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g/mL}$.

À la suite d'une injection unique sous-cutanée de 100 mg, l'absorption de golimumab était comparable dans la partie haute du bras, l'abdomen et les cuisses, avec une biodisponibilité absolue moyenne de 51 %. Étant donné que le golimumab a présenté un PK quasi-proportionnel à la dose suite à une administration par voie sous-cutanée, la biodisponibilité absolue d'une dose de golimumab 50 mg ou 200 mg devrait être comparable.

Distribution

À la suite d'une administration unique intraveineuse, le volume moyen de distribution était 115 ± 19 mL/kg.

Elimination

La clairance systémique du golimumab était estimée à $6,9 \pm 2,0$ mL/jour/kg. La demi-vie terminale était estimée à environ 12 ± 3 jours chez des sujets sains et des valeurs comparables ont été observées chez des patients atteints de PR, de RP, de SA ou de RCH.

Lorsque 50 mg de golimumab est administré par voie sous-cutanée à des patients atteints de PR, de RP ou de SA toutes les 4 semaines, les concentrations sériques atteignent un état d'équilibre à la semaine 12. L'association du MTX à 50 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines a permis d'obtenir une moyenne des concentrations sériques résiduelles stables ($\pm$ écart-type) d'environ $0,6 \pm 0,4$ µg/mL chez des patients atteints de PR active malgré un traitement par MTX, et environ $0,5 \pm 0,4$ µg/mL chez des patients atteints de RP actif et environ $0,8 \pm 0,4$ µg/mL chez des patients atteints de SA. Une moyenne des concentrations sériques résiduelles stables de golimumab chez les patients atteints de SpA axiale NR étaient similaires à celles observées chez les patients avec une SA après une administration sous-cutanée de 50 mg de golimumab toutes les 4 semaines.

Les patients atteints de PR, de RP ou de SA n'ayant pas reçu de MTX de manière concomitante ont obtenu des concentrations résiduelles stables de golimumab environ 30 % inférieures à celles des patients ayant reçu golimumab avec du MTX. Chez un nombre limité de patients atteints de PR traités par golimumab sous-cutané sur une période de 6 mois, l'utilisation concomitante du MTX a réduit la clairance apparente du golimumab d'approximativement 36 %. Toutefois, l'analyse pharmacocinétique de population a révélé que l'utilisation concomitante d'AINS, de corticostéroïdes oraux ou de sulfasalazine n'a pas influencé la clairance apparente du golimumab.

Après l'administration de doses d'induction de 200 mg et 100 mg de golimumab respectivement aux semaines 0 et 2 et de doses d'entretien de 50 mg ou 100 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines à des patients atteints de RCH, les concentrations sériques du golimumab atteignent un état d'équilibre approximativement 14 semaines après le début du traitement. Le traitement par 50 mg ou 100 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines pendant la période d'entretien a permis d'obtenir des concentrations sériques moyennes résiduelles stables, respectivement d'environ $0,9 \pm 0,5$ µg/mL et $1,8 \pm 1,1$ µg/mL.

Chez les patients atteints de RCH traités par 50 mg ou 100 mg de golimumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines, l'utilisation concomitante d'immunomodulateurs n'a pas eu d'effet substantiel sur le niveau des concentrations résiduelles stables du golimumab.

Les patients ayant développé des anticorps contre le golimumab présentaient généralement de faibles concentrations sériques résiduelles stables de golimumab (voir rubrique 5.1).

Linéarité

Le golimumab a permis d'obtenir des données pharmacocinétiques quasi-proportionnelles à la dose chez les patients atteints de PR avec des dosages allant de 0,1 à 10,0 mg/kg à la suite d'une dose unique administrée par voie intraveineuse. Après une dose unique administrée par voie SC chez des sujets sains, des doses pharmacocinétiques approximativement proportionnelles ont été observées avec des dosages de 50 mg à 400 mg.

Effet du poids sur la pharmacocinétique

Il y avait une tendance à une augmentation de la clairance apparente du golimumab corrélée à l'augmentation du poids (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude sur la mutagénicité, la fertilité chez l'animal ni sur la cancérogenèse à long-terme n'a été réalisée avec le golimumab.

Dans une étude sur la fertilité et la fonction reproductive en général chez la souris, l'utilisation d'un anticorps analogue qui inhibe de manière sélective l'activité fonctionnelle du TNF α de la souris, le nombre de souris gestantes avait été réduit. On ne sait pas encore si ce résultat était dû à des effets sur les mâles et/ou les femelles. Dans une étude de toxicité pour le développement menée sur des souris après l'administration du même anticorps analogue et chez des singes cynomolgus prenant du golimumab, aucun signe de toxicité maternelle, embryotoxicité ou tératogénicité n'a été décelé.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-Histidine
L-histidine monohydrochlorure monohydraté
Tréhalose
Polysorbate 80 (E 433)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Gotenfia peut être conservé à des températures allant jusqu'à 25°C maximum pendant une période unique allant jusqu'à 15 jours, mais sans dépasser la date de péremption initiale imprimée sur l'emballage. La nouvelle date de péremption doit être inscrite sur l'emballage (jusqu'à 15 jours à partir de la date de retrait du réfrigérateur).

Dès lors que Gotenfia a été conservé à température ambiante, il ne doit pas être remis en conditions réfrigérées. Gotenfia doit être jeté s'il n'est pas utilisé dans les 15 jours de conservation à température ambiante.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Gotenfia 100 mg, solution injectable en seringue préremplie

1 mL de solution en seringue préremplie (verre de type I) avec une aiguille attachée (inox) et un protège aiguille (caoutchouc contenant du latex). Gotenfia est disponible en boîtes contenant 1 seringue préremplie et contenant 3 seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Gotenfia est fourni sous forme de seringue préremplie à usage unique. Chaque boîte est fournie avec la notice d'utilisation qui décrit de façon complète le mode d'emploi de la seringue. Après avoir retiré la

seringue préremplie du réfrigérateur, elle doit être maintenue à température ambiante pendant 30 minutes avant l'injection de Gotenfia. La seringue ne doit pas être secouée.

La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. Gotenfia ne doit pas être utilisé si la solution jaunit, est trouble ou si elle contient des particules étrangères visibles.

La notice située dans l'emballage contient toutes les instructions de préparation et d'administration de Gotenfia en seringue préremplie.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/2009/003
EU/1/25/2009/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2. de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
 - dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.
- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

La mesure éducationnelle se compose d'une carte patient à conserver par le patient. La carte est destinée à servir de rappel pour recueillir les dates et les résultats de tests spécifiques et pour faciliter le partage d'informations spéciales sur le traitement en cours avec le(s) professionnel(s) de santé en charge du patient.

La carte patient doit contenir les messages clés suivants :

- Un rappel pour que les patients présentent leur carte patient à tous les professionnels de santé, y compris en cas d'urgence, et un message à l'intention des professionnels de santé indiquant que le patient utilise Gotenfia.
- Une mention indiquant que le nom de marque et le numéro de lot doivent être enregistrés.
- Un encart permettant d'enregistrer le type, la date et les résultats des tests de dépistages de la tuberculose.
- Que le traitement par Gotenfia peut augmenter les risques d'infection grave, d'infections opportunistes, de tuberculose, de réactivation de l'hépatite B et d'infections survenant suite à l'administration de vaccins vivants chez les nourrissons qui ont été exposés *in utero* au golimumab ; et quand consulter un professionnel de santé.
- Coordonnées du prescripteur.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**CARTON DE SERINGUES PREREMPLIES****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Gotenfia 50 mg solution injectable en seringue préremplie
golimumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 0,5 mL contient 50 mg de golimumab

3. LISTE DES EXCIPIENTS

L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, trehalose, polysorbate 80 (E433), eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie

3 seringues préremplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ne pas secouer

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Le protège aiguille contient du latex. Voir la notice pour plus d'informations.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

EXP, si conservé à température ambiante

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25°C) pendant une période unique allant jusqu'à 15 jours, mais sans dépasser la date de péremption initiale.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/25/2009/001

EU/1/25/2009/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Gotenfia 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DE LA SERINGUE PREREMPLIE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Gotenfia 50 mg
solution injectable
golimumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

50 mg/0,5 mL

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**CARTON DE SERINGUES PREREMPLIES****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Gotenfia 100 mg solution injectable en seringue préremplie
golimumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 1 mL contient 100 mg de golimumab

3. LISTE DES EXCIPIENTS

L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, trehalose, polysorbate 80 (E433), eau pour préparations injectables. Lire la notice avant utilisation.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie

3 seringues préremplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ne pas secouer.

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Le protège aiguille contient du latex. Voir la notice pour plus d'informations.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

EXP, si conservé à température ambiante

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25°C) pendant une période unique allant jusqu'à 15 jours, mais sans dépasser la date de péremption initiale.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/25/2009/003

EU/1/25/2009/004

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Gotenfia 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DE LA SERINGUE PREREMPLIE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Gotenfia 100 mg
solution injectable
golimumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

100 mg/1 mL

6. AUTRES

**Carte patient pour Gotenfia
golimumab**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. Ceci permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir dans la notice comment déclarer les effets indésirables.

Cette carte patient contient des informations importantes de sécurité que vous devez connaître avant et pendant votre traitement par Gotenfia.

Montrez cette carte à tout médecin impliqué dans votre traitement.

1. Infections

Lorsque vous êtes traité(e) par Gotenfia, il se peut que vous développiez plus facilement des infections. Les infections peuvent évoluer plus rapidement et être éventuellement plus graves. De plus, certaines infections antérieures peuvent réapparaître.

1.1 Avant de commencer le traitement par Gotenfia

- Informez votre médecin si vous présentez une infection. Vous ne devez pas être traité par Gotenfia si vous avez la tuberculose (TB) ou toute autre infection grave.
- Vous devrez faire des tests de dépistage de la TB. Il est très important d'indiquer à votre médecin si vous avez déjà eu la TB ou si vous avez été en contact étroit avec quelqu'un qui l'a eue. Demandez à votre médecin d'inscrire ci-dessous le type et la date du/des derniers tests de dépistage de la TB :

Test _____	Test _____
Date _____	Date _____
Résultat _____	Résultat _____
- Informez votre médecin si vous êtes porteur ou pensez être porteur du virus de l'hépatite B.

1.2 Au cours et après le traitement par Gotenfia

- Consultez immédiatement un médecin si vous développez des symptômes d'infection tels que fièvre, fatigue, toux (persistante), essoufflement ou symptômes grippaux, perte de poids, sueurs nocturnes, diarrhée, plaies, problèmes dentaires et une sensation de brûlure à la miction.

2. Grossesse et vaccinations

Si vous avez reçu Gotenfia pendant votre grossesse, il est important d'en informer votre pédiatre avant que votre bébé ne soit vacciné. Votre bébé ne doit pas recevoir de « vaccin vivant », comme le BCG (utilisé pour prévenir de la tuberculose) dans les 6 mois suivant la dernière injection de Gotenfia reçue au cours de votre grossesse.

3. Dates du traitement par Gotenfia

1^{ère} administration : _____

Administrations suivantes : _____

Il est important que vous et votre médecin notiez le nom de marque et le numéro de lot de votre médicament.

4. Autres informations

Nom du patient : _____

Nom du médecin : _____

Numéro de téléphone du médecin : _____

- Veuillez vous assurer lors de chaque visite chez un professionnel de santé que vous avez également sur vous une liste des autres médicaments que vous prenez.
- Conservez cette carte sur vous pendant 6 mois après la dernière dose de Gotenfia, car des effets indésirables pourraient se manifester longtemps après la dernière dose de Gotenfia.
- Veuillez lire attentivement la notice de Gotenfia avant de commencer à prendre ce médicament.

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur
Gotenfia 50 mg, solution injectable en seringue préremplie
golimumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Votre médecin vous remettra également une carte patient contenant des informations importantes de sécurité que vous devez connaître avant et pendant le traitement par Gotenfia.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Gotenfia et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Gotenfia
3. Comment prendre Gotenfia
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Gotenfia
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Gotenfia et dans quel cas est-il utilisé

Gotenfia contient une substance active appelée golimumab.

Gotenfia appartient à un groupe de médicaments appelés « agents bloquants du TNF ». Il est utilisé chez les adultes présentant les maladies inflammatoires suivantes :

- Polyarthrite rhumatoïde
- Rhumatisme psoriasique
- Spondyloarthrite axiale y compris spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique
- Rectocolite hémorragique

Chez les enfants à partir de 2 ans et plus, Gotenfia est utilisé dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

Gotenfia agit en bloquant l'action d'une protéine appelée « facteur nécrosant des tumeurs alpha » (TNF- α). Cette protéine est impliquée dans le processus inflammatoire de l'organisme, et en la bloquant, l'inflammation de l'organisme peut être réduite.

Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations. Si vous présentez une polyarthrite rhumatoïde active, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Gotenfia pourrait vous être prescrit et vous le prendrez en association avec un autre médicament appelé méthotrexate afin de :

- Réduire les signes et symptômes de votre maladie.

- Ralentir la destruction de vos os et de vos articulations.
- Améliorer vos capacités physiques.

Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations, généralement associée au psoriasis, une maladie inflammatoire de la peau. Si vous êtes atteint de rhumatisme psoriasique actif, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Gotenfia pourrait vous être prescrit afin de :

- Réduire les signes et symptômes de votre maladie.
- Ralentir la destruction de vos os et de vos articulations.
- Améliorer vos capacités physiques.

Spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique

La spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale non radiographique sont des maladies inflammatoires de la colonne vertébrale. Si vous êtes atteint de spondylarthrite ankylosante ou de spondyloarthrite axiale non radiographique, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Gotenfia pourrait vous être prescrit afin de :

- Réduire les signes et symptômes de votre maladie.
- Améliorer vos capacités physiques.

Rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire des intestins. Si vous êtes atteint de rectocolite hémorragique, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Gotenfia vous sera administré pour traiter votre maladie.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est une maladie inflammatoire qui provoque des douleurs et gonflements articulaires chez les enfants. Si vous avez une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Gotenfia vous sera administré en association avec le méthotrexate pour traiter la maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Gotenfia

NE prenez JAMAIS Gotenfia

- Si vous êtes allergique au golimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous avez la tuberculose (TB) ou une autre infection grave.
- Si vous présentez une insuffisance cardiaque modérée à sévère.

Si vous n'êtes pas sûr de savoir si l'une des mentions ci-dessus vous concerne, veuillez consulter votre médecin, pharmacien ou infirmière avant de prendre Gotenfia.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmière avant de prendre Gotenfia.

Infections

Informez immédiatement votre médecin si vous avez déjà ou si vous développez des symptômes d'infection pendant ou après votre traitement par Gotenfia. Les symptômes d'infection comprennent : fièvre, toux, essoufflement, symptômes pseudo-grippaux, diarrhée, plaies, problèmes dentaires ou sensation de brûlure à la miction.

- Vous pouvez contracter plus facilement des infections pendant votre traitement par Gotenfia.
- Les infections peuvent progresser plus rapidement et être éventuellement plus graves. De plus, certaines infections antérieures pourraient réapparaître.

Tuberculose (TB)

Informez immédiatement votre médecin si vous développez des symptômes de la TB pendant ou après votre traitement. Les symptômes de la TB comprennent : toux persistante, perte de poids, fatigue, fièvre ou sueurs nocturnes.

- Des cas de TB ont été rapportés chez des patients traités par golimumab, dans de rares cas, même chez des patients qui ont été traités avec des médicaments contre la TB. Votre médecin vous fera faire des tests de dépistage de la TB et les inscrira sur votre carte patient.
- Il est très important que vous informiez votre médecin si vous avez déjà eu la TB ou si vous avez été en contact avec une personne qui a eu ou qui a actuellement la TB.
- Si votre médecin pense que vous présentez un risque de TB, vous pourriez recevoir un traitement antituberculeux avant de commencer le traitement par Gotenfia.

Virus de l'hépatite B (VHB)

- Veuillez informer votre médecin si vous êtes porteur du VHB ou si vous avez ou avez eu une hépatite B avant de prendre Gotenfia.
- Veuillez informer votre médecin si vous pensez que vous pourriez être exposé au risque de contracter le VHB
- Votre médecin doit rechercher la présence du VHB
- Le traitement par anti-TNF tel que Gotenfia risque de réactiver le VHB chez des patients porteurs du virus, ce qui peut être une menace vitale dans certains cas.

Infections fongiques invasives

Si vous avez vécu ou séjourné dans une région où des infections dues à des espèces spécifiques de champignons pouvant affecter les poumons ou d'autres parties du corps (appelées histoplasmoses, coccidioidomycose, ou blastomycose) sont fréquentes, veuillez en informer immédiatement votre médecin. Consultez votre médecin si vous ne savez pas si ces infections fongiques sont courantes dans la région où vous avez vécu ou séjourné.

Cancer et lymphome

Veuillez informer votre médecin si un lymphome (un type de cancer du sang) ou tout autre cancer vous a déjà été diagnostiqué avant de recevoir Gotenfia.

- La prise de Gotenfia ou tout autre anti-TNF peut augmenter le risque de développer un lymphome ou un autre cancer.
- Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère et d'autres maladies inflammatoires et dont l'affection dure depuis longtemps, peuvent présenter un risque plus important que la moyenne de développer un lymphome.
- Il y a eu des cas de cancers, incluant des types peu communs, chez des enfants et des adolescents traités par agents anti-TNF, qui parfois ont entraîné le décès.
- En de rares occasions, un type spécifique et sévère de lymphome, appelé lymphome T hépatosplénique, a été observé chez des patients recevant d'autres agents anti-TNF. La plupart de ces patients étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin. Ce type de cancer a généralement entraîné le décès. Presque tous ces patients avaient également reçu des médicaments connus comme l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine. Informez votre médecin si vous prenez de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine avec Gotenfia.
- Les patients souffrant d'asthme persistant sévère, de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou les patients gros fumeurs peuvent présenter un risque augmenté de cancer sous Gotenfia. Si vous présentez un asthme persistant sévère, une BPCO ou si vous êtes un gros fumeur, vous devez discuter avec votre médecin afin de déterminer si le traitement par anti-TNF est approprié dans votre cas.
- Des patients traités par golimumab ont développé certains types de cancers de la peau. Veuillez informer votre médecin de tout changement d'aspect ou d'apparition de grosseurs au niveau de votre peau pendant ou après le traitement.

Insuffisance cardiaque

Veillez informer immédiatement votre médecin si vous développez de nouveaux symptômes ou si ceux de votre insuffisance cardiaque s'aggravent. Les symptômes de l'insuffisance cardiaque comprennent un essoufflement ou un gonflement des pieds.

- L'apparition de symptômes ou l'aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive ont été rapportées avec des anti-TNF, y compris le golimumab. Certains de ces patients sont décédés.
- Si vous souffrez d'insuffisance cardiaque légère et que vous êtes traité par Gotenfia, vous devez être étroitement surveillé par votre médecin.

Troubles du système nerveux central

Veillez informer immédiatement votre médecin si vous présentez ou avez déjà présenté les symptômes d'une maladie démyélinisante, telle que la sclérose en plaques. Ces symptômes peuvent comprendre une altération de la vision, une faiblesse dans les bras ou les jambes ou encore un engourdissement ou des fourmillements à tout endroit du corps. Votre médecin décidera si vous pouvez ou non prendre Gotenfia.

Opérations ou chirurgie dentaire

- Si vous prévoyez de subir une intervention chirurgicale ou dentaire, parlez-en à votre médecin.
- Informez votre chirurgien ou le dentiste réalisant l'intervention que vous êtes sous traitement par Gotenfia en lui montrant votre carte patient.

Maladie auto-immune

Veillez informer votre médecin si vous développez des symptômes d'une maladie appelée lupus. Ces symptômes comprennent un érythème persistant, de la fièvre, des douleurs articulaires et de la fatigue.

- En de rares occasions, des personnes traitées par des anti-TNF ont développé un lupus.

Maladie du sang

Chez certains patients, l'organisme n'arrive plus à produire suffisamment de cellules sanguines qui aident votre organisme à lutter contre les infections ou à arrêter les saignements. Si vous avez une fièvre qui ne disparaît pas, des ecchymoses, ou si vous saignez facilement ou si vous êtes très pâle, appelez immédiatement votre médecin. Votre médecin pourra décider d'arrêter le traitement.

Si vous n'êtes pas sûr que ce qui précède vous concerne, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Gotenfia.

Vaccination

Si vous avez été vacciné ou si vous prévoyez de le faire, parlez-en à votre médecin.

- Vous ne devez pas recevoir certains vaccins (vivants) pendant votre traitement par Gotenfia.
- Certaines vaccinations peuvent provoquer des infections. Si vous avez reçu Gotenfia pendant votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque accru de telles infections jusqu'à approximativement 6 mois après la dernière dose reçue au cours de votre grossesse. Il est important d'informer votre pédiatre et les autres professionnels de santé de votre traitement par Gotenfia afin qu'ils puissent décider quand votre bébé devra être vacciné.

Parlez-en au médecin de votre enfant concernant ses vaccinations. Si possible, votre enfant doit être à jour avec toutes les vaccinations avant d'utiliser Gotenfia.

Agents infectieux thérapeutiques

Veillez informer votre médecin si vous avez reçu récemment ou avez prévu de recevoir un traitement avec un agent infectieux thérapeutique (tel que l'instillation de BCG utilisé pour le traitement d'un cancer).

Réactions allergiques

Prévenez immédiatement votre médecin si vous développez des symptômes d'une réaction allergique après votre traitement par Gotenfia. Les symptômes d'une réaction allergique peuvent inclure un

gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant gêner la déglutition ou la respiration, une éruption cutanée, une urticaire, un gonflement des mains, des pieds ou des chevilles.

- Certaines de ces réactions peuvent être graves ou, rarement, une menace vitale.
- Certaines de ces réactions surviennent après la première administration de Gotenfia.

Enfants

Le golimumab n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 2 ans avec une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire car il n'a pas été étudié dans cette population.

Autres médicaments et Gotenfia

- Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments utilisés pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la spondyloarthrite axiale non radiographique ou de la rectocolite hémorragique.
- Vous ne devez pas prendre Gotenfia avec des médicaments contenant la substance active anakinra ou abatacept. Ces médicaments sont utilisés pour traiter des maladies rhumatoïdes.
- Veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments qui affectent votre système immunitaire.
- Vous ne devez pas recevoir certains vaccins (vivants) pendant l'utilisation de Gotenfia.

Si vous n'êtes pas sûr que l'un des cas ci-dessus vous concerne, veuillez-en parler à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Gotenfia.

Grossesse et allaitement

Avertissez votre médecin avant de prendre Gotenfia si :

- Vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir au cours du traitement par Gotenfia. Il y a peu d'informations sur les effets de ce médicament chez la femme enceinte. Si vous êtes traitée par Gotenfia, vous devez éviter de tomber enceinte en utilisant une méthode contraceptive appropriée pendant la durée du traitement et pendant au moins 6 mois après la dernière injection de Gotenfia. Gotenfia ne doit être utilisé pendant la grossesse que si cela est clairement nécessaire pour vous.
- Avant de débiter l'allaitement, votre dernière injection de Gotenfia doit avoir été effectuée au moins 6 mois avant. Vous devez arrêter d'allaiter si vous prévoyez de prendre Gotenfia.
- Si vous avez reçu Gotenfia au cours de votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque accru d'infections. Il est important d'informer votre pédiatre et les autres professionnels de santé de votre traitement par Gotenfia avant que votre bébé ne soit vacciné (pour plus d'informations voir rubrique sur la vaccination).

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le golimumab a un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Vous pouvez toutefois ressentir des vertiges après l'injection de Gotenfia. Si cela se produit, ne conduisez pas de véhicules, n'utilisez pas de machine.

Gotenfia contient du latex et du polysorbate 80

Hypersensibilité au latex

Une partie de la seringue préremplie, le protège aiguille contient du latex. Le latex pouvant provoquer des réactions allergiques sévères, si vous êtes allergique au latex ou si la personne qui s'occupe de vos soins l'est discutez-en avec votre médecin avant de prendre Gotenfia.

Gotenfia contient du polysorbate 80

Ce médicament contient 0,1 mg de polysorbate 80 par dose de 50 mg (0,5 mL). Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous ou votre enfant présentez des allergies connues.

3. Comment prendre Gotenfia

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quelle quantité de Gotenfia sera administrée

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, et spondyloarthrite axiale y compris spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique :

- La dose recommandée est de 50 mg (le contenu d'une seringue préremplie) administrée une fois par mois, chaque fois à la même date.
- Contactez votre médecin avant de prendre votre quatrième dose. Votre médecin déterminera si vous pouvez poursuivre le traitement par Gotenfia.
 - Si vous pesez plus de 100 kg, la dose pourra éventuellement être augmentée à 100 mg (le contenu de 2 seringues préremplies) administrée une fois par mois, chaque fois à la même date.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire :

- Chez les patients pesants au moins 40 kg, la dose recommandée est de 50 mg administrée une fois par mois, chaque fois à la même date. Votre médecin vous indiquera quelle dose utiliser.
- Contactez votre médecin avant de prendre la quatrième dose. Votre médecin de votre enfant déterminera si vous pouvez poursuivre le traitement par Gotenfia.

Rectocolite hémorragique

- Le tableau ci-dessous montre comment vous allez normalement utiliser ce médicament.

Traitement initial	Dose initiale de 200 mg (le contenu de 4 seringues préremplies) suivie de 100 mg (le contenu de 2 seringues préremplies) 2 semaines plus tard.
Traitement d'entretien	• Chez les patients pesant moins de 80 kg, 50 mg (le contenu de 1 seringue préremplie) 4 semaines après votre dernier traitement, puis par la suite toutes les 4 semaines. Votre médecin peut décider de prescrire 100 mg (le contenu de 2 seringues préremplies), selon la manière dont Gotenfia agit sur vous. • Chez les patients pesant 80 kg ou plus, 100 mg (le contenu de 2 seringues préremplies) 4 semaines après votre dernier traitement, puis par la suite toutes les 4 semaines.

Comment Gotenfia est-il administré

- Gotenfia est administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée).
- Au début, votre médecin ou infirmière pourra vous faire l'injection. Toutefois, vous et votre médecin pouvez décider que vous êtes capable de vous injecter vous-même Gotenfia. Dans ce cas, vous serez formé(e) sur la manière d'injecter vous-même Gotenfia.

Si vous avez des questions à ce sujet, parlez-en à votre médecin. Vous trouverez les « Instructions d'utilisation » à la fin de cette notice.

Si vous avez pris plus de Gotenfia que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé ou si l'on vous a administré plus de Gotenfia que vous n'auriez dû en recevoir (soit en injectant une dose trop importante en une fois, soit en faisant des injections trop fréquentes), veuillez informer immédiatement votre médecin ou votre pharmacien. Gardez toujours avec vous le carton d'emballage, même s'il est vide, et cette notice.

Si vous oubliez de prendre Gotenfia

Si vous oubliez de prendre Gotenfia à la date prévue, injectez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

À quel moment injecter la dose suivante :

- Si vous avez moins de 2 semaines de retard, injectez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez et poursuivez selon votre calendrier initial.
- Si vous avez plus de 2 semaines de retard, injectez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez et demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien pour savoir quand prendre la dose suivante.

Si vous n'êtes pas sûr de savoir quoi faire, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez de prendre Gotenfia

Si vous envisagez d'arrêter de prendre Gotenfia, parlez-en d'abord avec votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière.

4. Effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Certains patients peuvent développer des effets indésirables graves qui nécessitent un traitement approprié. Le risque de certains effets indésirables est plus élevé avec une dose de 100 mg comparé à une dose de 50 mg. Des effets indésirables peuvent se manifester même plusieurs mois après la dernière injection.

Veuillez informer immédiatement votre médecin si vous constatez l'un des effets indésirables graves suivants de Gotenfia qui comprennent :

- **réactions allergiques qui peuvent être graves, ou rarement devenir une menace pour la vie (rare).** Les symptômes d'une réaction allergique peuvent comprendre un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant gêner la déglutition ou la respiration, une éruption cutanée, une urticaire, un gonflement des mains, des pieds ou des chevilles. Certaines de ces réactions surviennent après la première administration de golimumab.
- **infections graves (y compris la TB, les infections bactériennes y compris les infections graves du sang et la pneumonie, les infections fongiques graves et les autres infections opportunistes) (fréquent).** Les symptômes d'une infection peuvent comprendre fièvre, fatigue, toux (persistante), essoufflement, symptômes pseudo-grippaux, perte de poids, sueurs nocturnes, diarrhée, plaies, problèmes dentaires et une sensation de brûlure à la miction.
- **réactivation du virus de l'hépatite B si vous êtes porteur ou avez déjà eu l'hépatite B (rare).** Les symptômes peuvent comprendre un jaunissement de la peau et des yeux, urines de couleur brun foncé, douleurs abdominales du côté droit, fièvre, nausées, vomissements et sensations de fatigue intense.
- **maladie du système nerveux telle que sclérose en plaques (rare).** Les symptômes des troubles du système nerveux peuvent comprendre une altération de votre vision, faiblesse dans vos bras ou vos jambes, engourdissement ou sensation de picotement dans n'importe quelle partie de votre corps.
- **cancer des ganglions lymphatiques (lymphome) (rare).** Les symptômes d'un lymphome peuvent comprendre un gonflement des ganglions lymphatiques, perte de poids, ou fièvre.
- **insuffisance cardiaque (rare).** Les symptômes d'une insuffisance cardiaque peuvent comprendre un essoufflement ou gonflement de vos pieds.
- **signes de troubles du système immunitaire appelé :**
 - **lupus (rare).** Les symptômes peuvent comprendre une douleur articulaire ou éruption sensible au soleil sur les joues ou les bras.
 - **sarcoïdose (rare).** Les symptômes peuvent comprendre une toux persistante, un essoufflement, une douleur thoracique, de la fièvre, un gonflement des ganglions lymphatiques, une perte de poids, des éruptions cutanées, et une vision floue.

- **gonflement des petits vaisseaux sanguins (vascularite) (rare).** Les symptômes peuvent comprendre de la fièvre, des maux de tête, une perte de poids, des sueurs nocturnes, des éruptions cutanées et des troubles nerveux tels que engourdissement et picotement.
- **cancer de la peau (peu fréquent).** Les symptômes du cancer de la peau peuvent comprendre des changements dans l'apparence de votre peau ou une excroissance de votre peau.
- **maladie du sang (fréquent).** Les symptômes d'une maladie du sang peuvent comprendre une fièvre persistante, ecchymoses ou saignements survenant facilement ou pâleur.
- **cancer du sang (leucémie) (rare).** Les symptômes de la leucémie peuvent comprendre de la fièvre, une sensation de fatigue, des infections fréquentes, une tendance aux ecchymoses, et des sueurs nocturnes.

Veillez informer immédiatement votre médecin si vous constatez un des symptômes ci-dessus.

Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été observés avec le golimumab :

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- Infections des voies respiratoires hautes, mal de gorge ou enrouement, écoulement nasal

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Anomalies du bilan hépatique (augmentation des enzymes hépatiques) décelées au cours d'analyses de sang faites par votre médecin.
- Sensation de vertige
- Maux de tête
- Sensation d'engourdissement ou de fourmillements
- Infections fongiques superficielles
- Abcès
- Infections bactériennes (telle que cellulite)
- Faible nombre de globules rouges dans le sang
- Faible nombre de globules blancs dans le sang
- Test sanguin positif au lupus
- Réactions allergiques
- Indigestion
- Douleur à l'estomac
- Sensation de ne pas être bien (nausées)
- Grippe
- Bronchite
- Infection des sinus
- Herpès labial
- Hypertension
- Fièvre
- Asthme, essoufflement, sifflement
- Troubles de l'estomac et de l'intestin comprenant inflammation de la muqueuse de l'estomac et du côlon et pouvant provoquer de la fièvre
- Douleur et ulcères au niveau de la bouche
- Réactions au site d'injection (notamment rougeur, rigidité, douleurs, hématome, démangeaisons, fourmillements et irritation)
- Perte de cheveux
- Éruptions cutanées et démangeaisons de la peau
- Difficulté à dormir
- Dépression
- Sensation de faiblesse
- Fractures osseuses
- Gêne dans la poitrine

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Infection rénale

- Cancers, y compris cancer de la peau et grosseurs non cancéreuses ou masses, y compris les grains de beauté
- Vésicules cutanées
- Infection grave affectant tout le corps (septicémie), parfois accompagnée d'une diminution de la pression artérielle (choc septique)
- Psoriasis (y compris sur les paumes de vos mains et/ou sur les plantes de vos pieds et/ou sous forme de vésicules)
- Faible nombre de plaquettes
- Faible nombre à la fois de plaquettes, globules rouges et globules blancs
- Troubles thyroïdiens
- Augmentation du taux de sucre dans le sang
- Augmentation du taux de cholestérol dans le sang
- Troubles de l'équilibre
- Troubles de la vision
- Inflammation de l'œil (conjonctivite)
- Allergie de l'œil
- Sensation de battements irréguliers du cœur
- Rétrécissements des vaisseaux sanguins du cœur
- Caillots sanguins
- Rougeur
- Constipation
- Etat inflammatoire chronique des poumons
- Reflux acide
- Calculs biliaires
- Troubles du foie
- Troubles mammaires
- Troubles menstruels

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Défaillance de la moelle osseuse dans la production des cellules sanguines
- Forte diminution du nombre de globules blancs
- Infections des articulations ou des tissus les entourant
- Retard de cicatrisation
- Inflammation des vaisseaux sanguins des organes internes
- Leucémie
- Mélanome (un type de cancer de la peau)
- Carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau)
- Réactions lichénoïdes (éruption cutanée violet-rougeâtre avec démangeaisons et/ou lignes gris-blanc filiformes sur les muqueuses)
- Desquamation de la peau
- Troubles immunitaires qui pourraient affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (le plus souvent sous forme d'une sarcoïdose)
- Douleur et coloration anormale des doigts ou des orteils
- Perturbation du goût
- Troubles de la vessie
- Troubles des reins
- Inflammation des vaisseaux sanguins de votre peau qui entraîne une éruption cutanée

Effets indésirables pour lesquels la fréquence est indéterminée (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles) :

- Un type rare de cancer sanguin affectant principalement des personnes jeunes (lymphome à cellule T hépatosplénique)
- Sarcome de Kaposi, un cancer rare lié à l'infection par l'herpès virus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau.

- Aggravation d'une maladie appelée dermatomyosite (se traduisant par une éruption cutanée accompagnée d'une faiblesse musculaire)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Gotenfia

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
- Conservez la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- Ce médicament peut également être conservé en dehors du réfrigérateur à des températures allant jusqu'à 25°C maximum pendant une période unique allant jusqu'à 15 jours, mais sans dépasser la date de péremption initiale imprimée sur la boîte. Inscrivez la nouvelle date de péremption sur la boîte avec le jour/mois/année (pas plus de 15 jours après que le médicament ait été retiré du réfrigérateur). Ne remettez pas ce médicament au réfrigérateur s'il a été conservé à température ambiante. Jetez le médicament s'il n'a pas été utilisé avant la nouvelle date de péremption ou avant la date de péremption imprimée sur la boîte, en tenant compte de la première de ces deux dates.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le liquide n'est pas limpide à légèrement jaune, opalescent ou si le liquide contient des particules étrangères.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Gotenfia

- La substance active est le golimumab. Une seringue préremplie de 0,5 ml contient 50 mg de golimumab.
- Les autres composants sont la L-histidine, le monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, le tréhalose, le polysorbate 80 (E 433) et l'eau pour préparations injectables. Pour plus d'informations sur le polysorbate 80, voir la rubrique 2.

Qu'est-ce que Gotenfia et contenu de l'emballage extérieur

Gotenfia est présenté sous la forme d'une solution injectable en seringue préremplie à usage unique. Gotenfia est disponible en boîte contenant 1 seringue préremplie et 3 seringues préremplies. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

La solution est limpide à légèrement opalescente et incolore à légèrement jaunâtre. Ne pas utiliser Gotenfia si la solution est jaunie, trouble ou si vous y voyez des particules étrangères.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

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

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Tel: +30 2106664667

España

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

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

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

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

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

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

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

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Κύπρος
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>.

INSTRUCTIONS D'UTILISATION

Si vous souhaitez vous injecter vous-même Gotenfia, vous devez avoir été formé par un professionnel de santé à la préparation et à l'administration de l'injection. Si vous n'avez pas reçu cette formation, veuillez contacter votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien afin de programmer une séance de formation.

Dans ces instructions :

1. Préparation de la seringue préremplie
2. Choix et préparation du site d'injection
3. Injection du médicament
4. Après l'injection

Le schéma ci-dessous (voir figure 1) montre à quoi ressemble la seringue préremplie.

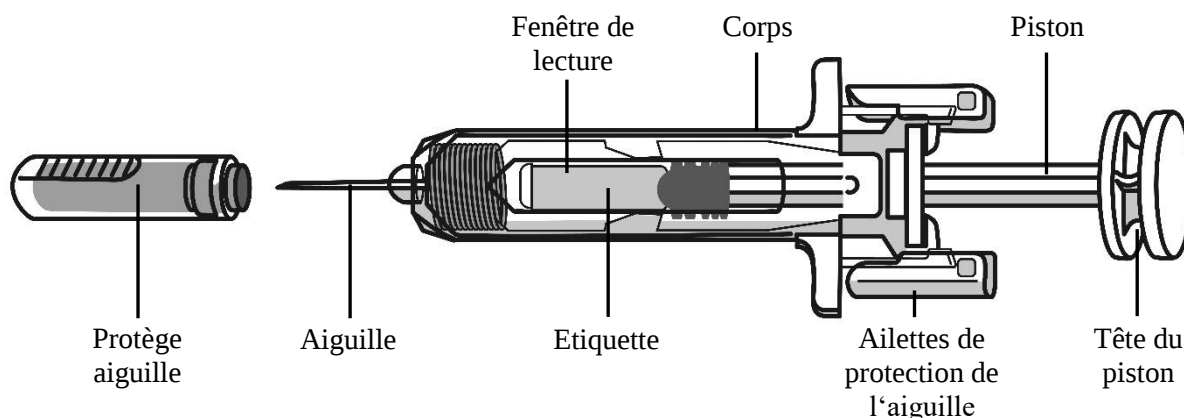


Figure 1

1. Préparation à l'utilisation de la seringue préremplie

Tenez la seringue préremplie par le corps de la seringue préremplie

- Ne la tenez pas par la tête du piston, le piston, les ailettes de protection de l'aiguille, ou le protège aiguille.
- Ne tirez à aucun moment sur le piston.
- Ne secouez à aucun moment la seringue préremplie.
- Ne retirez pas le protège aiguille de la seringue préremplie avant d'y être invité.

Vérifiez le nombre de seringues préremplies

Vérifiez les seringues préremplies pour vous assurer :

- du nombre de seringues préremplies et de l'exactitude du dosage
 - Si votre dose est de 50 mg, vous recevrez une seringue préremplie de 50 mg
 - Si votre dose est de 100 mg, vous recevrez deux seringues préremplies de 50 mg et vous devrez vous administrer deux injections. Choisissez deux endroits différents pour ces injections (par exemple, une injection dans la cuisse droite et l'autre injection dans la cuisse gauche) et administrez les injections l'une après l'autre.
 - Si votre dose est de 200 mg, vous recevrez quatre seringues préremplies de 50 mg et vous devrez vous administrer quatre injections. Choisissez des endroits différents pour ces injections et administrez les injections l'une après l'autre.

Vérifiez la date de péremption (voir la figure 2)

- Vérifiez la date de péremption imprimée ou inscrite sur la boîte.
- Vérifiez la date de péremption (indiquée par « EXP ») sur l'étiquette au travers de la fenêtre d'observation sur le corps de la seringue préremplie.

- Si vous n'arrivez pas à voir la date de péremption au travers de la fenêtre d'observation, tenez la seringue préremplie par son corps et tournez le protège aiguille jusqu'à ce que la date de péremption apparaisse dans la fenêtre d'observation.

N'utilisez pas la seringue préremplie si la date de péremption est dépassée. La date de péremption imprimée fait référence au dernier jour du mois. Veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien si vous avez besoin d'aide.

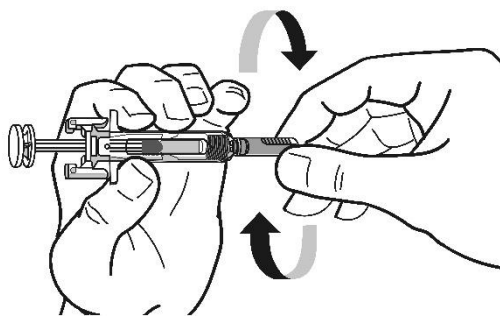


Figure 2

Patentez 30 minutes pour permettre à la seringue préremplie d'atteindre la température ambiante

- Afin de garantir une injection correcte, laissez la seringue préremplie à température ambiante hors de sa boîte pendant 30 minutes et hors de la portée des enfants.

Ne réchauffez pas la seringue d'une autre manière (par exemple, ne la mettez pas au four micro-ondes ni dans l'eau chaude).

N'enlevez pas le protège aiguille de la seringue préremplie pendant qu'elle se réchauffe à température ambiante.

Préparez le reste du matériel

Pendant que vous patientez, vous pouvez préparer le reste du matériel, notamment un tampon imbibé d'alcool, du coton ou de la gaze ainsi qu'un collecteur de déchets.

Vérifiez le liquide dans la seringue préremplie

- Tenez la seringue préremplie par son corps avec le protège aiguille dirigée vers le bas.
- Regardez au travers de la fenêtre d'observation afin de vous assurer que le liquide dans la seringue préremplie est limpide à légèrement opalescent et qu'il est incolore à légèrement jaune.
- Si vous n'arrivez pas à voir le liquide au travers de la fenêtre d'observation, tenez la seringue préremplie par son corps et tournez le protège aiguille jusqu'à ce que le liquide apparaisse dans la fenêtre d'observation (voir figure 2).

N'utilisez pas la seringue préremplie si le liquide n'est pas de la bonne couleur, est trouble ou s'il contient des particules plus grandes. Si c'est le cas, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

2. Choisir et préparer le site d'injection (voir figure 3)

- Le médicament s'injecte généralement sur le devant du milieu des cuisses.
- Vous pouvez également l'injecter en-dessous de l'estomac (abdomen) sous le nombril, sauf dans la zone d'environ 5 cm directement en-dessous du nombril.
- N'injectez pas dans des zones où la peau présente un hématome ou est sensible, rouge, squameuse, rigide ou au niveau d'une cicatrice ou de vergetures.
- Si plusieurs injections sont nécessaires, les injections doivent être administrées à différents endroits du corps.

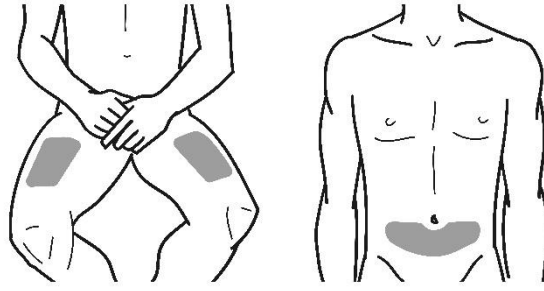


Figure 3

Choix du site d'injection pour la personne soignante (voir figure 4)

- Si l'injection est faite par une personne soignante, elle peut également injecter le produit sur la partie extérieure du bras.
- Encore une fois, tout endroit mentionné peut être utilisé, quelle que soit votre morphologie.

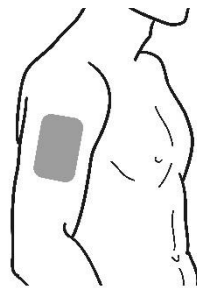


Figure 4

Préparez le site d'injection

- Lavez-vous bien les mains au savon et à l'eau chaude.
 - Nettoyez le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.
 - Laissez sécher la peau avant d'injecter. Ne pas éventer ni souffler sur la zone nettoyée.
- Ne touchez plus cette zone avant d'effectuer l'injection.

3. Injectez le médicament

Ne retirez pas le protège aiguille avant d'être prêt à injecter. Le médicament doit être injecté dans les 5 minutes suivant le retrait du protège aiguille.

Ne touchez pas le piston lors du retrait du protège aiguille.

Retirez le protège aiguille (figure 5)

- Lorsque vous êtes prêt à effectuer l'injection, tenez le corps de la seringue préremplie avec une main.
- Retirez selon une ligne droite le protège aiguille et jetez-le après l'injection. Ne touchez pas le piston lors du retrait du protège aiguille.
- Vous pouvez observer une bulle d'air dans la seringue préremplie ou une goutte de liquide à l'extrémité de l'aiguille. La présence de la bulle d'air ou goutte de liquide est normale et aucune d'entre elles ne nécessite d'être retirée.
- Injectez la dose immédiatement après avoir retiré le protège aiguille.

Ne touchez pas l'aiguille ou évitez qu'elle n'entre en contact avec une surface.

N'utilisez pas la seringue préremplie si elle est tombée alors que le protège aiguille était retiré. Si cela se produit, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

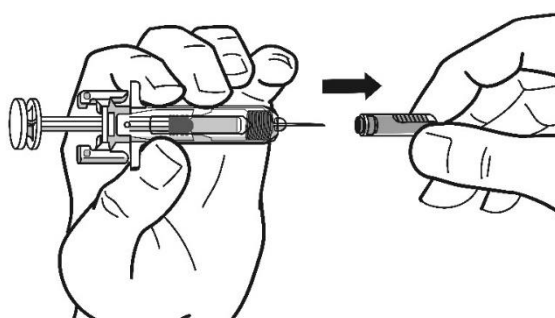


Figure 5

Position de la seringue préremplie lors de l'injection

- Tenez le corps de la seringue préremplie avec une main entre le majeur et l'index et placez le pouce au-dessus de la tête du piston et utilisez l'autre main pour pincer légèrement la surface de la peau que vous avez préalablement nettoyée. Maintenez fermement. Ne tirez pas sur le piston.

Injectez le médicament

- Réalisez un angle d'environ 45° entre l'aiguille et la peau pincée. En un seul mouvement rapide, insérez l'aiguille dans la peau autant que possible (voir figure 6).

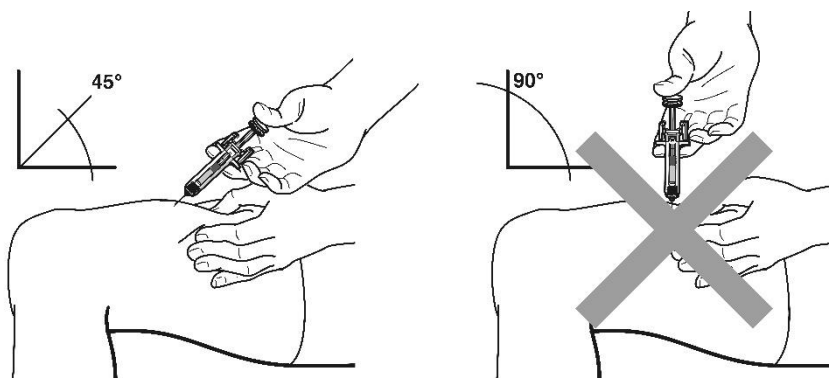


Figure 6

- Injectez la totalité du médicament en enfonçant le piston jusqu'à ce que la tête du piston se trouve entièrement entre les ailettes de protection de l'aiguille (voir figure 7).

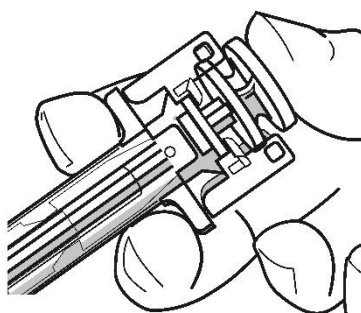


Figure 7

- Lorsque le piston est poussé aussi loin que possible, maintenez appuyé votre pouce sur la tête du piston, retirez l'aiguille et relâchez la peau (voir figure 8).

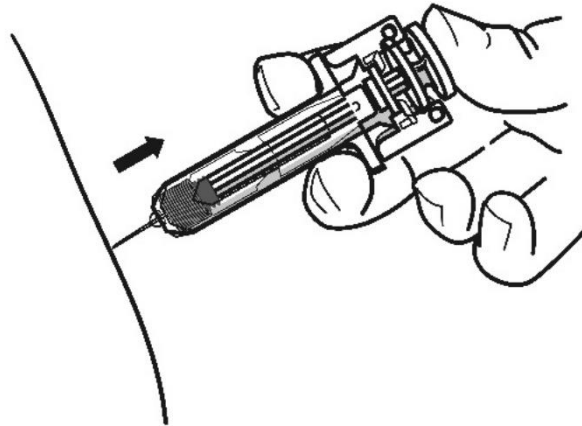


Figure 8

- Retirez doucement votre pouce de la tête du piston pour permettre à la seringue préremplie vide de se déplacer jusqu'à ce que la totalité de l'aiguille rentre dans le protège aiguille, comme le montre la figure 9 :

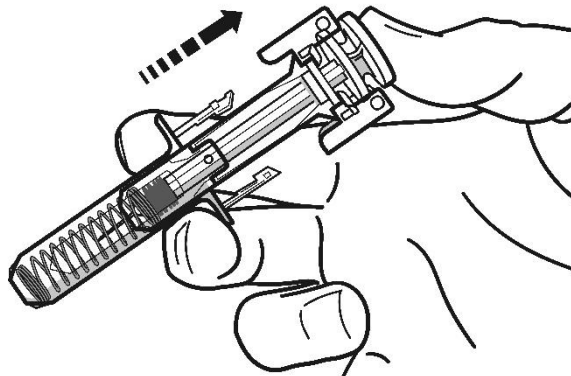


Figure 9

4. Après l'injection

Utilisez un coton ou de la gaze

- Il est possible qu'un peu de sang ou de liquide apparaisse sur le site d'injection. Cela est normal.
- Vous pouvez appuyer avec un coton ou de la gaze sur le site d'injection pendant 10 secondes.
- Vous pouvez appliquer un petit pansement sur le site d'injection, si nécessaire.

Ne frottez pas la peau.

Jetez la seringue préremplie (voir figure 10)

- Jetez immédiatement la seringue préremplie dans un collecteur de déchets. Assurez-vous d'éliminer le collecteur comme votre médecin ou infirmière vous l'a indiqué.

N'essayez pas de recouvrir l'aiguille.

Pour votre sécurité et votre santé et la sécurité d'autrui, ne réutilisez jamais la seringue préremplie.

Si vous avez un doute sur le bon déroulement de l'injection, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.



Figure 10

Notice : information de l'utilisateur

Gotenfia 100 mg, solution injectable en seringue préremplie golimumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Votre médecin vous remettra également une carte patient contenant des informations importantes de sécurité que vous devez connaître avant et pendant le traitement par Gotenfia.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Gotenfia et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Gotenfia
3. Comment prendre Gotenfia
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Gotenfia
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Gotenfia et dans quel cas est-il utilisé

Gotenfia contient une substance active appelée golimumab.

Gotenfia appartient à un groupe de médicaments appelés « agents bloquants du TNF ». Il est utilisé **chez les adultes** présentant les maladies inflammatoires suivantes :

- Polyarthrite rhumatoïde
- Rhumatisme psoriasique
- Spondyloarthrite axiale y compris spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique
- Rectocolite hémorragique

Gotenfia agit en bloquant l'action d'une protéine appelée « facteur nécrosant des tumeurs alpha » (TNF- α). Cette protéine est impliquée dans le processus inflammatoire de l'organisme, et en la bloquant, l'inflammation de l'organisme peut être réduite.

Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations. Si vous présentez une polyarthrite rhumatoïde active, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Gotenfia pourrait vous être prescrit et vous le prendrez en association avec un autre médicament appelé méthotrexate afin de :

- Réduire les signes et symptômes de votre maladie.
- Ralentir la destruction de vos os et de vos articulations.
- Améliorer vos capacités physiques.

Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations, généralement associée au psoriasis, une maladie inflammatoire de la peau. Si vous êtes atteint de rhumatisme psoriasique actif, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Gotenfia pourrait vous être prescrit afin de :

- Réduire les signes et symptômes de votre maladie.
- Ralentir la destruction de vos os et de vos articulations.
- Améliorer vos capacités physiques.

Spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique

La spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale non radiographique sont des maladies inflammatoires de la colonne vertébrale. Si vous êtes atteint de spondylarthrite ankylosante ou de spondyloarthrite axiale non radiographique, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Gotenfia pourrait vous être prescrit afin de :

- Réduire les signes et symptômes de votre maladie.
- Améliorer vos capacités physiques.

Rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire des intestins. Si vous êtes atteint de rectocolite hémorragique, vous recevrez initialement d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, Gotenfia vous sera administré pour traiter votre maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Gotenfia

NE prenez JAMAIS Gotenfia

- Si vous êtes allergique au golimumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous avez la tuberculose (TB) ou une autre infection grave.
- Si vous présentez une insuffisance cardiaque modérée à sévère.

Si vous n'êtes pas sûr de savoir si l'une des mentions ci-dessus vous concerne, veuillez consulter votre médecin, pharmacien ou infirmière avant de prendre Gotenfia.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmière avant de prendre Gotenfia.

Infections

Informez immédiatement votre médecin si vous avez déjà ou si vous développez des symptômes d'infection pendant ou après votre traitement par Gotenfia. Les symptômes d'infection comprennent : fièvre, toux, essoufflement, symptômes pseudo-grippaux, diarrhée, plaies, problèmes dentaires ou sensation de brûlure à la miction.

- Vous pouvez contracter plus facilement des infections pendant votre traitement par Gotenfia.
- Les infections peuvent progresser plus rapidement et être éventuellement plus graves. De plus, certaines infections antérieures pourraient réapparaître.

Tuberculose (TB)

Informez immédiatement votre médecin si vous développez des symptômes de la TB pendant ou après votre traitement. Les symptômes de la TB comprennent : toux persistante, perte de poids, fatigue, fièvre ou sueurs nocturnes.

- Des cas de TB ont été rapportés chez des patients traités par le golimumab, dans de rares cas, même chez des patients qui ont été traités avec des médicaments contre la TB. Votre médecin vous fera faire des tests de dépistage de la TB et les inscrira sur votre carte patient.
- Il est très important que vous informiez votre médecin si vous avez déjà eu la TB ou si vous avez été en contact avec une personne qui a eu ou qui a actuellement la TB.

- Si votre médecin pense que vous présentez un risque de TB, vous pourrez recevoir un traitement antituberculeux avant de commencer le traitement par Gotenfia.

Virus de l'hépatite B (VHB)

- Veuillez informer votre médecin si vous êtes porteur du VHB ou si vous avez ou avez eu une hépatite B avant de prendre Gotenfia.
- Veuillez informer votre médecin si vous pensez que vous pourriez être exposé au risque de contracter le VHB
- Votre médecin doit rechercher la présence du VHB
- Le traitement par anti-TNF tel que Gotenfia risque de réactiver le VHB chez des patients porteurs du virus, ce qui peut être une menace vitale dans certains cas.

Infections fongiques invasives

Si vous avez vécu ou séjourné dans une région où des infections dues à des espèces spécifiques de champignons pouvant affecter les poumons ou d'autres parties du corps (appelées histoplasmoses, coccidioidomycose, ou blastomycose) sont fréquentes, veuillez en informer immédiatement votre médecin. Consultez votre médecin si vous ne savez pas si ces infections fongiques sont courantes dans la région où vous avez vécu ou séjourné.

Cancer et lymphome

Veuillez informer votre médecin si un lymphome (un type de cancer du sang) ou tout autre cancer vous a déjà été diagnostiqué avant de recevoir Gotenfia.

- La prise de Gotenfia ou tout autre anti-TNF peut augmenter le risque de développer un lymphome ou un autre cancer.
- Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère et d'autres maladies inflammatoires et dont l'affection dure depuis longtemps, peuvent présenter un risque plus important que la moyenne de développer un lymphome.
- Il y a eu des cas de cancers, incluant des types peu communs, chez des enfants et des adolescents traités par agents anti-TNF, qui parfois ont entraîné le décès.
- En de rares occasions, un type spécifique et sévère de lymphome, appelé lymphome T hépatosplénique, a été observé chez des patients recevant d'autres agents anti-TNF. La plupart de ces patients étaient des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin. Ce type de cancer a généralement entraîné le décès. Presque tous ces patients avaient également reçu des médicaments connus comme l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine. Informez votre médecin si vous prenez de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine avec Gotenfia.
- Les patients souffrant d'asthme persistant sévère, de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou les patients gros fumeurs peuvent présenter un risque augmenté de cancer sous Gotenfia. Si vous présentez un asthme persistant sévère, une BPCO ou si vous êtes un gros fumeur, vous devez discuter avec votre médecin afin de déterminer si le traitement par anti-TNF est approprié dans votre cas.
- Des patients traités par golimumab ont développé certains types de cancers de la peau. Veuillez informer votre médecin de tout changement d'aspect ou d'apparition de grosseurs au niveau de votre peau pendant ou après le traitement.

Insuffisance cardiaque

Veuillez informer immédiatement votre médecin si vous développez de nouveaux symptômes ou si ceux de votre insuffisance cardiaque s'aggravent. Les symptômes de l'insuffisance cardiaque comprennent un essoufflement ou un gonflement des pieds.

- L'apparition de symptômes ou l'aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive ont été rapportées avec des anti-TNF, y compris le golimumab. Certains de ces patients sont décédés.
- Si vous souffrez d'insuffisance cardiaque légère et que vous êtes traité par Gotenfia, vous devez être étroitement surveillé par votre médecin.

Troubles du système nerveux central

Veillez informer immédiatement votre médecin si vous présentez ou avez déjà présenté les symptômes d'une maladie démyélinisante, telle que la sclérose en plaques. Ces symptômes peuvent comprendre une altération de la vision, une faiblesse dans les bras ou les jambes ou encore un engourdissement ou des fourmillements à tout endroit du corps. Votre médecin décidera si vous pouvez ou non prendre Gotenfia.

Opérations ou chirurgie dentaire

- Si vous prévoyez de subir une intervention chirurgicale ou dentaire, parlez-en à votre médecin.
- Informez votre chirurgien ou le dentiste réalisant l'intervention que vous êtes sous traitement par Gotenfia en lui montrant votre carte patient.

Maladie auto-immune

Veillez informer votre médecin si vous développez des symptômes d'une maladie appelée lupus. Ces symptômes comprennent un érythème persistant, de la fièvre, des douleurs articulaires et de la fatigue.

- En de rares occasions, des personnes traitées par des anti-TNF ont développé un lupus.

Maladie du sang

Chez certains patients, l'organisme n'arrive plus à produire suffisamment de cellules sanguines qui aident votre organisme à lutter contre les infections ou à arrêter les saignements. Si vous avez une fièvre qui ne disparaît pas, des ecchymoses, ou si vous saignez facilement ou si vous êtes très pâle, appelez immédiatement votre médecin. Votre médecin pourra décider d'arrêter le traitement.

Si vous n'êtes pas sûr que ce qui précède vous concerne, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Gotenfia.

Vaccination

Si vous avez été vacciné ou si vous prévoyez de le faire, parlez-en à votre médecin.

- Vous ne devez pas recevoir certains vaccins (vivants) pendant votre traitement par Gotenfia.
- Certaines vaccinations peuvent provoquer des infections. Si vous avez reçu Gotenfia pendant votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque accru de telles infections jusqu'à approximativement 6 mois après la dernière dose reçue au cours de votre grossesse. Il est important d'informer votre pédiatre et les autres professionnels de santé de votre traitement par Gotenfia afin qu'ils puissent décider quand votre bébé devra être vacciné.

Agents infectieux thérapeutiques

Veillez informer votre médecin si vous avez reçu récemment ou avez prévu de recevoir un traitement avec un agent infectieux thérapeutique (tel que l'instillation de BCG utilisé pour le traitement d'un cancer).

Réactions allergiques

Prévenez immédiatement votre médecin si vous développez des symptômes d'une réaction allergique après votre traitement par Gotenfia. Les symptômes d'une réaction allergique peuvent inclure un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant gêner la déglutition ou la respiration, une éruption cutanée, une urticaire, un gonflement des mains, des pieds ou des chevilles.

- Certaines de ces réactions peuvent être graves ou, rarement, une menace vitale.
- Certaines de ces réactions surviennent après la première administration de Gotenfia.

Enfants et adolescents

Gotenfia 100 mg n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans).

Autres médicaments et Gotenfia

- Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments utilisés pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la spondyloarthrite axiale non radiographique ou de la rectocolite hémorragique.

- Vous ne devez pas prendre Gotenfia avec des médicaments contenant la substance active anakinra ou abatacept. Ces médicaments sont utilisés pour traiter des maladies rhumatoïdes.
- Veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments qui affectent votre système immunitaire.
- Vous ne devez pas recevoir certains vaccins (vivants) pendant l'utilisation de Gotenfia.

Si vous n'êtes pas sûr que l'un des cas ci-dessus vous concerne, veuillez-en parler à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Gotenfia.

Grossesse et allaitement

Avertissez votre médecin avant de prendre Gotenfia si :

- Vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir au cours du traitement par Gotenfia. Il y a peu d'informations sur les effets de ce médicament chez la femme enceinte. Si vous êtes traitée par Gotenfia, vous devez éviter de tomber enceinte en utilisant une méthode contraceptive appropriée pendant la durée du traitement et pendant au moins 6 mois après la dernière injection de Gotenfia. Gotenfia ne doit être utilisé pendant la grossesse que si cela est clairement nécessaire pour vous.
- Avant de débiter l'allaitement, votre dernière injection de Gotenfia doit avoir été effectuée au moins 6 mois avant. Vous devez arrêter d'allaiter si vous prévoyez de prendre Gotenfia.
- Si vous avez reçu Gotenfia au cours de votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque accru d'infections. Il est important d'informer votre pédiatre et les autres professionnels de santé de votre traitement par Gotenfia avant que votre bébé ne soit vacciné (pour plus d'informations voir rubrique sur la vaccination).

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le golimumab a un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Vous pouvez toutefois ressentir des vertiges après l'injection de Gotenfia. Si cela se produit, ne conduisez pas de véhicules, n'utilisez pas de machine.

Gotenfia contient du latex et du polysorbate 80

Hypersensibilité au latex

Une partie de la seringue préremplie, le protège aiguille contient du latex. Le latex pouvant provoquer des réactions allergiques sévères, si vous êtes allergique au latex ou si la personne qui s'occupe de vos soins l'est discutez-en avec votre médecin avant de prendre Gotenfia.

Gotenfia contient du polysorbate 80

Ce médicament contient 0,2 mg de polysorbate 80 par dose de 100 mg (1 mL). Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous ou votre enfant présentez des allergies connues.

3. Comment prendre Gotenfia

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quelle quantité de Gotenfia sera administrée

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, et spondyloarthrite axiale y compris spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique :

- La dose recommandée est de 50 mg administrée une fois par mois, chaque fois à la même date.
- Contactez votre médecin avant de prendre votre quatrième dose. Votre médecin déterminera si vous pouvez poursuivre le traitement par Gotenfia.
 - Si vous pesez plus de 100 kg, la dose pourra éventuellement être augmentée à 100 mg (le contenu de 1 seringue préremplie) administrée une fois par mois, chaque fois à la même date.

Rectocolite hémorragique

- Le tableau ci-dessous montre comment vous allez normalement utiliser ce médicament.

Traitement initial	Dose initiale de 200 mg (le contenu de 2 seringues préremplies) suivie de 100 mg (le contenu de 1 seringue préremplie) 2 semaines plus tard.
Traitement d'entretien	• Chez les patients pesant moins de 80 kg, 50 mg (la seringue préremplie de 50 mg doit être utilisée pour administrer cette dose) 4 semaines après votre dernier traitement, puis par la suite toutes les 4 semaines. Votre médecin peut décider de prescrire 100 mg (le contenu de 1 seringue préremplie), selon la manière dont Gotenfia agit sur vous. • Chez les patients pesant 80 kg ou plus, 100 mg (le contenu de 1 seringue préremplie) 4 semaines après votre dernier traitement, puis par la suite toutes les 4 semaines.

Comment Gotenfia est-il administré

- Gotenfia est administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée).
- Au début, votre médecin ou infirmière pourra vous faire l'injection. Toutefois, vous et votre médecin pouvez décider que vous êtes capable de vous injecter vous-même Gotenfia. Dans ce cas, vous serez formé(e) sur la manière d'injecter vous-même Gotenfia.

Si vous avez des questions à ce sujet, parlez-en à votre médecin. Vous trouverez les « Instructions d'utilisation » à la fin de cette notice.

Si vous avez pris plus de Gotenfia que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé ou si l'on vous a administré plus de Gotenfia que vous n'auriez dû en recevoir (soit en injectant une dose trop importante en une fois, soit en faisant des injections trop fréquentes), veuillez informer immédiatement votre médecin ou votre pharmacien. Gardez toujours avec vous le carton d'emballage, même s'il est vide, et cette notice.

Si vous oubliez de prendre Gotenfia

Si vous oubliez de prendre Gotenfia à la date prévue, injectez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

À quel moment injecter la dose suivante :

- Si vous avez moins de 2 semaines de retard, injectez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez et poursuivez selon votre calendrier initial.
- Si vous avez plus de 2 semaines de retard, injectez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez et demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien pour savoir quand prendre la dose suivante.

Si vous n'êtes pas sûr de savoir quoi faire, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez de prendre Gotenfia

Si vous envisagez d'arrêter de prendre Gotenfia, parlez-en d'abord avec votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière.

4. Effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Certains patients peuvent développer des effets indésirables graves qui nécessitent un traitement approprié. Le risque de certains effets indésirables est

plus élevé avec une dose de 100 mg comparé à une dose de 50 mg. Des effets indésirables peuvent se manifester même plusieurs mois après la dernière injection.

Veillez informer immédiatement votre médecin si vous constatez l'un des effets indésirables graves suivants de Gotenia qui comprennent :

- **réactions allergiques qui peuvent être graves, ou rarement devenir une menace pour la vie (rare).** Les symptômes d'une réaction allergique peuvent comprendre un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant gêner la déglutition ou la respiration, une éruption cutanée, une urticaire, un gonflement des mains, des pieds ou des chevilles. Certaines de ces réactions surviennent après la première administration de golimumab.
- **infections graves (y compris la TB, les infections bactériennes y compris les infections graves du sang et la pneumonie, les infections fongiques graves et les autres infections opportunistes) (fréquent).** Les symptômes d'une infection peuvent comprendre fièvre, fatigue, toux (persistante), essoufflement, symptômes pseudo-grippaux, perte de poids, sueurs nocturnes, diarrhée, plaies, problèmes dentaires et une sensation de brûlure à la miction.
- **réactivation du virus de l'hépatite B si vous êtes porteur ou avez déjà eu l'hépatite B (rare).** Les symptômes peuvent comprendre un jaunissement de la peau et des yeux, urines de couleur brun foncé, douleurs abdominales du côté droit, fièvre, nausées, vomissements et sensations de fatigue intense.
- **maladie du système nerveux telle que sclérose en plaques (rare).** Les symptômes des troubles du système nerveux peuvent comprendre une altération de votre vision, faiblesse dans vos bras ou vos jambes, engourdissement ou sensation de picotement dans n'importe quelle partie de votre corps.
- **cancer des ganglions lymphatiques (lymphome) (rare).** Les symptômes d'un lymphome peuvent comprendre un gonflement des ganglions lymphatiques, perte de poids, ou fièvre.
- **insuffisance cardiaque (rare).** Les symptômes d'une insuffisance cardiaque peuvent comprendre un essoufflement ou gonflement de vos pieds.
- **signes de troubles du système immunitaire appelé :**
 - **lupus (rare).** Les symptômes peuvent comprendre une douleur articulaire ou éruption sensible au soleil sur les joues ou les bras.
 - **sarcoïdose (rare).** Les symptômes peuvent comprendre une toux persistante, un essoufflement, une douleur thoracique, de la fièvre, un gonflement des ganglions lymphatiques, une perte de poids, des éruptions cutanées, et une vision floue.
- **gonflement des petits vaisseaux sanguins (vascularite) (rare).** Les symptômes peuvent comprendre de la fièvre, des maux de tête, une perte de poids, des sueurs nocturnes, des éruptions cutanées et des troubles nerveux tels que engourdissement et picotement.
- **cancer de la peau (peu fréquent).** Les symptômes du cancer de la peau peuvent comprendre des changements dans l'apparence de votre peau ou une excroissance de votre peau.
- **maladie du sang (fréquent).** Les symptômes d'une maladie du sang peuvent comprendre une fièvre persistante, ecchymoses ou saignements survenant facilement ou pâleur.
- **cancer du sang (leucémie) (rare).** Les symptômes de la leucémie peuvent comprendre de la fièvre, une sensation de fatigue, des infections fréquentes, une tendance aux ecchymoses, et des sueurs nocturnes.

Veillez informer immédiatement votre médecin si vous constatez un des symptômes ci-dessus.

Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été observés avec le golimumab :

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- Infections des voies respiratoires hautes, mal de gorge ou enrouement, écoulement nasal

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Anomalies du bilan hépatique (augmentation des enzymes hépatiques) décelées au cours d'analyses de sang faites par votre médecin.
- Sensation de vertige
- Maux de tête
- Sensation d'engourdissement ou de fourmillements

- Infections fongiques superficielles
- Abscesses
- Infections bactériennes (telle que cellulite)
- Faible nombre de globules rouges dans le sang
- Faible nombre de globules blancs dans le sang
- Test sanguin positif au lupus
- Réactions allergiques
- Indigestion
- Douleur à l'estomac
- Sensation de ne pas être bien (nausées)
- Grippe
- Bronchite
- Infection des sinus
- Herpès labial
- Hypertension
- Fièvre
- Asthme, essoufflement, sifflement
- Troubles de l'estomac et de l'intestin comprenant inflammation de la muqueuse de l'estomac et du côlon et pouvant provoquer de la fièvre
- Douleur et ulcères au niveau de la bouche
- Réactions au site d'injection (notamment rougeur, rigidité, douleurs, hématome, démangeaisons, fourmillements et irritation)
- Perte de cheveux
- Éruption cutanée et démangeaisons de la peau
- Difficulté à dormir
- Dépression
- Sensation de faiblesse
- Fractures osseuses
- Gêne dans la poitrine

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Infection rénale
- Cancers, y compris cancer de la peau et grossiers non cancéreux ou masses, y compris les grains de beauté
- Vésicules cutanées
- Infection grave affectant tout le corps (septicémie), parfois accompagnée d'une diminution de la pression artérielle (choc septique)
- Psoriasis (y compris sur les paumes de vos mains et/ou sur les plantes de vos pieds et/ou sous forme de vésicules)
- Faible nombre de plaquettes
- Faible nombre à la fois de plaquettes, globules rouges et globules blancs
- Troubles thyroïdiens
- Augmentation du taux de sucre dans le sang
- Augmentation du taux de cholestérol dans le sang
- Troubles de l'équilibre
- Troubles de la vision
- Inflammation de l'œil (conjonctivite)
- Allergie de l'œil
- Sensation de battements irréguliers du cœur
- Rétrécissements des vaisseaux sanguins du cœur
- Caillots sanguins
- Rougeur
- Constipation
- Etat inflammatoire chronique des poumons

- Reflux acide
- Calculs biliaires
- Troubles du foie
- Troubles mammaires
- Troubles menstruels

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Défaillance de la moelle osseuse dans la production des cellules sanguines
- Forte diminution du nombre de globules blancs
- Infections des articulations ou des tissus les entourant
- Retard de cicatrisation
- Inflammation des vaisseaux sanguins des organes internes
- Leucémie
- Mélanome (un type de cancer de la peau)
- Carcinome à cellules de Merkel (un type de cancer de la peau)
- Réactions lichénoïdes (éruption cutanée violet-rougeâtre avec démangeaisons et/ou lignes gris-blanc filiformes sur les muqueuses)
- Desquamation de la peau
- Troubles immunitaires qui pourraient affecter les poumons, la peau et les ganglions lymphatiques (le plus souvent sous forme d'une sarcoïdose)
- Douleur et coloration anormale des doigts ou des orteils
- Perturbation du goût
- Troubles de la vessie
- Troubles des reins
- Inflammation des vaisseaux sanguins de votre peau qui entraîne une éruption cutanée

Effets indésirables pour lesquels la fréquence est indéterminée (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles) :

- Un type rare de cancer sanguin affectant principalement des personnes jeunes (lymphome à cellule T hépatosplénique)
- Sarcome de Kaposi, un cancer rare lié à l'infection par l'herpès virus humain de type 8. Le sarcome de Kaposi apparaît le plus fréquemment sous la forme de lésions violacées de la peau.
- Aggravation d'une maladie appelée dermatomyosite (se traduisant par une éruption cutanée accompagnée d'une faiblesse musculaire)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament

5. Comment conserver Gotenfia

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
- Conservez la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- Ce médicament peut également être conservé en dehors du réfrigérateur à des températures allant jusqu'à 25°C maximum pendant une période unique allant jusqu'à 15 jours, mais sans dépasser la date de péremption initiale imprimée sur la boîte. Inscrivez la nouvelle date de péremption sur la boîte avec le jour/mois/année (pas plus de 15 jours après que le médicament ait été retiré du réfrigérateur). Ne remettez pas ce médicament au réfrigérateur s'il a été

conservé à température ambiante. Jetez le médicament s'il n'a pas été utilisé avant la nouvelle date de péremption ou avant la date de péremption imprimée sur la boîte, en tenant compte de la première de ces deux dates.

- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le liquide n'est pas limpide à légèrement jaune, opalescent ou si le liquide contient des particules étrangères.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Gotenfia

- La substance active est le golimumab. Une seringue préremplie de 1 ml contient 100 mg de golimumab.
- Les autres composants sont la L-histidine, le monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, le tréhalose, le polysorbate 80 (E 433) et l'eau pour préparations injectables. Pour plus d'informations sur le polysorbate 80, voir la rubrique 2.

Qu'est-ce que Gotenfia et contenu de l'emballage extérieur

Gotenfia est présenté sous la forme d'une solution injectable en seringue préremplie à usage unique. Gotenfia est disponible en boîte contenant 1 seringue préremplie et 3 seringues préremplies. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

La solution est limpide à légèrement opalescente et incolore à légèrement jaunâtre. Ne pas utiliser Gotenfia si la solution est jaunie, trouble ou si vous y voyez des particules étrangères.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Tel: +30 2106664667

España

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

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

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

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Pharm Sp. 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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>.

INSTRUCTIONS D'UTILISATION

Si vous souhaitez vous injecter vous-même Gotenfia, vous devez avoir été formé par un professionnel de santé à la préparation et à l'administration de l'injection. Si vous n'avez pas reçu cette formation, veuillez contacter votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien afin de programmer une séance de formation.

Dans ces instructions :

1. Préparation de la seringue préremplie
2. Choix et préparation du site d'injection
3. Injection du médicament
4. Après l'injection

Le schéma ci-dessous (voir figure 1) montre à quoi ressemble la seringue préremplie.

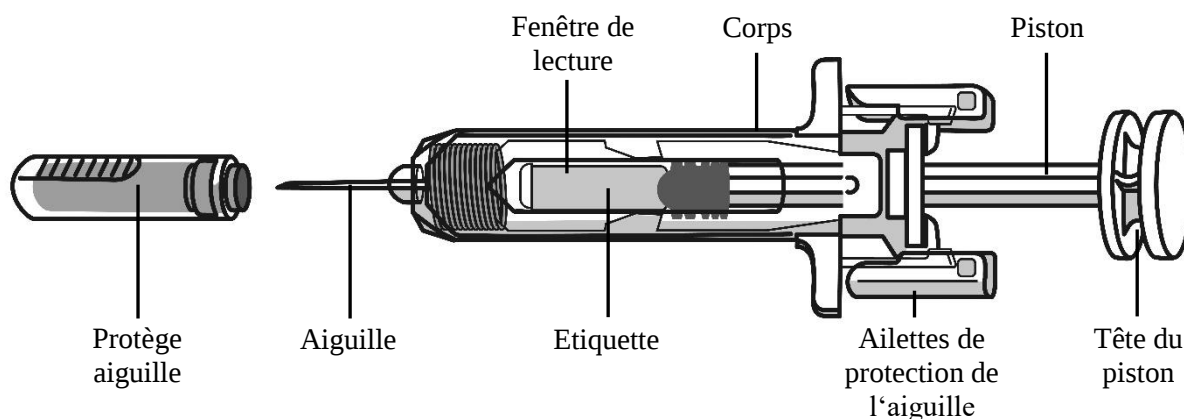


Figure 1

1. Préparation à l'utilisation de la seringue préremplie

Tenez la seringue préremplie par le corps de la seringue préremplie

- Ne la tenez pas par la tête du piston, le piston, les ailettes de protection de l'aiguille, ou le protège aiguille.
- Ne tirez à aucun moment sur le piston.
- Ne secouez à aucun moment la seringue préremplie.
- Ne retirez pas le protège aiguille de la seringue préremplie avant d'y être invité.

Vérifiez le nombre de seringues préremplies

Vérifiez les seringues préremplies pour vous assurer :

- du nombre de seringues préremplies et de l'exactitude du dosage
 - Si votre dose est de 100 mg, vous recevrez une seringue préremplie de 100 mg
 - Si votre dose est de 200 mg, vous recevrez deux seringues préremplies de 100 mg et vous devrez vous administrer deux injections. Choisissez deux endroits différents pour ces injections et administrez les injections l'une après l'autre.

Vérifiez la date de péremption (voir la figure 2)

- Vérifiez la date de péremption imprimée ou inscrite sur la boîte.
- Vérifiez la date de péremption (indiquée par « EXP ») sur l'étiquette au travers de la fenêtre d'observation sur le corps de la seringue préremplie.
- Si vous n'arrivez pas à voir la date de péremption au travers de la fenêtre d'observation, tenez la seringue préremplie par son corps et tournez le protège aiguille jusqu'à ce que la date de péremption apparaisse dans la fenêtre d'observation.

N'utilisez pas la seringue préremplie si la date de péremption est dépassée. La date de péremption imprimée fait référence au dernier jour du mois. Veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien si vous avez besoin d'aide.

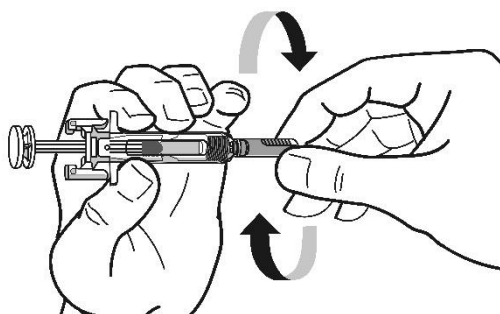


Figure 2

Patentez 30 minutes pour permettre à la seringue préremplie d'atteindre la température ambiante

- Afin de garantir une injection correcte, laissez la seringue préremplie à température ambiante hors de sa boîte pendant 30 minutes et hors de la portée des enfants.

Ne réchauffez pas la seringue d'une autre manière (par exemple, ne la mettez pas au four micro-ondes ni dans l'eau chaude).

N'enlevez pas le protège aiguille de la seringue préremplie pendant qu'elle se réchauffe à température ambiante.

Préparez le reste du matériel

Pendant que vous patientez, vous pouvez préparer le reste du matériel, notamment un tampon imbibé d'alcool, du coton ou de la gaze ainsi qu'un collecteur de déchets.

Vérifiez le liquide dans la seringue préremplie

- Tenez la seringue préremplie par son corps avec le protège aiguille dirigée vers le bas.
- Regardez au travers de la fenêtre d'observation afin de vous assurer que le liquide dans la seringue préremplie est limpide à légèrement opalescent et qu'il est incolore à légèrement jaune.
- Si vous n'arrivez pas à voir le liquide au travers de la fenêtre d'observation, tenez la seringue préremplie par son corps et tournez le protège aiguille jusqu'à ce que le liquide apparaisse dans la fenêtre d'observation (voir figure 2).

N'utilisez pas la seringue préremplie si le liquide n'est pas de la bonne couleur, est trouble ou s'il contient des particules plus grandes. Si c'est le cas, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

2. Choisir et préparer le site d'injection (voir figure 3)

- Le médicament s'injecte généralement sur le devant du milieu des cuisses.
- Vous pouvez également l'injecter en-dessous de l'estomac (abdomen) sous le nombril, sauf dans la zone d'environ 5 cm directement en-dessous du nombril.
- N'injectez pas dans des zones où la peau présente un hématome ou est sensible, rouge, squameuse, rigide ou au niveau d'une cicatrice ou de vergetures.
- Si plusieurs injections sont nécessaires, les injections doivent être administrées à différents endroits du corps.

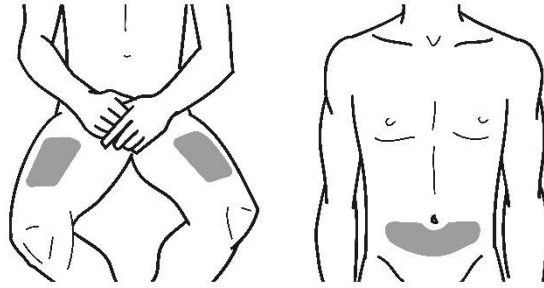


Figure 3

Choix du site d'injection pour la personne soignante (voir figure 4)

- Si l'injection est faite par une personne soignante, elle peut également injecter le produit sur la partie extérieure du bras.
- Encore une fois, tout endroit mentionné peut être utilisé, quelle que soit votre morphologie.

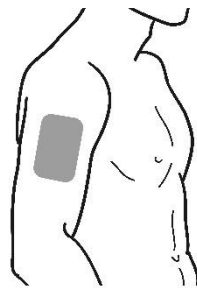


Figure 4

Préparez le site d'injection

- Lavez-vous bien les mains au savon et à l'eau chaude.
 - Nettoyez le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.
 - Laissez sécher la peau avant d'injecter. Ne pas éventer ni souffler sur la zone nettoyée.
- Ne touchez plus cette zone avant d'effectuer l'injection.

3. Injectez le médicament

Ne retirez pas le protège aiguille avant d'être prêt à injecter. Le médicament doit être injecté dans les 5 minutes suivant le retrait du protège aiguille.

Ne touchez pas le piston lors du retrait du protège aiguille.

Retirez le protège aiguille (figure 5)

- Lorsque vous êtes prêt à effectuer l'injection, tenez le corps de la seringue préremplie avec une main.
- Retirez selon une ligne droite le protège aiguille et jetez-le après l'injection. Ne touchez pas le piston lors du retrait du protège aiguille.
- Vous pouvez observer une bulle d'air dans la seringue préremplie ou une goutte de liquide à l'extrémité de l'aiguille. La présence de la bulle d'air ou goutte de liquide est normale et aucune d'entre elles ne nécessite d'être retirée.
- Injectez la dose immédiatement après avoir retiré le protège aiguille.

Ne touchez pas l'aiguille ou évitez qu'elle n'entre en contact avec une surface.

N'utilisez pas la seringue préremplie si elle est tombée alors que le protège aiguille était retiré. Si cela se produit, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

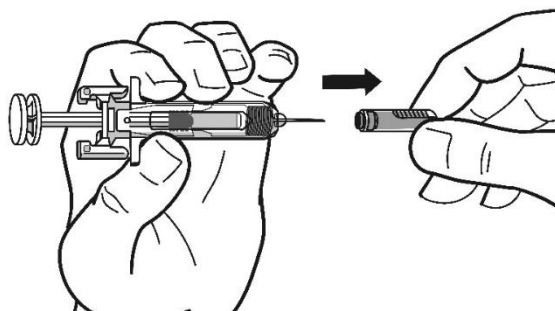


Figure 5

Position de la seringue préremplie lors de l'injection

- Tenez le corps de la seringue préremplie avec une main entre le majeur et l'index et placez le pouce au-dessus de la tête du piston et utilisez l'autre main pour pincer légèrement la surface de la peau que vous avez préalablement nettoyée. Maintenez fermement.

Ne tirez pas sur le piston.

Injectez le médicament

- Réalisez un angle d'environ 45° entre l'aiguille et la peau pincée. En un seul mouvement rapide, insérez l'aiguille dans la peau autant que possible (voir figure 6).

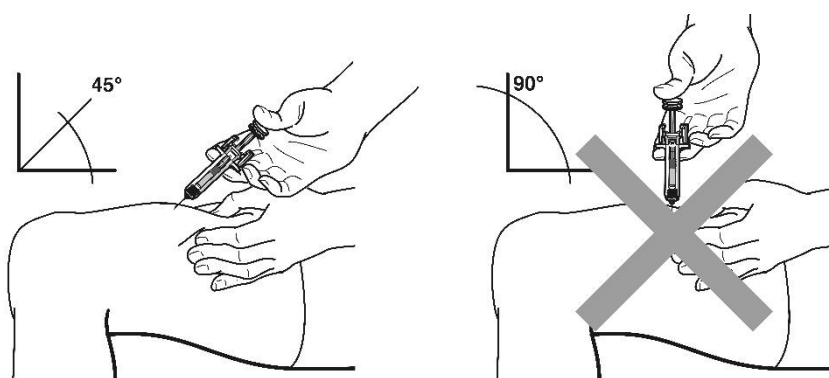


Figure 6

- Injectez la totalité du médicament en enfonçant le piston jusqu'à ce que la tête du piston se trouve entièrement entre les ailettes de protection de l'aiguille (voir figure 7).

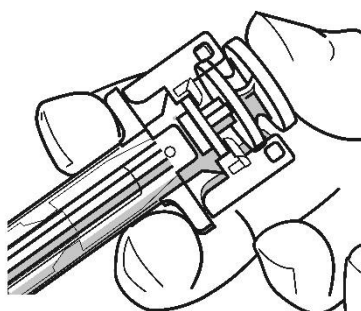


Figure 7

- Lorsque le piston est poussé aussi loin que possible, maintenez appuyé votre pouce sur la tête du piston, retirez l'aiguille et relâchez la peau (voir figure 8).

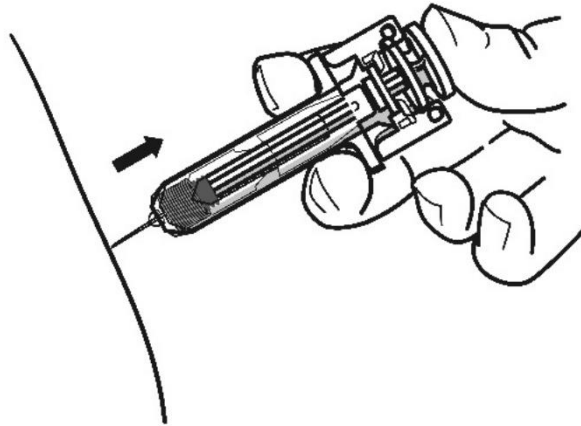


Figure 8

- Retirez doucement votre pouce de la tête du piston pour permettre à la seringue préremplie vide de se déplacer jusqu'à ce que la totalité de l'aiguille rentre dans le protège aiguille, comme le montre la figure 9 :

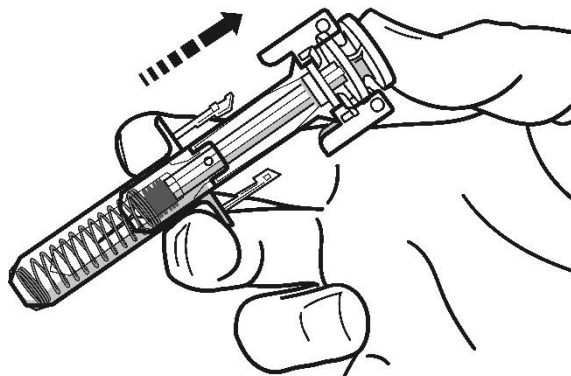


Figure 9

4. Après l'injection

Utilisez un coton ou de la gaze

- Il est possible qu'un peu de sang ou de liquide apparaisse sur le site d'injection. Cela est normal.
- Vous pouvez appuyer avec un coton ou de la gaze sur le site d'injection pendant 10 secondes.
- Vous pouvez appliquer un petit pansement sur le site d'injection, si nécessaire.

Ne frottez pas la peau.

Jetez la seringue préremplie (voir figure 10)

- Jetez immédiatement la seringue préremplie dans un collecteur de déchets. Assurez-vous d'éliminer le collecteur comme votre médecin ou infirmière vous l'a indiqué.

N'essayez pas de recouvrir l'aiguille.

Pour votre sécurité et votre santé et la sécurité d'autrui, ne réutilisez jamais la seringue préremplie.

Si vous avez un doute sur le bon déroulement de l'injection, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.



Figure 10