

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Gotenfia 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta með 0,5 ml inniheldur 50 mg af golimumabi*.

* Manna IgG1κ einstofna mótefni framleitt í frumulínum úr eggjastokkum kínverskra hamstra með DNA samrunaerfðatækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml inniheldur 0,2 mg af pólýsorbati 80.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu (stungulyf)

Lausnin er tær til lítilsháttar ópallýsandi og litlaus til ljósgul.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iktsýki

Gotenfia, í samsettri meðferð með metótrexati er ætlað til meðferðar á:

- í meðallagi alvarlegri/alvarlegri virkri iktsýki hjá fullorðnum, þegar svörun við sjúkdómstemplandi gígtarlyfjum, að metótrexati meðtöldu, hefur reynst ófullnægjandi.
- alvarlegri, virkri og versnandi iktsýki hjá fullorðnum sem hafa ekki fengið meðferð með metótrexati áður.

Sýnt hefur verið fram á með röntgengreiningu að golimumab í samsettri meðferð með metótrexati dragi úr framvindu liðskemmda og auki líkamlega færni.

Sjálfvakin barnaliðbólga

Fjölliða sjálfvakin barnaliðbólga

Gotenfia í samsettri meðferð með metótrexati er ætlað til meðferðar á fjölliða sjálfvakinni barnaliðbólgu hjá börnum 2 ára og eldri sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við fyrri meðferð með metótrexati.

Sóraliðagigt

Gotenfia, eitt og sér eða ásamt metótrexati er ætlað til meðferðar á virkri og versnandi sóraliðagigt hjá fullorðnum þegar svörun við fyrri meðferð með sjúkdómstemplandi gígtarlyfjum hefur reynst ófullnægjandi. Sýnt hefur verið fram á að golimumab dregur úr hraða á versnun liðskemmda í útlimum

samkvæmt röntgengreiningu hjá sjúklingum með samhverfar fjölfiða undirtegundir sjúkdómsins (sjá kafla 5.1) og bætir líkamlega færni.

Áslæg hryggikt

Hryggikt

Gotenfia er ætlað til meðferðar á alvarlegri, virkri hryggikt hjá fullorðnum þegar svörun við hefðbundnum meðferðum hefur reynst ófullnægjandi.

Áslæg hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu

Gotenfia er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum með alvarlega, virka áslæga hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu með hlutlæg einkenni um bólgu sem koma fram sem hækkun á C-virku próteini (CRP) og/eða staðfesting með segulómun (MRI) þegar svörun við bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) hefur reynst ófullnægjandi eða þolast ekki.

Sáraristilbólga

Gotenfia er ætlað til meðferðar við í meðallagi alvarlegri til alvarlegri sáraristilbólgu hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki svarað nægjanlega hefðbundinni meðferð, þ.m.t. barksterum og 6-mercaptopurini (6-MP) eða azathioprini (AZA), eða sem hafa ekki þolað slík lyf eða ef frábending er við notkun þeirra af læknisfræðilegri ástæðu.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðingur með reynslu í greiningu og meðferð á iktsýki, fjölfiða sjálfvakinni barnaliðbólgu, sóraliðagigt, hryggikt, áslægri hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu eða sáraristilbólgu skal hefja og annast meðferð. Sjúklingar sem fá meðferð með Gotenfia eiga að fá sérstakt sjúklingakort.

Skammtar

Iktsýki

Gotenfia 50 mg gefið einu sinni í mánuði, sama dag hvers mánaðar. Gotenfia á að gefa samhliða metótrexati.

Sóraliðagigt, hryggikt eða áslæg hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu

Gotenfia 50 mg gefið einu sinni í mánuði, sama dag hvers mánaðar.

Fyrir allar ofangreindar ábendingar benda fyrirbyggjandi upplýsingar til að klínísk svörun komi venjulega fram innan 12. til 14. meðferðarviku (eftir 3-4 skammta). Endurskoða skal áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum þegar engar vísbendingar eru um bata á þessum tíma.

Sjúklingar sem eru þyngri en 100 kg

Fyrir allar ofangreindar ábendingar, hjá sjúklingum með iktsýki, sóraliðagigt, hryggikt eða áslæga hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu sem eru þyngri en 100 kg og sýna ekki nægilega klíníska svörun eftir 3 eða 4 skammta má hugsanlega auka skammt golimumabs í 100 mg á mánuði, en hafa skal í huga að hætta á ákveðnum alvarlegum aukaverkunum er meiri eftir 100 mg skammt en eftir 50 mg skammt (sjá kafla 4.8). Endurskoða skal áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum þegar engar vísbendingar eru um bata eftir 3 til 4 100 mg viðbótarskammta.

Sáraristilbólga

Sjúklingar sem eru léttari en 80 kg

Gotenfia gefið sem 200 mg upphafsskammtur, síðan 100 mg í 2. viku. Sjúklingar með nægilega svörun skulu fá 50 mg í 6. viku og á 4 vikna fresti eftir það. Sjúklingar með ófullnægjandi svörun geta haft gagn af því að halda áfram með 100 mg í 6. viku og á 4 vikna fresti eftir það (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar sem eru 80 kg eða þyngri
Gotenfia gefið sem 200 mg upphafsskammtur, síðan 100 mg í 2. viku og eftir það 100 mg á 4 vikna fresti (sjá kafla 5.1).

Meðan á viðhaldsmeðferð stendur má minnka barksteranotkun smám saman í samræmi við klínískar meðferðarleiðbeiningar.

Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að klínísk svörun náist venjulega innan 12-14 vikna meðferðar (eftir 4 skammta). Endurskoða skal áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem sýna engin batamerki á þessum tíma.

Ef skammtur gleymist

Ef sjúklingur gleymir að nota Gotenfia á áætluðum degi skal gefa skammtinn sem gleymdist um leið og munað er eftir því. Vara skal sjúkling við því að nota tvöfaldan skammt til að bæta upp skammtinn sem gleymdist.

Næsta skammt á að gefa samkvæmt eftirfarandi leiðbeiningum:

- ef minna en 2 vikur hafa liðið frá því að sjúklingurinn átti að nota lyfið síðast á hann að nota skammtinn sem gleymdist og nota næsta skammt samkvæmt áður ákveðinni meðferðaráætlun.
- ef meira en 2 vikur hafa liðið frá því að sjúklingurinn átti að nota lyfið á hann að nota skammtinn sem gleymdist og útbúa skal nýja meðferðaráætlun út frá þeirri dagsetningu.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá öldruðum.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Golimumab hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópum. Ekki er hægt að gefa ráðleggingar varðandi skammta.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun golimumab hjá börnum yngri en 18 ára við aðrar ábendingar en við fjölfiða sjálfvakinni barnaliðbólgu.

Fjölfiða sjálfvakinn barnaliðbólga

Gotenfia 50 mg gefið einu sinni í mánuði, á sama degi mánaðar hvert sinn, handa börnum sem vega a.m.k. 40 kg.

Ekkert lyfjaform Gotenfia er fánlegt fyrir 45 mg/0,45 ml skammt til að gefa börnum með fjölfiða sjálfvakt barnaliðbólgu sem vega minna en 40 kg. Þannig er ekki hægt að nota Gotenfia handa sjúklingum sem þurfa 45 mg/0,45 ml skammt. Ef þörf er á 45 mg/0,45 ml skammti skal í staðinn nota annað lyf sem inniheldur golimumab.

Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að klínísk svörun náist venjulega innan 12 - 14 vikna meðferðar (eftir 3-4 skammta). Endurskoða skal áframhaldandi meðferð hjá börnum sem sýna engin batamerki á þessum tíma.

Lyfjagjöf

Gotenfia er til notkunar undir húð. Ef lækurinn metur svo getur sjúklingurinn sprautað sig sjálfur, eftir viðeigandi þjálfun í inndælingu undir húð og undir eftirliti eftir því sem við á. Ráðleggja skal sjúklingum að sprauta öllu lyfinu samkvæmt leiðbeiningum um notkun í fylgiseðlinum. Ef þörf er á fleiri en einni inndælingu á að gefa inndælingarnar á mismunandi stöðum á líkamanum.

Sjá kafla 6.6 um lyfjagjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkir berklar eða aðrar alvarlegar sýkingar eins og blóðsýking og tækifærissýkingar (sjá kafla 4.4).

Í meðallagi alvarleg eða alvarleg hjartabilun (NYHA flokkur III/IV) (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Sýkingar

Fylgjast verður náið með sýkingum hjá sjúklingum m.a. berklum áður en meðferð með golimumabi hefst, meðan á henni stendur og eftir að henni lýkur. Vegna þess að brotthvarf golimumabs getur tekið allt að fimm mánuði skal fylgjast með sjúklingnum allt tímabilið. Ekki á að halda meðferð með golimumabi áfram ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu eða blóðsýkingu (sjá kafla 4.3).

Ekki á að gefa golimumab sjúklingum með virka sýkingu, sem hefur klíníska þýðingu. Gæta skal varúðar þegar íhuguð er meðferð með golimumabi hjá sjúklingum með langvarandi sýkingu eða sögu um endurtekna sýkingu. Sjúklingum skal sagt hverjir hugsanlegir áhættuþættir sýkinga eru og þeim skal ráðlagt að forðast þá eins og við á.

Sjúklingar sem taka TNF-hemla eru móttækilegri fyrir alvarlegum sýkingum. Greint hefur verið frá bakteríusýkingum (m.a. blóðsýkingu og lungnabólgu), mycobakteríusýkingu (m.a. berklum), ífarandi sveppasýkingum og tækifærissýkingum, m.a. banvænum hjá sjúklingum sem fengið hafa golimumab. Sumar þessara alvarlegu sýkinga hafa komið fram hjá sjúklingum sem hafa fengið ónæmisbælandi meðferð samhliða og þær geta auk undirliggjandi sjúkdóms, gert sjúklinginn móttækilegri fyrir sýkingum. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá nýja sýkingu meðan á meðferð með golimumabi stendur og gera nákvæma sjúkdómsgreiningu. Ef sjúklingur fær nýja alvarlega sýkingu eða blóðsýkingu á að hætta notkun golimumabs og hefja meðferð með viðeigandi sýkla- eða sveppalyfi þar til náðst hefur stjórn á sýkingunni.

Sjúklinga sem hafa búið eða ferðast til svæða þar sem mikil hætta er landlægum ífarandi sveppasýkingum eins og váfumyglu (histoplasmosis), þekjumyglu (coccidioidomycosis) eða sprotamyglu (blastomycosis) þarf að meta vandlega með tilliti til ávinnings og áhættu meðferðar með golimumabi áður en meðferð með golimumabi hefst. Hjá sjúklingum í áhættuhóp sem fá meðferð með golimumabi ætti að hafa í huga að um ífarandi sveppasýkingu geti verið að ræða ef alvarleg altæk veikindi gera vart við sig. Greining og meðferð sem byggir á reynslu á ífarandi sveppasýkingum skal, ef mögulegt er, veitt af lækni með sérfræðipækkingu á meðferð sjúklinga með ífarandi sveppasýkingar.

Berklar

Greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem nota golimumab. Á það skal bent að í flestum tilvikanna var um að ræða berkla utan lungna, ýmist staðbundna eða dreifða.

Áður en meðferð með golimumabi hefst þarf að meta alla sjúklinga með tilliti til bæði virkra og dulinna berkla. Þetta mat á að fela í sér ítarlega sjúkrasögu ef saga er um berkla eða hugsanlega fyrri umgengni við sjúklinga með virka berkla og sögu um og/eða núverandi ónæmisbælandi meðferð. Gera á viðeigandi skimunarpróf þ.e. berklahúðpróf eða blóðrannsókn og röntgenmyndatöku af lungum hjá öllum sjúklingum (staðbundnar leiðbeiningar geta átt við). Mælt er með að prófin séu skráð í sjúklingakortið. Þeir sem ávísar lyfinu eru minntir á hættuna á falskri, neikvæðri niðurstöðu berklahúðprófs, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða ónæmisbældir.

Ef virkir berklar greinast má ekki hefja meðferð með golimumabi (sjá kafla 4.3).

Ef grunur um dulda berkla vaknar skal leita samráðs við sérfræðing í meðferð berkla. Í öllum tilfellum sem greint er frá hér að neðan skal meta vandlega ávinning/áhættu af meðferð með golimumabi.

Ef duldir berklar greinast á að hefja viðeigandi fyrirbyggjandi berklameðferð í samræmi við gildandi leiðbeiningar á hverjum stað, áður en meðferð með golimumabi hefst.

Hjá sjúklingum sem hafa nokkra eða verulega áhættuþætti berkla og greinast neikvæðir fyrir duldu berklum skal íhuga meðferð við berklum áður en meðferð með golimumabi hefst. Einnig ætti að íhuga meðferð við berklum áður en byrjað er að nota golimumab hjá sjúklingum sem hafa sögu um dulda eða virka berkla og ekki er hægt að staðfesta að fullnægjandi meðferð liggja fyrir.

Greint hefur verið frá tilfellum virkra berkla hjá sjúklingum sem voru á meðferð með golimumabi meðan á meðferð við duldu berklum stóð og eftir að henni lauk. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá golimumab með tilliti til einkenna virkra berkla, þ.m.t. sjúklingum með neikvætt próf fyrir duldu berklum, sjúklingum sem eru á meðferð við duldu berklum eða sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð við berklasýkingu.

Benda skal sjúklingum á að leita til læknis ef einkenni (t.d. þrálátur hósti, rýrnun/þyngdartap, hitavella) sem benda til berklasýkingar koma fram meðan á meðferð með golimumabi stendur eða eftir að henni lýkur.

Endurvirkjun lifrabólgu B

Endurvirkjun lifrabólgu B hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem eru langvinnir berar veirunnar (jákvæð prófun yfirborðs-mótefnavaka (surface antigen positive)) við notkun TNF-hemla, þar á meðal golimumabs. Sum tilvik hafa verið banvæn.

Sjúklinga á að prófa fyrir lifrabólgu B sýkingu áður en meðferð með golimumabi er hafin. Mælt er með að sjúklingar sem eru jákvæðir fyrir lifrabólgu B sýkingu leiti ráða hjá lækni með sérfræðipækkingu í meðferð á lifrabólgu B.

Fylgjast skal náið með lifrabólgu B berum sem þurfa meðferð með golimumabi, hvað varðar einkenni virkrar lifrabólgu B sýkingar, allan meðferðartímann og í nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur. Fullnægjandi upplýsingar um meðferð með veirulyfjum til að hindra endurvirkjun lifrabólgu B liggja ekki fyrir varðandi sjúklinga sem eru lifrabólgu B berar og eru á meðferð með TNF-hemlum. Eigi endurvirkjun lifrabólgu B sér stað á að hætta meðferð með golimumabi og hefja viðeigandi veirulyfjameðferð og stuðningsmeðferð.

Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun (lymphoproliferative disorders)

Hugsanlegur þáttur meðferðar með TNF-hemlum í myndun illkynja sjúkdóma er ekki þekktur. Á grundvelli fyrirliggjandi gagna er ekki unnt að útiloka hugsanlega hættu á eitilæxli, hvítblæði eða öðrum illkynja sjúkdómum hjá sjúklingum sem fá TNF-hemla. Gæta skal varúðar þegar fyrirhugað er að hefja meðferð með TNF-hemlum hjá sjúklingum með sögu um illkynja sjúkdóm eða halda áfram meðferð hjá sjúklingum sem fá illkynja sjúkdóma.

Illkynja sjúkdómar hjá börnum

Greint hefur verið frá illkynja sjúkdómum, þar á meðal banvænum, hjá börnum, unglingum og ungu fólki (allt að 22 ára) sem fengu TNF-hemla (upphafsmeðferð ≤ 18 ára) eftir markaðssetningu. Um það bil helmingur tilvika voru eitilæxli. Hin tilvikin voru ýmsir illkynja sjúkdómar m.a. sjaldgæfir illkynja sjúkdómar sem vanalega tengjast ónæmisbælingu. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir myndun illkynja sjúkdóma hjá börnum og unglingum sem fá TNF-hemla.

Eitilæxli og hvítblæði

Í samanburðarhlutum klínískra rannsókna á öllum TNF-hemlum þar með talið golimumabi hafa fleiri tilvik eitilæxla komið í ljós á meðal sjúklinga sem fá TNF-hemla en hjá sjúklingum í samanburðarhópi. Í II. (b) og III. stigs klínískum rannsóknum á golimumabi hjá sjúklingum með iktsýki, sóraliðagigt og hryggigt var tíðni eitilæxla hærri hjá sjúklingum sem fengu golimumab en almennt má búast við. Greint hefur verið frá hvítblæði hjá sjúklingum sem fengu golimumab. Aukin grunn áhætta er á eitilæxlum og hvítblæði hjá sjúklingum með iktsýki með langvarandi, mjög virkan bólgusjúkdóm sem gerir áhættumat flóknara.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum T-frumu eitilæxlis í lifur og milta (hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL)) hjá sjúklingum á meðferð með öðrum TNF-hemlum (sjá kafla 4.8). Þessi mjög sjaldgæfa tegund T-frumu eitilæxlis er mjög ágengur sjúkdómur og er yfirleitt banvænn. Meirihluti tilvika hefur komið fyrir hjá unglingum og ungum fullorðnum karlmönnum sem voru nær allir á samhliða meðferð með azathioprini (AZA) eða 6-mercaptopurini (6-MP) við bólgusjúkdómi í þörmum. Íhuga skal vandlega mögulega hættu sem getur fylgt samsettri meðferð með AZA eða 6-MP og golimumabi. Ekki er hægt að útiloka hættu á þróun T-frumu eitilæxlis hjá sjúklingum á meðferð með TNF-hemlum.

Illkynja sjúkdómar aðrir en eitilæxli

Í samanburðarhlutum II. (b) og III. stigs klínískum rannsóknum með golimumab á iktsýki, sóraliðagigt, hryggigt og sáraristilbólgu var tíðni annarra illkynja sjúkdóma en eitilæxla (að undanskildu húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli) svipuð hjá sjúklingum sem fengu golimumab og þeim sem fengu lyfleysu.

Frumubreytingar/krabbamein í ristli

Ekki er vitað hvort meðferð með golimumabi hefur áhrif á hættu á þróun frumubreytinga eða krabbameins í ristli. Alla sjúklinga með sáraristilbólgu, sem eru í aukinni hættu á frumubreytingum eða krabbameini í ristli (t.d. sjúklingar sem hafa verið lengi með sáraristilbólgu eða eru með frumkomna gallrásarherslisbólgu (sclerosing cholangitis) eða sem eru með sögu um frumubreytingar eða krabbamein í ristli, á að skima fyrir frumubreytingum með reglulegu millibili, áður en meðferð hefst og allt sjúkdómsferlið. Þetta mat ætti að fela í sér ristilspeglun og vefjasýnatöku samkvæmt ráðleggingum á hverjum stað. Hjá sjúklingum með nýgreindar frumubreytingar sem eru á meðferð með golimumabi ætti að endurskoða vandlega einstaklingsbundna áhættu og ávinning fyrir sjúklinginn og íhuga hvort halda skuli meðferðinni áfram.

Í klínískri rannsókn þar sem notkun golimumabs hjá sjúklingum með alvarlegan þrálátan astma var metin komu fleiri tilvik eitilæxla í ljós hjá sjúklingum sem fengu golimumab en hjá samanburðarhóp (sjá kafla 4.8). Mikilvægi þessarar niðurstöðu er óþekkt.

Í klínískri rannsókn þar sem lagt var mat á notkun annars TNF-hemils, infliximabs, hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega til alvarlega langvinna lungnateppu (COPD) var greint frá fleiri illkynja sjúkdómum, einkum í lungum eða á höfuð- og hálssvæði, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með infliximabi en hjá samanburðarhópi. Allir sjúklingarnir höfðu reykt mikið. Því skal gæta varúðar við notkun sérhvers TNF-hemils hjá sjúklingum með COPD, sem og hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá illkynja sjúkdóm vegna mikilla reykninga.

Húðkrabbamein

Greint hefur verið frá sortuæxli og bjálkakrabbameini (Merkel cell carcinoma) hjá sjúklingum sem hafa fengið TNF-hemla, þ.m.t. golimumab (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að framkvæma húðskoðun reglulega, einkum hjá sjúklingum sem eru með áhættuþætti fyrir húðkrabbameini.

Hjartabilun

Greint hefur verið frá versnun hjartabilunar og nýtilkominni hjartabilun í tengslum við TNF-hemla, þ.m.t. golimumab. Sum tilvik hafa verið banvæn. Í klínískri rannsókn á öðrum TNF-hemli kom fram versnun á hjartabilun og aukin dánartíðni vegna hjartabilunar. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir með golimumabi á sjúklingum með hjartabilun. Gæta skal varúðar við notkun golimumabs hjá sjúklingum

með væga hjartabilun (NYHA flokkur I/ II). Fylgjast á náið með sjúklingum og hætta á meðferð með golimumabi hjá sjúklingum sem fá ný eða versnandi einkenni hjartabilunar (sjá kafla 4.3).

Taugasjúkdómar

Notkun TNF-hemla, m.a. golimumabs, hefur verið tengd nýjum eða versnandi klínískum einkennum og/eða vísbendingum um afmýlingarraskanir (demyelinating disorders) í miðtaugakerfinu, þar á meðal heila- og mænusigg og útlægar afmýlingarraskanir sem komið hafa fram við myndgreiningu. Hjá sjúklingum með undirliggjandi eða nýlegar afmýlingarraskanir skal íhuga vandlega ávinning og áhættu meðferðar með TNF-hemlum áður en meðferð með golimumabi hefst. Ef þessar raskanir koma fram þarf hugsanlega að hætta meðferð með golimumabi (sjá kafla 4.8).

Skurðaðgerðir

Takmörkuð reynsla liggur fyrir varðandi öryggi golimumab meðferðar hjá sjúklingum sem hafa gengist undir skurðaðgerðir, þar á meðal liðskipti. Hafa skal í huga langan helmingunartíma ef skurðaðgerð er áformuð. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem þarfnast skurðaðgerðar og eru á golimumab meðferð með tilliti til sýkinga og gera viðeigandi ráðstafanir.

Ónæmisbæling

Sá möguleiki er fyrir hendi að TNF-hemlar, þar á meðal golimumab, hafi áhrif á varnir einstakra sjúklinga gegn sýkingum og illkynja sjúkdómum þar sem TNF tekur þátt í bólgusvörun og mótar ónæmisviðbrögð í frumum.

Sjálfsnæmisferli

Hlutfallslegur skortur á TNF_{α} af völdum and-TNF meðferðar getur sett af stað sjálfsnæmisferli. Ef sjúklingar fá einkenni sem minnir á heilkenni rauðra úlfa eftir meðferð með golimumabi og eru jákvæðir fyrir mótrefnum gegn tví-strengja DNA, verður að stöðva meðferð með golimumabi (sjá kafla 4.8).

Áhrif á blóð

Greint hefur verið frá blóðfrumnafæð, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð, kyrningaleysi, vanmyndunarblóðleysi og blóðflagnafæð hjá sjúklingum sem fengu TNF-hemla þ.m.t. golimumab. Sjúklingum skal ráðlagt að leita tafarlaust læknis ef fram koma einkenni sem benda til blóðsjúkdóms (t.d. viðvarandi hiti, mar, blæðing, fölví). Ef óeðlileg blóðgildi hafa verið staðfest þarf hugsanlega að hætta meðferð með golimumabi.

Samtímis gjöf TNF-hemla og anakinra

Í klínískum rannsóknum komu alvarlegar sýkingar og daufkyrningafæð fram við samhliða notkun anakinra og annars TNF-hemils þ.e.etanercepts, án viðbótar klíníks ávinnings. Vegna eðlis aukaverkunarinnar af þessari samsettu meðferð getur svipuð eiturvekun komið fram við notkun anakinra samhliða öðrum TNF-hemlum. Samsetningin golimumab og anakinra er ekki ráðlögð.

Samtímis gjöf TNF-hemla og abatacepts

Í klínískum rannsóknum hefur samhliða gjöf TNF-hemla og abatacepts verið tengd aukinni hættu á sýkingum þar á meðal alvarlegum sýkingum samanborið við TNF-hemla eingöngu, án aukins klíníks ávinnings. Samsetningin golimumab og abatacept er ekki ráðlögð.

Notkun samhliða öðrum lífefnalyfjum

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun golimumabs samhliða öðrum lífefnalyfjum sem notuð eru til meðferðar við sömu sjúkdómum og golimumab. Samhliða gjöf golimumabs með þessum

lífefnalyfjum er ekki ráðlögð þar sem hugsanlega er aukin hætt á sýkingum og öðrum mögulegum lyfjafræðilegum milliverkunum.

Skipt á milli líffræðilegra sjúkdómstemplandi gigtarlyfja

Gæta skal varúðar og halda áfram að fylgjast með sjúklingunum þegar skipt er frá einu lífefnalyfi til annars (ólíkar sameindir eða ólíkur verkunarháttur), þar sem skörun á lífvirkni getur aukið ennfrekar hættu á aukaverkunum, þ.m.t. sýkingum.

Bólusetningar/sýkingavalda ætlaðir til meðferðar (therapeutic infectious agents)

Sjúklinga á meðferð með golimumabi má bólusetja en þó ekki með lifandi bóluefni (sjá kafla 4.5 og 4.6). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um svörun við bólusetningu með lifandi bóluefni, eða smit vegna lifandi bóluefna hjá sjúklingum sem fá and-TNF meðferð. Notkun lifandi bóluefna getur leitt til klínískra sýkinga, þ.m.t. útbreiddra sýkinga.

Önnur notkun sýkingavalda sem ætlaðir eru til meðferðar svo sem veiktra baktería (t.d. BCG ídreypingarvökva fyrir þvagblöðru til meðferðar við krabbameini) getur leitt til klínískra sýkinga, þ.m.t. útbreiðslu sýkinga. Ráðlegt er að gefa ekki sýkingavalda ætlaða til meðferðar samhliða golimumabi.

Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá alvarlegum almennum ofnæmisviðbrögðum (þ.m.t. bráðaofnæmi) eftir gjöf golimumabs. Nokkrar þessara aukaverkana komu fram eftir fyrstu gjöf golimumabs. Ef bráðaofnæmi eða annað alvarlegt ofnæmi kemur fram skal tafarlaust hætta notkun golimumabs og hefja viðeigandi meðferð.

Latexofnæmi

Nálarhlíf áfylltu sprautunnar er úr þurru náttúrulegu gúmmí sem inniheldur latex og getur valdið ofnæmisviðbrögðum hjá þeim sem eru viðkvæmir fyrir latexi.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Í III. stigs rannsóknum á iktsýki, sóraliðagigt, hryggikt og sáraristilbólgu var ekki munur á aukaverkunum, alvarlegum aukaverkunum og alvarlegum sýkingum hjá sjúklingum 65 ára og eldri sem fengu golimumab og yngri sjúklingum. Hins vegar skal gæta varúðar við meðferð hjá öldruðum og vera á varðbergi gagnvart sýkingum. Engir sjúklingar sem voru 45 ára eða eldri tóku þátt í rannsókninni á áslægri hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Sérstakar rannsóknir á golimumabi hafa ekki verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi.

Gæta skal varúðar við notkun golimumabs hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Börn

Bólusetningar

Ef mögulegt er þá er það ráðlagt að börn fái allar bólusetningar samkvæmt gildandi leiðbeiningum um ónæmisáðgerðir áður en meðferð með golimumabi er hafin (sjá Bólusetningar/sýkingavalda ætlaðir til meðferðar hér fyrir ofan).

Hjálparefni

Lyfið inniheldur 0,1 mg af pólýsorbati 80 í hverri áfylltri sprautu, sem jafngildir 0,2 mg/ml. Pólýsorbatefni geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

Hugsanleg mistök við lyfjagjöf

Gotenfia er skráð í 50 mg og 100 mg styrkleikum til notkunar undir húð. Það er mikilvægt að réttur styrkleiki sé notaður til að gefa réttan skammt sem gefinn er upp í skammtakaflanum (sjá kafla 4.2). Gæta skal þess að ávísa réttum styrkleika til að tryggja að sjúklingar fái ekki of litla skammta eða of stóra skammta.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Notkun samhliða öðrum lífefnalyfjum

Samhliða notkun golimumabs og annarra lífefnalyfja sem notuð eru til meðferðar við sömu sjúkdómum og golimumab er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Lifandi bóluefni/sýkingavaldaðar ætlaðir til meðferðar

Ekki skal gefa lifandi bóluefni samhliða golimumabi (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Ekki skal gefa sýkingavaldaðar ætlaðir eru til meðferðar samhliða golimumabi (sjá kafla 4.4).

Metótrexat

Þrátt fyrir að samhliða notkun metótrexats leiði til hærri lágstyrks golimumabs við stöðuga þéttni hjá sjúklingum með iktsýki, sóraliðagigt eða hryggigt benda niðurstöður ekki til þess að breyta þurfi skömmtum golimumabs eða metótrexats (sjá kafla 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í a.m.k 6 mánuði eftir að síðustu meðferð með golimumabi lýkur.

Meðganga

Upplýsingar liggja fyrir, sem safnað var með framsýnum hætti, um allnokkurn fjölda (u.þ.b. 400) af meðgöngum sem voru útsettar fyrir golimumabi og leiddu til fæðingar með þekktri útkomu, þ.m.t. 220 meðgöngur sem voru útsettar á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Í lýðgrundaðri rannsókn sem gerð var í Norður-Evrópu á 131 meðgöngu (og 134 ungbörnum) komu fram 6/134 (4,5%) tilvik meiriháttar meðfæddrar vansköpunar vegna útsetningar fyrir golimumabi í móðurkviði samanborið við 599/10.823 (5,5%) tilvik hjá þeim sem fengu altæka meðferð með öðrum lyfjum en líftæknilyfjum og samanborið við 4,6% tilvik hjá almennu þýði í rannsókninni. Líkindahlutföll leiðrétt fyrir gruggun voru OR 0,79 (95% CI 0,35-1,81) fyrir golimumab samanborið við altæka meðferð með öðrum lyfjum en líftæknilyfjum og OR 0,95 (95% CI 0,42-2,16) fyrir golimumab samanborið við almenna þýðið, talið upp í sömu röð.

Vegna hömlunar á TNF gæti notkun golimumabs á meðgöngu haft áhrif á eðlilegt ónæmissvar hjá nýburum. Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Takmörkuð klínísk reynsla liggur fyrir. Golimumab á eingöngu að nota á meðgöngu ef brýna nauðsyn ber til.

Golimumab fer yfir fylgju. Greinst hafa mótefni í sermi í allt að 6 mánuði hjá ungbörnum kvenna sem hafa fengið meðferð með TNF- hamlandi einstofna mótefni á meðgöngu. Því geta þessi ungbörn verið í aukinni hættu á að fá sýkingu. Ekki er ráðlagt að gefa ungbörnum sem hafa verið útsett fyrir

golimumab í móðurkviði lifandi bóluefni fyrr en 6 mánuðum eftir síðustu golimumab gjöf móður á meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort golimumab skilst út í brjóstamjólk eða hvort það frásogast eftir inntöku. Rannsóknir á öpum sýna að golimumab berst yfir í brjóstamjólk og í ljósi þess að immúnóglóbúlín skilst út í brjóstamjólk hjá mönnum ættu konur ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með golimumabi stendur og ekki a.m.k. í 6 mánuði eftir að henni lýkur.

Frjósemi

Engar rannsóknir á frjósemi hafa verið gerðar á golimumabi hjá dýrum. Rannsókn á frjósemi hjá músum með mótefnahliðstæðu sem hamlar sértækt virkni TNF- α hjá músum sýndi engin áhrif á frjósemi sem skipta máli (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Golimumab hefur minniháttar áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sundl getur hinsvegar komið fram eftir gjöf Gotenfia (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfs

Á samanburðartímabilum lykilrannsókna á iktsýki, sóraliðagigt, hryggigt, áslægri hryggigt sem ekki greinist með myndgreiningu og sáraristilbólgu var sýking í efri öndunarvegi algengasta aukaverkunin sem greint var frá hjá 12,6% sjúklinga sem fengu golimumab borið saman við 11,0% hjá samanburðarhópi. Alvarlegustu aukaverkanirnar sem greint var frá vegna golimumabs voru m.a. alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking, lungnabólga, berklar, ífarandi sveppasýkingar og tækifærissýkingar), afmýlingarraskanir, endurvirkjun lifrabólgu B, hjartabilun, sjálfsofnæmi (heilkenni sem líkist rauðum úlfum), áhrif á blóð, alvarlegt altækt ofnæmi (þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð), æðabólga, eitilæxli og hvítblæði (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 1 má sjá lista yfir aukaverkanir sem fram komu í klínískum rannsóknum með golimumabi og sem greint var frá eftir markaðssetningu á heimsvísu. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanirnar flokkaðar eftir tíðni á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1
Tafla með aukaverkunum

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Sýkingar í efri öndunarvegi (nefkoksbólga, kokbólga, barkabólga og nefslímubólga)
	Algengar	Bakteríusýkingar (t.d. netjubólga), sýkingar í neðri öndunarvegi (t.d. lungnabólga), veirusýkingar (t.d. influensa og herpes), berkjubólga, skútabólga, yfirborðssveppasýkingar, ígerð
	Sjaldgæfar:	Blóðsýking þ.m.t. sýklasótt, nýrna- og skjóðubólga
	Mjög sjaldgæfar:	Berklar, tækifærissýkingar (t.d. ífarandi sveppasýkingar [váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis), lungnabólga af völdum Pneumocystis jiroveci (pneumocystosis)], bakteríusýking, ódæmigerð mycobakteríusýking og protózóasýking), endurvirkjun lifrabólgu B, bakteríu-liðsýking, belgbólga (infective bursitis)
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	Sjaldgæfar:	Æxli (t.d. húðkrabbamein, flöguþekjukrabbamein og sortufrumublettir (melanocytic naevus))
	Mjög sjaldgæfar:	Eitilæxli, hvítblæði, sortuæxli, bjálkakrabbamein (Merkel cell carcinoma)
	Tíðni ekki þekkt:	T-frumu eitilæxli í lifur og milta*, Kaposi-sarkmei
Blóð og eitlar	Algengar:	Hvítfrumnafæð (þ.m.t. dauðkyrmingafæð), blóðleysi
	Sjaldgæfar:	Blóðflagnafæð, blóðfrumnafæð
	Mjög sjaldgæfar:	Blóðfrumnaþurrð (aplastic anemia), kyrmingaleysi
Ónæmiskerfi	Algengar:	Ofnæmisviðbrögð (berkjukrampi, ofnæmisviðbrögð, ofsakláði), jákvætt sjálfsmótefni
	Mjög sjaldgæfar:	Alvarleg almenn ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðaofnæmi), æðabólga (altæk), sarklíki
Innkirtlar	Sjaldgæfar:	Skjaldkirtilstruflun (t.d. vanvirkni skjaldkirtils eða ofvirkni skjaldkirtils og skjaldkirtilsstækkun)
Efnaskipti og næring	Sjaldgæfar:	Hækkaður blóðsykur, hækkuð þríglyseríð
Geðræn vandamál	Algengar:	Þunglyndi, svefnleysi

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Taugakerfi	Algengar:	Sundl, höfuðverkur, náladofi
	Sjaldgæfar:	Jafnvægistruflanir
	Mjög sjaldgæfar:	Afmýlingarraskanir (demyelinating disorders) (í miðtaugakerfi og útlægar), breytt bragðskyn
Augu	Sjaldgæfar:	Sjóntruflanir (t.d. þokusýn og minnkuð sjónskerpa), tárubólga, ofnæmi í augum (t.d. erting og kláði)
Hjarta	Sjaldgæfar:	Hjartsláttartruflanir, kransæðasjúkdómur
	Mjög sjaldgæfar:	Hjartabilun (nýtilkomin eða versnandi)
Æðar	Algengar:	Háþrýstingur
	Sjaldgæfar:	Blóðsegi (s.s. í djúpum bláæðum og slagæðum), andlitsroði
	Mjög sjaldgæfar:	Raynauds heilkenni
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar:	Astmi og tengd einkenni (t.d. öndunarerfiðleikar (wheezing) og berkjuofertni)
	Sjaldgæfar:	Millivefslungnasjúkdómur
Meltingarfæri	Algengar:	Meltingartruflanir, verkur í meltingarvegi og kvið, ógleði, bólgusjúkdómar í meltingarfærum (t.d. magabólga og ristilbólga), munnbólga
	Sjaldgæfar:	Hægðatregða, vélindabakflæði
Lifur og gall	Algengar:	Hækkun alanínamínótransferasa, hækkun aspartatamínótransferasa
	Sjaldgæfar:	Gallsteinar, lifrarkvillar
Húð og undirhúð	Algengar:	Kláði, útbrot, hárlos, húðbólga
	Sjaldgæfar:	Blöðrumyndun í húð, sóri (nýtilkomin eða versnandi tilvik sóra, í lófum og iljum og graftarbólusóri (pustular psoriasis), ofsakláði
	Mjög sjaldgæfar:	Húðskæningsviðbrögð, flögnun húðar, æðabólga (í húð)
	Tíðni ekki þekkt	Versnun einkenna húð- og vöðvabólgu (dermatomyositis)
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög sjaldgæfar:	Heilkenni sem líkist rauðum úlfum

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Nýru og þvagfæri	Mjög sjaldgæfar:	Blöðrukvillar, nýrnakvillar
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar:	Kvillar í brjóstum, tíðatruflanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar:	Hiti, þróttleysi, viðbrögð á inndælingarstað (t.d. hörundsroði, ofsakláði, herslismyndun, verkur, mar, kláði, erting og náladofi), óþægindi fyrir brjósti
	Mjög sjaldgæfar:	Sár gróa verr
Áverkar og eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Algengar:	Beinbrot

*Kom fram eftir aðra TNF-hemla.

Í öllum þessum kafla er miðgildi tímalengdar eftirfylgni (u.þ.b. 4 ár) yfirleitt sýnt fyrir alla notkun golimumabs. Þegar notkun golimumabs er lýst samkvæmt skammti er miðgildi tímalengdar eftirfylgni breytilegt (u.þ.b. 2 ár fyrir 50 mg skammt, u.þ.b. 3 ár fyrir 100 mg skammt) því sjúklingar gætu hafa skipt um skammt.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Sýkingar

Á samanburðartímabilum lykilrannsóknanna var sýking í efri öndunarvegi algengasta aukaverkunin sem greint var frá hjá 12,6% sjúklinga sem fengu golimumab (tíðni á hver 100 sjúklingaár: 60,8; 95% öryggisbil: 55,0; 67,1) miðað við 11,0% sjúklinga í samanburðarhópi (tíðni á hver 100 sjúklingaár: 54,5; 95% öryggisbil: 46,1; 64,0). Í þeim hlutum rannsókna sem voru með samanburði og þeim sem ekki voru með samanburði, þar sem miðgildi eftirfylgni var u.þ.b. 4 ár, var tíðni sýkinga í efri öndunarvegi á hver 100 sjúklingaár 34,9 tilvik; 95% öryggisbil: 33,8; 36,0 hjá sjúklingum á golimumab meðferð.

Á samanburðartímabilum lykilrannsókna sáust sýkingar hjá 23,0% sjúklinga sem fengu golimumab (tíðni á hver 100 sjúklingaár: 132,0; 95% öryggisbil: 123,3; 141,1) samanborið við 20,2% sjúklinga í samanburðarhóp (tíðni á hver 100 sjúklingaár: 122,3; 95% öryggisbil: 109,5; 136,2). Í þeim hlutum rannsókna sem voru með samanburði og þeim sem ekki voru með samanburði, þar sem miðgildi eftirfylgni var u.þ.b. 4 ár, var tíðni sýkinga á hver 100 sjúklingaár 81,1 tilvik; 95% öryggisbil: 79,5; 82,8 hjá sjúklingum á golimumab meðferð.

Á samanburðartímabili rannsókna hjá sjúklingum með iktsýki, sóraliðagigt, hryggikt og áslæga hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu sáust alvarlegar sýkingar hjá 1,2% sjúklinga sem fengu golimumab og hjá 1,2% sjúklinga í samanburðarhóp. Tíðni alvarlegra sýkinga á hver 100 sjúklingaár eftirfylgni á samanburðartímabili rannsókna á iktsýki, sóraliðagigt, hryggikt og áslæga hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu var 7,3; 95% öryggisbil: 4,6; 11,1; hjá sjúklingahópnum sem fékk 100 mg af golimumabi, 2,9; 95% öryggisbil: 1,2; 6,0 hjá hópnum sem fékk 50 mg af golimumabi og 3,6; 95% öryggisbil: 1,5; 7,0 hjá lyfleysuhópnum. Á samanburðartímabili rannsókna á innleiðslumeðferð með golimumabi við sáraristilbólgu sáust alvarlegar sýkingar hjá 0,8% sjúklinga sem fengu meðferð með golimumabi samanborið við 1,5% sjúklinga í samanburðarhópi. Alvarlegar sýkingar sem sáust hjá sjúklingum sem fengu golimumab voru berklar, bakteríusýkingar þ.m.t. blóðsýking og lungnabólga, ífarandi sveppasýkingar og aðrar tækifærissýkingar. Sumar þessara sýkinga hafa verið banvænar. Í samanburðarhlutum og ekki-samanburðarhlutum lykilrannsókna þar sem miðgildi eftirfylgni var allt að 3 ár var tíðni alvarlegra sýkinga hærri, þ.m.t. tækifærissýkingar og berklar, hjá sjúklingum sem fengu golimumab 100 mg borið saman við sjúklinga sem fengu golimumab 50 mg. Tíðni allra alvarlegra sýkinga á hver 100 sjúklingaár var 4,1; 95% öryggisbil: 3,6; 4,5 hjá sjúklingum sem fengu golimumab 100 mg og 2,5; 95% öryggisbil: 2,0; 3,1 hjá sjúklingum sem fengu golimumab 50 mg.

Illkynja sjúkdómar

Eitilæxli

Tíðni eitilæxlis í lykilrannsóknunum hjá sjúklingum á meðferð með golimumabi var hærri en almennt er gert ráð fyrir. Í samanburðarhlutum og ekki-samanburðarhlutum þessara rannsókna þar sem miðgildi eftirfylgni var allt að 3 ár var tíðni eitilæxla hærri hjá sjúklingum sem fengu golimumab 100 mg borið saman við sjúklinga sem fengu golimumab 50 mg. Eitilæxli var greint hjá 11 sjúklingum (1 úr hópnum sem fékk golimumab 50 mg og 10 úr hópnum sem fékk golimumab 100 mg) þar sem tíðni (95% öryggisbil) við eftirfylgni á hver 100 sjúklingaár var 0,03 (0,00; 0,15) tilvik hjá golimumab hópnum sem fékk 50 mg og 0,13 (0,06; 0,24) tilvik hjá golimumab hópnum sem fékk 100 mg og 0,00 (0,00; 0,57) tilvik hjá lyfleysuhópnum. Meirihluti eitilæxla komu fyrir í GO-AFTER rannsókninni með sjúklingum sem höfðu fengið TNF-hemla áður og höfðu verið með sjúkdóminn lengur og hann óviðráðanlegri (sjá kafla 4.4).

Illkynja sjúkdómar aðrir en eitilæxli

Á tímabilum með og án samanburðar í lykilrannsóknum og út eftirfylgni í u.þ.b. 4 ár var tíðni illkynja sjúkdóma annarra en eitilæxla (að undanskildu húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli) svipuð hjá þeim sem fengu golimumab og samanburðarhópum. Út eftirfylgni í u.þ.b. 4 ár var tíðni illkynja sjúkdóma annarra en eitilæxla (að undanskildu húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli) svipuð og almennt gengur og gerist meðal fólks.

Á tímabilum með og án samanburðar í lykilrannsóknunum þar sem miðgildi eftirfylgni var allt að 3 ár greindust húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá 5 sjúklingum sem fengu lyfleysu, 10 sjúklingum sem fengu meðferð með golimumab 50 mg og 31 sjúklingi sem fengu meðferð með golimumab 100 mg þar sem tíðni (95% öryggisbil) við eftirfylgni á hver 100 sjúklingaár var 0,36 (0,26; 0,49) í heild hjá sjúklingum sem fengu golimumab og 0,87 (0,28; 2,04) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Á tímabilum með og án samanburðar í lykilrannsóknunum þar sem miðgildi eftirfylgni var allt að 3 ár greindust illkynja sjúkdómar, aðrir en sortuæxli, húðkrabbamein sem ekki var sortuæxli og eitilæxli, hjá 5 sjúklingum sem fengu lyfleysu, 21 sjúklingi sem fengu meðferð með golimumab 50 mg og 34 sjúklingum sem fengu meðferð með golimumab 100 mg þar sem tíðni (95% öryggisbil) við eftirfylgni á hver 100 sjúklingaár var 0,48 (0,36; 0,62) í heild hjá sjúklingum sem fengu golimumab og 0,87 (0,28; 2,04) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4).

Tilfelli sem greint var frá í klínískum rannsóknum á astma

Í klínískri rannsókn (exploratory) fengu sjúklingar með alvarlegan þrálátan astma hleðsluskammt af golimumabi (150% ætlaðs meðferðarskammts) undir húð í viku 0 og fylgt var eftir með gjöf golimumabs 200 mg, golimumabs 100 mg eða golimumabs 50 mg á 4 vikna fresti undir húð á 52 vikna tímabili. Tilkynnt var um átta tilvik illkynja sjúkdóma í sameinuðum meðferðarhópum með golimumabi (n = 230) og ekkert í lyfleysuhópnum (n = 79). Eitilæxli sást hjá 1 sjúklingi, húðkrabbamein sem ekki var sortuæxli hjá 2 sjúklingum og aðrir illkynja sjúkdómar hjá 5 sjúklingum. Ekki var um samansafn illkynja sjúkdóma af neinu tagi að ræða.

Í lyfleysuhluta samanburðarrannsóknarinnar var tíðni allra illkynja sjúkdóma (95% öryggisbil) við eftirfylgni á hver 100 sjúklingaár 3,19 (1,38, 6,28) hjá golimumab hópnum. Í þessari rannsókn var tíðni (95% öryggisbil) eitilæxla við eftirfylgni á hver 100 sjúklingaár 0,40 (0,01, 2,20), tíðni húðkrabbameins sem ekki var sortuæxli 0,79 (0,10, 2,86) og tíðni annarra illkynja sjúkdóma 1,99 (0,64, 4,63). Hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu var tíðni þessara illkynja sjúkdóma (95% öryggisbil) við eftirfylgni á hver 100 sjúklingaár 0,00 (0,00, 2,94). Mikilvægi þessara niðurstaðna er óþekkt.

Aukaverkanir á taugakerfi

Á tímabilum með og án samanburðar í lykilrannsóknunum, þar sem miðgildi eftirfylgni var allt að 3 ár, var tíðni afmýlingar hærri hjá sjúklingum sem fengu 100 mg af golimumabi borið saman við sjúklinga sem fengu 50 mg af golimumabi (sjá kafla 4.4).

Hækkun lifrarendísma

Á samanburðartímabilum lykilrannsókna á iktsýki og sóraliðagigt kom fram væg hækkun á ALT gildum (> 1 og < 3 föld eðlileg efri mörk) í svipuðum hlutföllum hjá sjúklingum sem fengu golimumab og sjúklingum sem fengu lyfleysu (22,1% til 27,4%). Í rannsókn á hryggigt og áslægri hryggigt sem ekki greinist með myndgreiningu sýndu fleiri sjúklingar sem fengu golimumab (26,9%) væga hækkun á ALT gildum en sjúklingar sem fengu lyfleysu (10,6%). Á tímabilum með og án samanburðar í lykilrannsóknunum á iktsýki og sóraliðagigt, þar sem miðgildi eftirfylgni var u.þ.b. 5 ár, var tíðni vægrar hækkunar á ALT svipuð hjá sjúklingum sem fengu golimumab og hjá samanburðarhóp. Á samanburðartímabili lykilrannsóknanna á innleiðslumeðferð með golimumabi við sáraristilbólgu kom fram væg hækkun á ALT gildum (> 1 og < 3 föld eðlileg efri mörk) í svipuðum hlutföllum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með golimumabi og samanburðarhópi sjúklinga (8,0% til 6,9%, talið í sömu röð). Á tímabilum með og án samanburðar í lykilrannsóknunum á sáraristilbólgu, þar sem miðgildi eftirfylgni var u.þ.b. 2 ár, var hlutfall sjúklinga með væga hækkun ALT gilda 24,7% hjá sjúklingum sem fengu golimumab á tímabili viðhaldsmeðferðar í rannsókninni á sáraristilbólgu.

Á samanburðartímabili lykilrannsókna á iktsýki og hryggigt voru hækkanir ALT gilda ≥ 5 föld eðlileg efri mörk sjaldgæfar og sáust hjá fleiri sjúklingum sem fengu golimumab (0,4% til 0,9%) en samanburðarhóp (0,0%). Þessi tilhneiging kom ekki fram hjá sjúklingum með sóraliðagigt. Á tímabilum með og án samanburðar í lykilrannsóknunum á iktsýki, sóraliðagigt og hryggigt, þar sem miðgildi eftirfylgni var 5 ár, var tíðni hækkana ALT ≥ 5 föld eðlileg efri mörk svipuð hjá sjúklingum sem fengu golimumab og samanburðarhópi sjúklinga. Almennt voru þessar hækkanir einkennalausar og frávikin minnkuðu eða gengu til baka hvort sem golimumab meðferð var haldið áfram eða ekki, eða breytingar gerðar á lyfjum sem tekin voru samhliða. Ekki var tilkynnt um nein tilvik í rannsókn á áslægri hryggigt hvort sem var á tímabilum með samanburði eða án (allt að 1 ár). Á samanburðartímabilum lykilrannsóknanna á sáraristilbólgu með innleiðslumeðferð með golimumabi komu fram hækkanir á ALT gildum ≥ 5 föld eðlileg efri mörk í svipuðum hlutföllum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með golimumabi og sjúklingum sem fengu lyfleysu (0,3% til 1,0%, talið í sömu röð). Á tímabilum með og án samanburðar í lykilrannsóknunum á sáraristilbólgu, þar sem miðgildi eftirfylgni var u.þ.b. 2 ár, var hlutfall sjúklinga með hækkanir ALT gilda ≥ 5 föld eðlileg efri mörk 0,8% hjá sjúklingum sem fengu golimumab í viðhaldshluta rannsóknarinnar á sáraristilbólgu.

Í lykilrannsóknunum á iktsýki, sóraliðagigt, hryggigt og áslægri hryggigt sem ekki greinist með myndgreiningu kom banvæn lifrabólga, sem ekki var af völdum sýkingar, með gulu fram hjá einum sjúklingi sem fékk golimumab vegna iktsýki. Sjúklingurinn var með lifrabólgu fyrir og á lyfjameðferð sem getur ruglað niðurstöður. Ekki er hægt að útiloka þátt golimumabs í þessari versnun.

Viðbrögð á inndælingarstað

Á samanburðartímabilum lykilrannsókna komu viðbrögð á inndælingarstað fram hjá 5,4% sjúklinga sem fengu golimumab og hjá 2,0% sjúklinga í samanburðarhópi. Mótefni golimumabs geta aukið líkur á viðbrögðum á inndælingarstað. Yfirleitt voru viðbrögðin væg og meðal alvarleg og algengasta tilvikin var hörundsroði á inndælingarstað. Yfirleitt var ekki nauðsynlegt að hætta notkun lyfsins vegna viðbragða á inndælingarstað.

Í II.(b) og/eða III. stigs samanburðarrannsóknum á iktsýki, sóraliðagigt, hryggigt, áslægri hryggigt sem ekki greinist í myndgreiningu, alvarlegum þrálátum astma og II./III. stigs rannsóknum á sáraristilbólgu fékk enginn sjúklingur bráðaofnæmi eftir meðferð með golimumabi.

Sjálfsnæmismótefni

Á tímabilum með og án samanburðar í lykilrannsóknum, út eftirfylgni í 1 ár, voru 3,5% sjúklinga sem fengu golimumab og 2,3% sjúklinga í samanburðarhópi nýtilkomið ANA jákvæðir (títer 1:160 eða hærri). Tíðni greiningar and-dsDNA mótefni eftir 1 árs eftirfylgni hjá sjúklingum sem ekki höfðu and-dsDNA mótefni í upphafi var 1,1%.

Börn

Fjölliða sjálfvakinn barnaliðbólga

Öryggi golimumabs var rannsakað í III. stigs rannsókn hjá 173 sjúklingum með fjölliða sjálfvakta barnaliðbólgu á aldrinum 2 til 17 ára. Tími eftirfylgni var að meðaltali um tvö ár. Gerð og tíðni

aukaverkana sem tilkynnt var um í rannsókninni var yfirleitt svipuð og kom fram í rannsóknum á iktsýki hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknum voru stakir skammtar allt að 10 mg/kg gefnir í bláæð án skammtatakmarkandi eituráhrifa. Við ofskömmun er ráðlagt að fylgjast vel með einkennum aukaverkana og meðhöndla einkenni tafarlaust.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, TNF-alfa tálmar (Tumor necrosis factor alpha) ATC flokkur: L04AB06.

Gotenfia er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.

Verkunarmáti

Golimumab er einstofna manna mótefni sem myndar stöðug klósambönd með mikla sækni bæði í leysanlegt form TNF α og TNF α sem gengur í gegnum frumuhimnur (transmebrane), sem hindrar bindingu TNF- α við viðtaka.

Lyfhrif

Sýnt hefur verið fram á að binding manna TNF við golimumab hlutleysir líffræðilega tjáningu; viðloðunarsameindir E- selectins sem TNF- α hvatar á yfirborði frumunnar, viðloðunarsameind á æðafumum (vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1) og millifrumnaviðloðunarsameind (intercellular adhesion molecule (ICAM)-1) hjá innanþekjufrumum. Golimumab hemur einnig seytingu interleukin (IL)-6, IL-8 sem hvötuð af TNF og vaxtarþátt kyrningagleypifrumu þyrpingu (GM-CSF / granulocyte-macrophage colony stimulation factor) hjá innanþekjufrumum *in vitro*.

Gildi próteinsins CRP (C-reactive protein) urðu betri samanborið við hjá lyfleysuhóp og golimumab meðferð sýndi marktæka lækkun á upphafsgildum IL-6, ICAM-1, matrixmetalloproteinasa (MMP-3) og vaxtarþætti innanþekju æða (VEGF / Vascular endothelial growth factor) í sermi miðað við hjá samanburðarhópi. Auk þess lækkuðu gildi TNF- α hjá sjúklingum með iktsýki og hryggikt og gildi IL-8 lækkuðu hjá sjúklingum með soralíðagigt. Þessar breytingar sáust við fyrsta mat (vika 4) eftir upphafsskammt golimumab og héldust yfirleitt út viku 24.

Klínísk verkun

Iktsýki

Sýnt var fram á verkun golimumabs í þremur fjölsetra, slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá yfir 1.500 sjúklingum ≥ 18 ára með í meðallagi alvarlega til alvarlega iktsýki samkvæmt viðmiðun American College of Rheumatology (ACR) í að minnsta kosti 3 mánuði fyrir skimun. Sjúklingar voru að minnsta kosti með 4 bólgna og 4 auma liði. Golimumab eða lyfleysa var gefin undir húð á 4 vikna fresti.

Í GO-FORWARD rannsókn fór fram mat á 444 sjúklingum með virka iktsýki þrátt fyrir að fá stöðugan skammt, að minnsta kosti 15 mg/viku af metótrexati og höfðu ekki fengið meðferð með TNF-hemlum áður. Sjúklingum var slembiraðað og fengu lyfleysu og metótrexat, golimumab 50 mg og metótrexat, golimumab 100 mg og metótrexat eða golimumab 100 mg og lyfleysu. Skipt var yfir í golimumab 50 mg og metótrexat eftir viku 24 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og metótrexat. Frá viku 52 tóku sjúklingarnir þátt í opinni langtímaframhaldsrannsókn.

Í GO-AFTER rannsókn höfðu 445 sjúklingar fengið einn eða fleiri af eftirfarandi TNF-hemlum, adalimumab, etanercept eða infliximab, áður. Sjúklingunum var slembiraðað og fengu lyfleysu, golimumab 50 mg eða golimumab 100 mg. Sjúklingar fengu að halda áfram að taka sjúkdómstemplandi gigtarlyfin metótrexat, súlfasalazín og/eða hýdroxýklórókin meðan á meðferð stóð. Þær ástæður sem tilgreindar voru fyrir meðferðarrofi með TNF-hemlum voru skortur á verkun (58%), óþol (13%) og/eða aðrar ástæður en öryggi eða verkun (29%, einkum fjárhagslegar ástæður).

Í GO-BEFORE rannsókn fór fram mat á 637 sjúklingum með virka iktsýki sem höfðu ekki fengið meðferð með metótrexati eða TNF-hemlum áður. Sjúklingum var slembiraðað og fengu lyfleysu og metótrexat, golimumab 50 mg og metótrexat, golimumab 100 mg og metótrexat eða golimumab 100 mg og lyfleysu. Frá viku 52 tóku sjúklingarnir þátt í opinni langtímaframhaldsrannsókn þar sem skipt var yfir í golimumab 50 mg og metótrexat hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og metótrexat og voru með a.m.k. einn auman eða bólginn lið.

Í GO-FORWARD voru aðrir aðalendapunktur hlutfall sjúklinga sem höfðu náð ACR 20 svörun í viku 14 og bata miðað við upphafsgildi HAQ (Health Assessment Questionnaire) í viku 24. Í GO-AFTER var aðalendapunktur hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 20 svörun í viku 14. Í GO-BEFORE voru aðrir aðalendapunktur hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 50 svörun í viku 24 og breyting frá upphafsgildi á van der Heijde útgáfu Sharp (vdH-S) kvarða í viku 52. Til viðbótar við aðalendapunktana var lagt mat á áhrif golimumabs á teikn og einkenni liðagigtar, svörun samkvæmt myndgreiningu, líkamlega færni og lífsgæði tengd heilsufari.

Yfirleitt kom enginn munur á verkun fram hjá hópnum sem skiptir máli klínískt varðandi golimumab 50 mg og 100 mg samhliða metótrexati út viku 104 í GO-FORWARD og GO-BEFORE og út viku 24 í GO-AFTER. Samkvæmt meðferðaráætlun allra rannsóknanna á iktsýki gætu sjúklingarnir sem tóku þátt í langtímaframhaldsrannsókn hafa skipt milli 50 mg og 100 mg golimumab skammta samkvæmt ákvörðun rannsóknarlæknis.

Teikn og einkenni

Lykilniðurstöður samkvæmt ACR í viku 14, 24 og 52 hjá hópnum sem fékk golimumab 50 mg í GO-FORWARD, GO-AFTER og GO-BEFORE eru sýndar í töflu 2 og er lýst fyrir neðan. Svörun kom fram við fyrsta mat (vika 4) eftir fyrstu gjöf golimumabs.

Af 89 einstaklingum í GO-FORWARD sem fengu golimumab 50 mg og metótrexat, voru 48 enn á þeirri meðferð í viku 104. Af þeim höfðu 40 sjúklingar ACR 20 svörun, 33 sjúklingar ACR 50 svörun og 24 sjúklingar ACR 70 svörun í viku 104. Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni og fengu meðferð með golimumabi var hlutfall ACR 20/50/70 svörunar svipað frá viku 104 út viku 256.

Í GO-AFTER hópnum var hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 20 svörun hærra hjá sjúklingum sem fengu golimumab en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu án tillits til ástæðu sem gefin var fyrir meðferðarrofi á einni eða fleiri undangengnum meðferðum með TNF-hemli.

Tafla 2
Lykilniðurstöður um verkun úr samanburðarhlutum GO-FORWARD, GO-AFTER og GO-BEFORE

	GO-FORWARD Virkt íktsýki þrátt fyrir metótrexat		GO-AFTER Virkt íktsýki, áður meðhöndluð með einum eða fleiri TNF-hemlum		GO-BEFORE Virkt íktsýki, ekki fengið metótrexat áður	
	Lyfleysa + metótrexat	Golimumab 50 mg + metótrexat	Lyfleysa	Golimumab 50 mg	Lyfleysa + metótrexat	Golimumab 50 mg + metótrexat
n ^a	133	89	150	147	160	159
Sjúklingar sem svara meðferð (%)						
ACR 20						
Vika 14	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
Vika 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Vika 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Vika 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
Vika 24	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
Vika 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Vika 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Vika 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Vika 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n endurspeglar slembiraðaða sjúklinga. Raunverulegur fjöldi sjúklinga sem metnir eru í hverjum endapunkti getur verið breytilegur eftir tíma.

* p ≤ 0,001

NA: á ekki við

Í GO-BEFORE var frumgreining á sjúklingum með í meðallagi alvarlega eða alvarlega íktsýki (sameinaðir hópar golimumab 50 og 100 mg og metótrexat borið saman við metótrexat eitt og sér fyrir ACR 50) ekki tölfræðilega marktæk í viku 24 (p = 0,053). Af öllum sjúklingum var hlutfall sjúklinga sem voru í hópnum sem fékk golimumab 50 mg og metótrexat og náðu ACR svörun í viku 52 almennt herra en ekki tölfræðilega marktækt þegar það var borið saman við metótrexat eitt og sér (sjá töflu 2). Viðbótargreiningar voru gerðar í undirhópum með sjúklingum með ábendinguna alvarlega, virka og versnandi íktsýki. Almennt voru áhrif golimumabs 50 mg og metótrexats meiri en eftir metótrexat eitt og sér hjá hóp sjúklinga sem ábendingin átti við, borið saman við alla sjúklingana.

Í GO-FORWARD og GO-AFTER rannsóknunum kom klínískt mikilvægur og tölfræðilega marktækur munur á svörun DAS28 (Disease Activity Scale 28) við hvern fyrirfram tilgreindan tímapunkt í viku 14 og í viku 24 (p ≤ 0,001). Meðal sjúklinga sem voru áfram á golimumab meðferðinni sem þeir fengu samkvæmt slembiröðun í upphafi rannsóknarinnar hélst DAS28 svörun út viku 104. Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni og fengu meðferð með golimumab var DAS28 svörun svipuð frá viku 104 út viku 256.

Í GO-BEFORE var mikil klínísk svörun, skilgreind sem ACR 70 svörun sem hélst samfleytt í 6 mánuði, mæld. Í viku 52 náðu 15% af sjúklingum í hópnum sem fékk golimumab 50 mg og metótrexat mikilli klínískri svörun borið saman við 7% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu og metótrexat (p = 0,018). Af 159 sjúklingum sem fengu golimumab 50 mg og metótrexat, voru 96 enn á

þeirri meðferð í viku 104. Af þeim höfðu 85 sjúklingar ACR 20 svörun, 66 sjúklingar ACR 50 svörun og 53 sjúklingar ACR 70 svörun í viku 104. Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni og fengu meðferð með golimumab var hlutfall ACR 20/50/70 svörunar svipað frá viku 104 út viku 256.

Svörun samkvæmt myndgreiningu

Í GO-BEFORE var breyting á vdH-S skor frá upphafsgildi notuð til að meta umfang vefrænna skemmda, þ.e. heildarútkoma fyrir vefrænna skemmdir var metin með myndgreiningu eftir fjölda og stærð liðslita og umfangi liðbilsþrenginga á höndum/úlnliðum og fótum. Lykilniðurstöður fyrir golimumab 50 mg skammt í viku 52 eru sýndar í töflu 3.

Fjöldi sjúklinga með ekkert nýtt slit eða þar sem breyting á heildar vdH-S skori frá upphafsgildi var ≤ 0 var marktækt hærri hjá hópnum sem fékk meðferð með golimumab en hjá samanburðarhóp ($p = 0,003$). Áhrifin sem metin voru með myndgreiningu í viku 52 héldust út viku 104. Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni og fengu meðferð með golimumab voru áhrifin metin með myndgreiningu svipuð frá viku 104 út viku 256.

Tafla 3

Meðaltals(SD) breytingar á heildar vdH-S skori frá upphafsgildi í viku 52 hjá öllum sjúklingum í GO-BEFORE samkvæmt myndgreiningu

	Lyfleysa + metótrexat	Golimumab 50 mg + metótrexat
n ^a	160	159
Heildarstig		
Upphafsgildi	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Breytingar frá upphafsgildi	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Slitskor		
Upphafsgildi	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Breytingar frá upphafsgildi	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Þrengingarskor liðbils (JSN score)		
Upphafsgildi	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Breytingar frá upphafsgildi	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n endurspeglar slembiraðaða sjúklinga

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Líkamleg færni og heilsutengd lífsgæði

Lagt var mat á líkamlega færni og fötlun sem aðskilinn endapunktur í GO-FORWARD og GO-AFTER rannsóknunum með því að nota fötlunarstuðul HAQ DI. Í þessum rannsóknum var klínískt mikilvægur og tölfræðilega marktækur bati frá upphafsgildum HAQ DI hjá golimumab-hópnum samanborið við lyfleysuhópinn í viku 24. Meðal sjúklinga sem voru áfram á golimumab meðferðinni sem þeir fengu samkvæmt slembiröðun í upphafi rannsóknarinnar hélst bati varðandi HAQ DI út viku 104. Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni og fengu meðferð með golimumab hélst bati varðandi HAQ DI svipaður frá viku 104 út viku 256.

Í GO-FORWARD var klínískt mikilvægur og tölfræðilega marktækur bati á þáttum heilsutengdra lífsgæða með því að nota mælingu á líkamlega þættinum í SF-36 hjá sjúklingum sem fengu golimumab samanborið við hjá þeim sem fengu lyfleysu í viku 24. Meðal sjúklinga sem voru áfram á golimumab meðferðinni sem þeir fengu samkvæmt slembiröðun í upphafi rannsóknarinnar hélst bati varðandi líkamlega þáttinn í SF-36 út viku 104. Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni og fengu meðferð með golimumab hélst bati varðandi líkamlega þáttinn í SF-36 svipaður frá viku 104 út viku 256. Í GO-FORWARD og GO-AFTER var tölfræðilega marktækt minni þreyta mæld með FACIT-F skala (functional assessment of chronic illness therapy).

Sóraliðagigt

Öryggi og verkun golimumabs var metið í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (GO-REVEAL) hjá 405 fullorðnum sjúklingum með virka sóraliðagigt (≥ 3 bólgnir liðir og ≥ 3 aumir liðir) þrátt fyrir meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) eða sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Sjúklingar í þessari rannsókn höfðu haft sóraliðagigt í a.m.k. 6 mánuði og höfðu a.m.k. vægan sóra. Í rannsóknina voru skráðir sjúklingar með hverja undirtegund sóraliðagigtar þar með talið fjöliliðagigt án gigtarhnúta (43%), ósamhverfa liðagigt í útlimum (30%), gigt í miðjukjúku (DIP) (15%), hryggigt ásamt gigt í útlimum (11%) og eyðingarliðbólga (1%). Sjúklingar máttu ekki hafa fengið meðferð með TNF-hemlum áður. Golimumab eða lyfleysa var gefið undir húð á 4 vikna fresti. Sjúklingum var slembiraðað og fengu lyfleysu, golimumab 50 mg eða golimumab 100 mg. Sjúklingum sem fengu lyfleysu var skipt yfir á golimumab 50 mg eftir viku 24. Sjúklingar voru skráðir í opna langtímaframhaldsrannsókn í viku 52. U.þ.b. fjörutíu og átta prósent sjúklinga héldu áfram á stöðugum skömmtum af metótrexati (≤ 25 mg/viku). Aðalendapunktur voru hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 20 svörun í viku 14 og breyting frá upphafsgildi á van der Heijde útgáfu Sharp (vdH-S) kvarða, breyttum fyrir sóraliðagigt, í viku 24.

Yfirleitt var enginn munur á verkun sem skiptir máli klínískt hjá hópnum sem fengu golimumab 50 mg og þeim sem fengu 100 mg út viku 104. Samkvæmt meðferðaráætlun gætu sjúklingarnir sem tóku þátt í langtímaframhaldsrannsókn hafa skipt milli 50 mg og 100 mg golimumab skammta samkvæmt ákvörðun rannsóknarlæknis.

Teikn og einkenni

Lykilniðurstöður hjá hópnum sem fékk 50 mg skammt í vikum 14 og 24 eru sýndar í töflu 4 og er lýst hér að neðan.

Tafla 4
Lykilniðurstöður varðandi verkun úr GO-REVEAL

	Lyfleysa	Golimumab 50 mg*
n ^a	113	146
Sjúklingar sem svara meðferð (%)		
ACR 20		
Vika 14	9%	51%
Vika 24	12%	52%
ACR 50		
Vika 14	2%	30%
Vika 24	4%	32%
ACR 70		
Vika 14	1%	12%
Vika 24	1%	19%
PASI^b 75^c		
Vika 14	3%	40%
Vika 24	1%	56%

* $p < 0,05$ fyrir allan samanburð.

^a n endurspeglar slembiraðaða sjúklinga. Raunverulegur fjöldi sjúklinga sem metnir eru í hverjum endapunkti getur verið breytilegur eftir tíma.

^b sóra svæða- og alvarleikastuðull (Psoriasis Area and Severity Index)

^c Byggt á undirhópi sjúklinga með $\geq 3\%$ líkamsyfirborðs þakið (BSA involvement) í upphafi, 79 sjúklingar (69,9%) fengu lyfleysu og 109 (74,3%) fengu golimumab 50 mg.

Svörun kom fram í helstu mælingum á virkni sjúkdómsins við fyrsta mat (vika 4) eftir fyrstu gjöf golimumabs. Svipuð ACR 20 svörun kom fram hjá sjúklingum með undirtegundir sóraliðagigtar; fjöliliðagigt án gigtarhnúta og ósamhverfa liðagigt í útlimum í viku 14. Fjöldi sjúklinga með aðrar undirtegundir sóraliðagigtar var of lítill til þess að hægt væri gera raunhæft mat. Svörun hjá golimumab hópnum var svipuð hvort sem sjúklingarnir fengu samhliða gjöf metótrexats eða ekki.

Meðal 146 sjúklinga sem var slembiraðað til að fá golimumab 50 mg, voru 70 enn á þeirri meðferð í viku 104. Af þessum 70 sjúklingum, voru 64 með ACR 20 svörun, 46 með ACR 50 svörun og 31 með ACR 70 svörun. Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni og fengu meðferð með golimumab var hlutfall ACR 20/50/70 svörunar svipað frá viku 104 út viku 256.

Einnig var greint frá tölfræðilega marktækri svörun á DAS28 í vikum 14 og 24 ($p < 0,05$).

Í viku 24 urðu framfarir varðandi virkni í útlimum, einkennandi fyrir soralíðagigt (t.d. fjöldi bólginna liða, fjöldi sár/aumra liða, fingurbólga og festumein) hjá sjúklingum sem voru á golimumab meðferð. Marktkær framfarir urðu í meðferð með golimumabi á líkamlegri færni, mælt með fötlunarstuðli (HAQ DI), sem og á heilsutengdum lífsgæðum mælt með SF-36 skori á líkamlegri og andlegri líðan. Meðal sjúklinga sem fengu áfram þá meðferð með golimumabi sem þeim var slembiraðað í við upphaf meðferðar, hélst DAS28 og HAQ DI svörun fram yfir viku 104. Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni og fengu meðferð með golimumabi var DAS28 og HAQ DI svörun svipuð frá viku 104 út viku 256.

Svörun samkvæmt myndgreiningu

Vefrænar skemmdir í hand- og fótleggjum voru metnar með myndgreiningu með því að mæla breytingu á vdH-S skori frá upphafsgildi, kvarðanum var breytt fyrir soralíðagigt með því að bæta við liðum í miðkjúku handar.

Meðferð með 50 mg af golimumabi dró úr versnun liðskemmda í útlimum samanborið við lyfleysumeðferð í viku 24, mælt með breytingu frá upphafsgildi á breyttu vdH-S heildarskori (meðaltal $\pm$ SD skor var $0,27 \pm 1,3$ hjá lyfleysuhópnum samanborið við $-0,16 \pm 1,3$ í golimumab hópnum; $p = 0,011$). Af 146 sjúklingum sem slembiraðað var til að fá golimumab 50 mg, voru til röntgenmælingar frá viku 52 fyrir 126 sjúklinga, engin breyting var frá upphafsgildi hjá 77% þeirra. Í viku 104 voru til röntgenmælingar fyrir 114 sjúklinga og hjá 77% var engin breyting frá upphafsgildi. Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni og fengu meðferð með golimumabi var álíka hlutfall sjúklinga sem sýndi enga versnun frá upphafsgildi frá viku 104 út viku 256.

Áslæg hryggigt

Hryggigt

Öryggi og verkun golimumabs var metið í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (GO-RAISE) hjá 356 sjúklingum með hryggigt (skilgreint sem Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 og bakverkur ≥ 4 á VAS verkjaskala 0 til 10 cm). Sjúklingar í rannsókninni voru með virkan sjúkdóm þrátt fyrir að vera á eða hafa verið á meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) eða sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum og höfðu ekki fengið meðferð áður með TNF-hemlum. Golimumab eða lyfleysa var gefið undir húð á 4 vikna fresti. Sjúklingum var slembiraðað og fengu lyfleysu, golimumab 50 mg og golimumab 100 mg og máttu fá sjúkdómstemprandi gigtarlyf samhliða (metótrexat, súlfasalazín og/eða hýdroxýklórókin). Aðalendapunktur var hlutfall sjúklinga sem náðu ASAS 20 svörun (Akylosing Spondylitis Assessment Study Group) í viku 14. Lagt var mat á niðurstöður samanburðarrannsókna með lyfleysu eftir viku 24.

Lykil niðurstöður hjá hópnum sem fékk 50 mg skammt eru sýndar í töflu 5 og er lýst fyrir neðan. Yfirleitt var enginn munur á verkun sem skiptir máli klínískt hjá hópnum sem fengu golimumab 50 mg og þeim sem fengu 100 mg út viku 24. Samkvæmt meðferðaráætlun gætu sjúklingar sem tóku þátt í langtímaframhaldsrannsókn hafa skipt milli 50 mg og 100 mg golimumab skammta samkvæmt ákvörðun rannsóknarlæknis.

Tafla 5
Lykilniðurstöður á verkun úr GO-RAISE

	Lyfleysa	Golimumab 50 mg*
n ^a	78	138
Sjúklingar sem svara meðferð (%)		
ASAS 20		
Vika 14	22%	59%
Vika 24	23%	56%
ASAS 40		
Vika 14	15%	45%
Vika 24	15%	44%
ASAS 5/6		
Vika 14	8%	50%
Vika 24	13%	49%

* $p \leq 0,001$ fyrir allan samanburð

^a n endurspeglar slembiraðaða sjúklinga. Raunverulegur fjöldi sjúklinga sem metnir eru í hverjum endapunkti getur verið breytilegur eftir tíma.

Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni og fengu meðferð með golimumabi var hlutfall sjúklinga með ASAS 20 og ASAS 40 svörun svipað frá viku 24 út viku 256.

Tölfræðilega marktæk svörun sást í BASDAI 50, 70 og 90 ($p \leq 0,017$) sást einnig í viku 14 og 24. Bati á helstu mælikvörðum á virkni sjúkdómsins sást við fyrsta mat (vika 4) eftir fyrstu gjöf golimumabs og hélst út viku 24. Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni og fengu meðferð með golimumabi sást svipað hlutfall breytinga á BASDAI miðað við upphafsgildi frá viku 24 út viku 256. Sambærileg verkun sást hjá sjúklingum óháð meðferð með sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (metótrexat, súlfasalazín og/eða hýdroxýklórókin), gildi gigtarvakans HLA-B27 og upphafsgildi CRP eins og það var metið með ASAS 20 svörun í viku 14.

Marktækur bati varðandi líkamlega færni metið sem breyting á BASFI miðað við upphafsgildi í vikum 14 og 24 kom fram eftir golimumab meðferð. Heilsutengd lífsgæði mæld með skori fyrir líkamlegan þátt SF-36 jukust marktækt í viku 14 og 24. Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni og fengu meðferð með golimumabi var bati varðandi líkamlega færni og heilsutengd lífsgæði svipaður frá viku 24 út viku 256.

Áslæg hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu

GO-AHEAD

Öryggi og verkun golimumabs var metin í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (GO-AHEAD) hjá 197 fullorðnum sjúklingum með alvarlega virka áslæga hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu (skilgreint sem sjúklingar sem falla undir flokkun ASAS (Akylosing Spondylitis Assessment Study Group) fyrir áslæga hryggikt en ekki breyttum New York skilmerkjum fyrir hryggikt). Sjúklingar sem tóku þátt í rannsókninni höfðu virkan sjúkdóm (skilgreint sem BASDAI ≥ 4 og bakverkur ≥ 4 á VAS verkjaskala 0 til 10 cm) þrátt fyrir að vera á eða hafa verið á meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum og höfðu ekki áður fengið meðferð með lífefnalyfjum, þ.m.t. TNF-hemlum. Sjúklingum var slembiraðað til að fá lyfleysu eða golimumab 50 mg, gefið undir húð á fjögurra vikna fresti. Eftir 16 vikur hófst hjá sjúklingunum opið tímabil í rannsókninni þar sem allir sjúklingar fengu golimumab 50 mg, gefið undir húð á fjögurra vikna fresti til loka viku 48 og var mat á verkun framkvæmt út viku 52 og eftirfylgni með öryggi út viku 60. Um það bil 93% sjúklinga sem fengu golimumab við upphaf opnu framhaldsrannsóknarinnar (vika 16) voru áfram á meðferðinni til loka rannsóknarinnar (vika 52). Greining var bæði gerð á öllum sem fengu meðferð (All Treated) (AT, n = 197) og þeim sem höfðu hlutlæg einkenni um bólgu (Objective Signs of Inflammation) (OSI, n = 158, skilgreint sem hækkun á CRP og eða merki um spjaldliðsbólgu (sacroiliitis) í segulómun við

grunnlínu). Lagt var mat á niðurstöður samanburðarrannsókna með lyfleysu eftir viku 16. Aðalendapunktur var hlutfall sjúklinga sem náðu ASAS 20 svörun í viku 16. Lykilniðurstöður eru sýndar í töflu 6 og lýst þar fyrir neðan.

Tafla 6
Lykilniðurstöður verkunar í GO-AHEAD eftir 16 vikur

Bati varðandi teikn og einkenni				
	Allir sem fengu meðferð (AT)		Hlutlæg einkenni um bólgu (OSI)	
	Lyfleysa	Golimumab 50 mg	Lyfleysa	Golimumab 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Svörun, % sjúklinga				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS nokkurt sjúkdómshlé	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Hömlun bólgu í spjaldlið (SI), mælt með segulómun				
	Lyfleysa	Golimumab 50 mg	Lyfleysa	Golimumab 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Meðalbreyting í SPARCC ^d skori í spjaldlið samkvæmt segulómun	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n er fjöldi sjúklinga sem var slembiraðað og fengu meðferð

^b Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein (AT-lyfleysa, n = 90; AT-golimumab 50 mg, n = 88; OSI-lyfleysa, n = 71; OSI- golimumab 50 mg, n = 71)

^c n er fjöldi sjúklinga við grunnlínu og upplýsingar úr segulómun eftir viku 16

^d SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

** p < 0,0001 fyrir golimumab samanborið við lyfleysu

* p < 0,05 fyrir golimumab samanborið við lyfleysu

Tölfræðilega marktækur bati í merkjum og einkennum alvarlegrar virkrar áslægrar hryggiktar sem ekki greinist með myndgreiningu kom fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með golimumabi 50 mg samanborið við lyfleysu eftir 16 vikur (tafla 6). Bati kom fram við fyrsta mat (vika 4) eftir upphafsgjöf golimumabs. SPARCC-skor, mælt með segulómun, sýndi marktæka hömlun bólgu í spjaldlið (SI) eftir 16 vikur hjá sjúklingum sem fengu meðferð með golimumabi 50 mg samanborið við lyfleysu (tafla 6). Tölfræðilega marktækur bati á verk sem metinn var sem heildarbakverkur og næturbakverkur á VAS verkjaskala (Total Back Pain and Nocturnal Back Pain VAS) og virkni sjúkdóms mældur með ASDAS-C (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein) kom fram miðað við grunnlínu fram að viku 16 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með golimumabi 50 mg, samanborið við lyfleysu (p < 0,0001).

Sýnt var tölfræðilega fram á marktækan bata í hreyfanleika hryggs með BASMI-kvarða (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) og líkamlegri færni, metið sem breyting á BASFI hjá sjúklingum sem fengu meðferð með golimumabi 50 mg samanborið við lyfleysu (p < 0,0001). Sjúklingar sem fengu meðferð með golimumabi fengu marktækt meiri aukningu í heilbrigðistengdum lífsgæðum, metið með ASQoL, EQ-5D og í líkamlegum og huglægum þáttum SF-36 og fengu

marktækt meiri bata í afköstum, mælt sem meiri minnkun í heildarskerðingu starfsgetu samkvæmt WPAI spurningalista, en sjúklingar sem fengu lyfleysu.

Tölfræðilega marktækar niðurstöður komu einnig fram í öllum endapunktunum sem lýst er hér á undan hjá þeim sem höfðu hlutlæg einkenni um bólgu (OSI-þýði) við viku 16.

Bati sem sást í merkjum og einkennum, hreyfanleika hryggjar, líkamlegri færni, lífsgæðum og afköstum við viku 16 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með golimumab 50 mg hélst áfram hjá þeim sem héldu áfram í rannsókninni við viku 52 bæði hjá öllum sem fengu meðferð og þeim sem höfðu hlutlæg einkenni um bólgu.

GO-BACK

Mat var borið á verkun og öryggi áfram haldandi meðferðar með golimumabi (full eða minnkuð skammtatíðni) samanborið við það að hætta meðferð hjá fullorðnum sjúklingum (18-45 ára) með virka áslæga hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu, sem náðu viðvarandi sjúkdómshléi í 10 mánuði við mánaðarlega opna meðferð með golimumabi (GO-BACK). Sjúklingum sem fengu að taka þátt (sem náðu klínískri svörun í mánuði 4 og óvirkum sjúkdómi (ASDAS < 1,3) bæði í mánuði 7 og 10) og sem hófu tvíblindu tímabilið án meðferðar var slembiraðað til að halda áfram mánaðarlegri meðferð með golimumabi (áætlun með fullri meðferð, N = 63), að fá meðferð með golimumabi á tveggja mánaða fresti (áætlun með minnkaðri meðferð, N = 63) eða að fá lyfleysu mánaðarlega (meðferð hætt, N = 62) í allt að u.þ.b. 12 mánuði.

Aðalendapunktur verkunar var hlutfall sjúklinga sem voru lausir við að sjúkdómurinn blossaði upp. Hjá þeim sjúklingum þar sem sjúkdómurinn blossaði upp, þ.e. ASDAS-mat var framkvæmt tvisvar í röð og í bæði skiptin var sýnt fram á heildarskor sem nam $\geq 2,1$ eða aukningu eftir að meðferð var hætt sem nam $\geq 1,1$ í mánuði 10 (lok opna meðferðartímabilsins), var mánaðarleg meðferð með golimumabi hafin á ný á opnu endurmeðferðartímabili til að varpa ljósi á klíníska svörun.

Klínísk svörun eftir að tvíblindri meðferð er hætt

Hjá 188 sjúklingum með óvirkan sjúkdóm sem fengu a.m.k. einn skammt af tvíblindri meðferð kom í ljós að hjá mun ($p < 0,001$) herra hlutfalli sjúklinga blossaði sjúkdómurinn ekki upp þegar meðferð var haldið áfram með golimumabi, ýmist við áætlun með fullri meðferð (84,1%) eða minnkaðri meðferð (68,3%), samanborið við þegar meðferð var hætt (33,9%) (tafla 7).

Tafla 7
Greining á hlutfalli sjúklinga sem voru lausir við að sjúkdómurinn blossaði upp^a
Heildargreiningarþýði (tímabil 2 – tvíblint)

Meðferð	n/N	%	Munur á % samanborið við lyfleysu	
			Mat (95% CI) ^b	p-gildi ^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
Lyfleysa	21/62	33,9		

Heildargreiningarþýði felur í sér alla slembiraðaða þátttakendur sem náðu óvirkum sjúkdómi á tímabili 1 og fengu a.m.k. einn skammt af blindri rannsóknarmeðferð.

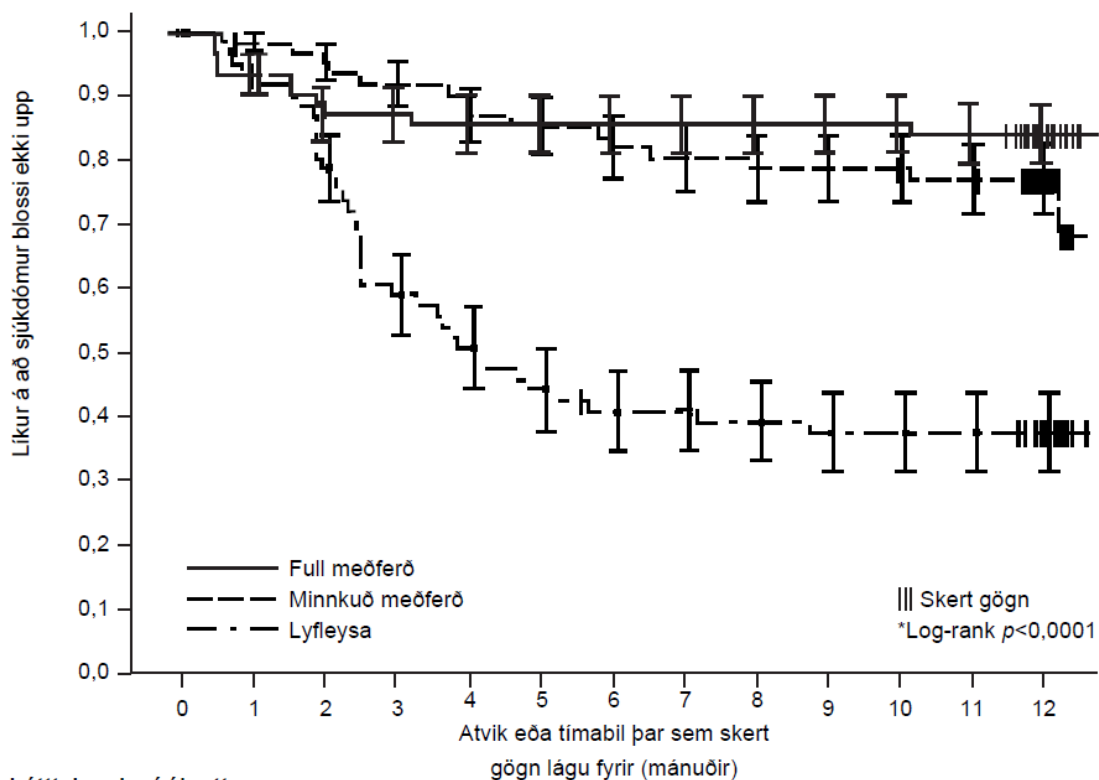
^a Skilgreint sem ASDAS við tvær komur í röð og í bæði skiptin var sýnt fram á heildarskor sem nam $\geq 2,1$ eða aukningu eftir að meðferð var hætt sem nam $\geq 1,1$ í mánuði 10 (koma 23).

^b Eftirlit var haft með tíðni skekkja af gerð I við mismunandi meðferðarsamanburð (GLM SC QMT samanborið við lyfleysu og GLM SC Q2MT samanborið við lyfleysu) með raðprófunarferli (þrepaaðferð). Reiknað með lagskiptri Mietinen og Nurminen aðferð þar sem CRP-gildi (> 6 mg/l eða ≤ 6 mg/l) var notað sem lagskiptingarþáttur. Þátttakendur sem hættu tímabili 2 fyrir en ætlunin var og áður en sjúkdómur blossaði upp voru taldir sem sjúklingar með sjúkdóm sem blossaði upp.

N = heildarfjöldi þátttakenda; n = fjöldi þátttakenda sem voru lausir við að sjúkdómurinn blossaði upp; GLM = golimumab; SC = undir húð, QMT = mánaðarleg skömmtun; Q2MT = skömmtun annan hvern mánuð.

Munurinn á tímanum þar til sjúkdómur blossaði fyrst upp í hópnum þar sem meðferð var hætt og báðum golimumab meðferðarhópnum kemur fram á mynd 1 (log-rank $p < 0,0001$ fyrir hvern samanburð). Hjá hópnum sem fékk lyfleysu fór sjúkdómur að blossa upp u.þ.b. tveimur mánuðum eftir að notkun golimumabs var hætt en flest tilvik þar sem sjúkdómur blossaði upp áttu sér stað innan fjögurra mánaða eftir að meðferð var hætt (mynd 1).

Mynd 1: Kaplan-Meier greining á tíma þar til sjúkdómur blossaði fyrst upp



Þátttakendur í áhættu

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

*Endapunktur ekki leiðréttur fyrir margfeldni. Lagskipt eftir CRP-gildi (> 6 mg/l eða ≤ 6 mg/l). Skilgreining þess að sjúkdómur blossaði upp var að ASDAS við tvær komur í röð sýndi í bæði skiptin annaðhvort heildarskor sem nam $\geq 2,1$ eða aukningu eftir að meðferð var hætt sem nam $\geq 1,1$ í mánuði 10 (koma 23). Skert gögn lágu fyrir þegar meðferð var hætt eða í mánuði 13 á tímabili 2 við tvíblinda meðferð, hvað varðar þátttakendur sem voru lausir við að sjúkdómur blossaði upp. Upphaf tímabils 2 er dagur 1 í Kaplan-Meier greiningu hjá heildargreiningarþýði.

Klínísk svörun við endurmeðferð þegar sjúkdómur blossar upp

Klínísk svörun var skilgreind sem BASDAI-framför sem nam ≥ 2 eða $\geq 50\%$ af meðaltali tveggja BASDAI-skora í röð í tengslum við það að sjúkdómur blossaði upp. Af þátttakendunum 53 sem fengu áætlun með minni skömmtun eða hættu meðferð og þar sem staðfest var að sjúkdómur hafði blossað upp, náði 51 (96,2%) klínískri svörun gagnvart golimumabi á fyrstu þremur mánuðum endurmeðferðar en færri sjúklingar (71,7%) viðhéldu svörun út þessa þrjá mánuði.

Sáraristilbólga

Verkun golimumabs var metin í tveimur slembuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum.

Í rannsókninni á innleiðslumeðferð (PURSUIT-Induction) voru metnir sjúklingar með í meðallagi alvarlega til alvarlega sáraristilbólgu (Mayo skor 6 til 12; undirskor ristilspeglunar ≥ 2) sem höfðu ekki svarað nægjanlega eða ekki þolað hefðbundnar meðferðir eða voru háðir meðferð með barksterum. Í skammtaákvörðunarhluta rannsóknarinnar var 761 sjúklingi slembiraðað til að fá annaðhvort 400 mg golimumab undir húð í viku 0 og 200 mg í. 2. viku, 200 mg golimumab undir húð

í viku 0 og 100 mg í 2.viku, eða lyfleysu undir húð í viku 0 og 2. viku. Leyfðir voru samhliða stöðugir skammtar til inntöku af aminosalicylötum, barksterum, og/eða ónæmistemprandi lyfjum. Í þessari rannsókn var verkun golimumabs metin út 6. viku.

Niðurstöður rannsóknarinnar á viðhaldsmeðferð (PURSUIT-Maintenance) voru byggðar á mati á 456 sjúklingum sem höfðu náð klínískri svörun í fyrri rannsókninni á innleiðslumeðferð með golimumabi. Sjúklingunum var slembiraðað til að fá golimumab 50 mg, golimumab 100 mg eða lyfleysu undir húð á 4 vikna fresti. Leyfðir voru samhliða stöðugir skammtar til inntöku af aminosalicylötum og/eða ónæmistemprandi lyfjum. Minnka átti barksteraskammta smám saman í byrjun rannsóknarinnar á viðhaldsmeðferð. Í þessari rannsókn var verkun golimumabs metin út 54. viku. Sjúklingar sem luku viðhaldsrannsókninni út viku 54 héldu áfram meðferð í framhaldsrannsókn þar sem verkun var metin út viku 216. Mat á verkun í framhaldsrannsókninni var byggt á breytingum á notkun barkstera, heildarmati læknis (PGA, Physician's Global Assessment) á virkni sjúkdóms og bata í lífsgæðum eins og er mælt í sértækum sjúkdómsmælikvarða, spurningalista varðandi bólusjúkdóm (inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ)).

Tafla 8
Lykilniðurstöður úr PURSUIT - Innleiðslu og PURSUIT - Viðhaldi

PURSUIT-Innleiðsla			
	Lyfleysa N = 251	Golimumab 200/100 mg N = 253	
Hlutfall sjúklinga			
Sjúklingar með klíníska svörun við meðferð í 6. viku ^a	30%	51%**	
Sjúklingar sem náðu klínísku sjúkdómshléi í 6. viku ^b	6%	18%**	
Sjúklingar með gróandi slímhúð í 6. viku ^c	29%	42%*	
PURSUIT-Viðhald			
	Placebo ^d N = 154	Golimumab 50 mg N = 151	Golimumab 100 mg N = 151
Hlutfall sjúklinga			
Viðhald svörunar (sjúklingar með klíníska svörun út 54. viku) ^e	31%	47%*	50%**
Viðvarandi sjúkdómshlé (sjúklingar í klínísku sjúkdómshléi í 30. viku og 54.viku) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = fjöldi sjúklinga

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a Skilgreint sem lækkun á Mayo skori um ≥ 30% og ≥ 3 stig, ásamt lækkun á undirskori blæðinga frá endaparmi um ≥ 1 eða undirskor blæðinga frá endaparmi 0 eða 1.

^b Skilgreint sem Mayo skor ≤ 2 stig, með engin einstök undirskor > 1

^c Skilgreint sem 0 eða 1 undirskori ristilspeglunar á Mayo skori.

^d Einungis innleiðsla með golimumab.

^e Virkni sáraristilbólgu var metin hjá sjúklingum með hluta af Mayo skori á 4 vikna fresti (metið í ristilspeglun hvort um dvínandi svörun var að ræða). Þess vegna var sjúklingur með viðvarandi svörun með stöðuga klíníska svörun samkvæmt sérhverju mati út 54. viku.

^f Sjúklingur varð að vera í sjúkdómshléi í bæði 30. og 54. viku (án þess að hafa sýnt nokkur merki um dvínandi svörun á nokkrum tímum á milli 30. og 54. viku) til þess að ná viðvarandi svörun.

^g Meðal sjúklinga sem voru léttari en 80 kg kom fram viðvarandi sjúkdómshlé hjá stærra hlutfalli sjúklinga sem fengu viðhaldsmeðferð með 50 mg samanborið við þá sem fengu lyfleysu.

Fleiri sjúklingar sem fengu meðferð með golimumabi sýndu viðvarandi gróanda slímhúðar (sjúklingar með gróna slímhúð í 30. og 54. viku) í hópnum sem fékk 50 mg (42%, nafngildi $p < 0,05$) og hópnum sem fékk 100 mg (42%, $p < 0,005$) samanborið við sjúklinga í lyfleysuhópnum (27%).

Á meðal þeirra 54% sjúklinga (247/456), sem fengu samhliða barkstera í byrjun PURSUIT-Maintenance rannsóknarinnar, var hlutfall sjúklinga sem viðhélt klínískri svörun út 54. viku og var ekki samhliða á meðferð með barksterum í 54. viku stærra í hópnum sem fékk 50 mg (38%, 30/78) og og hópnum sem fékk 100 mg (30%, 25/82) samanborið við lyfleysuhópinn (21%, 18/87). Hlutfall sjúklinga sem hafði hætt notkun barkstera í 54. viku var stærra í hópnum sem fékk 50 mg (41%, 32/78) og hópnum sem fékk 100 mg (33%, 27/82) samanborið við lyfleysuhópinn (22%, 19/87). Meðal sjúklinga sem fóru í framhaldsrannsóknina hélst hlutfall sjúklinga sem ekki fengu barkstera yfirleitt út viku 216.

Sjúklingar sem ekki náðu klínískri svörun í 6. viku í innleiðslurannsókninni (PURSUIT-Induction) fengu skammt af golimumab 100 mg á 4 vikna fresti í viðhaldsrannsókninni (Pursuit-Maintenance). Í 14 viku höfðu 28% þessara sjúklinga náð svörun samkvæmt skilgreiningu hluta af Mayo skori (minnkað um ≥ 3 stig samanborið við upphaf innleiðingar). Í 54. viku voru klínískar niðurstöður sem sáust hjá þessum sjúklingum svipaðar og klínískar niðurstöður sjúklinganna sem náðu klínískri svörun í 6. viku.

Í 6. viku hafði golimumab aukið lífsgæði marktækt sem metið var eftir breytingum frá grunnlínu á sértækum sjúkdómsmælikvarða, spurningalista varðandi bólgusjúkdóm (inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ)). Á meðal sjúklinganna sem fengu viðhaldsmeðferð með golimumab hélst bæting lífsgæða, samkvæmt mati með IBDQ, út 54. viku.

Um það bil 63% sjúklinga sem fengu golimumab við upphaf framhaldsrannsóknarinnar (vika 56) voru áfram á meðferðinni til loka rannsóknarinnar (síðasta gjöf golimumabs við viku 212).

Ónæmissvörun

Mótefni gegn golimumabi geta myndast meðan á meðferð með golimumabi stendur. Myndun mótefna gegn golimumabi geta tengst minni altækri útsetningu fyrir golimumabi en engin augljós fylgni hefur sést milli mótefnamyndunar og verkunar. Tilvist mótefna gegn golimumabi getur aukið hættuna á viðbrögðum á inndælingarstað (sjá kafla 4.8).

Börn

Fjölliða sjálfvakinn barnaliðbólga

Öryggi og verkun golimumabs var metin í slembiraðaðri tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu þegar meðferð er hætt (withdrawal study) (GO-KIDS) hjá 173 börnum (á aldrinum 2 til 17 ára) með virka fjölliða sjálfvakta barnaliðbólgu í 5 liðum hið minnsta og ófullnægjandi svörun við metótrexat. Börn á meðferð við fjölliða sjálfvaktri barnaliðbólgu (gigtarþættir jákvæðir eða neikvæðir fyrir fjölliðagigt, útbreydd faliðabólga, sóraliðagigt eða með altæka sjálfvakta barnaliðbólgu án yfirstandandi altækra einkenna) tóku þátt í rannsókninni. Við grunnlínu var miðgildi liðamóta með virkan sjúkdóm 12 og miðgildi C-virks próteins (CRP) var 0,17 mg/dl.

Hluti 1 í rannsókninni samanstóð af 16 vikna opnum fasa þar sem 173 börn voru þátttakendur og fengu 30 mg/m² af golimumabi (hámark 50 mg) undir húð á 4 vikna fresti og metótrexat. Þau 154 börn sem náðu ACR Ped 30 svörun í 16. viku héldu áfram í hluta 2 í rannsókninni, slembiraðaða fasanum þar sem meðferð var hætt, og fengu 30 mg/m² af golimumabi (hámark 50 mg) + metótrexat eða lyfleysu + metótrexat á fjögurra vikna fresti. Eftir að sjúkdómurinn blossaði upp fengu börnin 30 mg/m² af golimumabi (hámark 50 mg) + metótrexat. Í 48. viku héldu börnin áfram í langtímaframlengingu.

Börn í rannsókninni sýndu ACR Ped 30, 50, 70 og 90 svörun eftir 4 vikur.

Í 16. viku náðu 87% barnanna ACR Ped 30 svörun, 79% náðu ACR Ped 50 svörun, 66% náðu ACR Ped 70 svörun og 36% náðu ACR Ped 90 svörun. Í 16. viku höfðu 34% barnanna óvirkan

sjúkdóm, skilgreint sem að allt eftirtalið var til staðar: engir liðir með virka liðbólgu; enginn hiti, engin útbrot, hálhjúpsbólga, miltisstækkun, lifrastækkun eða almenn eitlastækkun af völdum sjálfvakinnar barnaliðbólgu; engin virk æðahjúpsbólga; eðlilegt sökk (ESR) (< 20 mm/klst.) eða C-virkt prótein ($< 1,0$ mg/dl); heildarmat læknis á virkni sjúkdóms (≤ 5 mm á VAS verkjaskala); lengd morgunstirðleika < 15 mínútur.

Í 16. viku sýndu allir þættir ACR Ped ávinning sem skipti máli klínískt frá grunnlínu (sjá töflu 9).

Tafla 9
Ávinningur ACR Ped þátta frá grunnlínu í 16. viku^a

	Miðgildi hlutfalls ávinnings
	Golimumab 30 mg/m ² n ^b = 173
Heildarmat læknis á sjúkdómi (VAS ^c 0-10 cm)	88%
Heildarmat þátttakanda/foreldris á heilsufari (VAS verkjaskali 0-10 cm)	67%
Fjöldi virkra liðamóta	92%
Fjöldi liðamóta með takmarkaðan hreyfanleika	80%
Líkamleg geta skv. CHAQ ^d	50%
Sökk (ESR) (mm/h) ^e	33%

^a grunnlína = vika 0

^b “n” gefur til kynna fjölda sjúklinga sem voru þátttakendur

^c VAS: Visual Analogue Scale

^d CHAQ: Spurningalisti um mat á heisu barna (Child Health Assessment Questionnaire)

^e ESR (mm/h): Sökk (millimetrar á klst.)

Aðalendapunkturinn, að hlutfall barna sem náðu ACR Ped 30 svörun í 16. viku og að sjúkdómurinn blossaði ekki upp hjá þeim frá viku 16 til viku 48, náðist ekki. Hjá meirihluta barnanna blossaði sjúkdómurinn ekki upp frá viku 16 til viku 48 (59% í hópnum sem fékk golimumab + metótrexat og 53% í hópnum sem fékk lyfleysu + metótrexat, talið í þeirri röð; $p = 0,41$).

Greining á aðalendapunkti hjá fyrirfram skilgreindum undirhópi miðað við C-virkt prótein við grunnlínu (≥ 1 mg/dl á móti < 1 mg/dl) sýndi hærri tíðni þess að sjúkdómurinn blossaði upp hjá hópnum sem fékk lyfleysu + metótrexat á móti golimumabi + metótrexati hjá þátttakendum með C-virkt prótein ≥ 1 mg/dl (87% á móti 40%, $p = 0,0068$).

Í 48. viku náðu 53% barnanna í hópnum sem fékk golimumab + metótrexat og 55% barnanna í hópnum sem fékk lyfleysu + metótrexat ACR Ped 30 svörun og 40% barnanna í hópnum sem fékk golimumab + metótrexat og 28% barnanna í hópnum sem fékk lyfleysu + metótrexat náðu því að vera með óvirkan sjúkdóm.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfinu sem inniheldur golimumab hjá einum eða fleiri undirhópum barna við sáraristilbólgu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun hjá börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir að heilbrigðir einstaklingar eða sjúklingar með iktsýki höfðu fengið stakan skammt af golimumabi undir húð var tíminn (miðgildi) þar til hámarkspéttni í sermi var náð (T_{max}) á bilinu 2 til 6 dagar. Eftir að heilbrigðir einstaklingar höfðu fengið 50 mg golimumab undir húð varð meðalhámarkspéttni í sermi $\pm$ staðalfrávik (C_{max}) $3,1 \pm 1,4$ µg/ml.

Eftir 100 mg stakan skammt undir húð var frásög golimumabs svipað í upphandlegg, kvið og læri og meðal heildaraðgengi 51%. Þar sem lyfjahvörf golimumabs eru u.þ.b. skammtaháð eftir gjöf undir húð má gera ráð fyrir að heildar aðgengi sé svipað fyrir 50 mg eða 200 mg skammt af golimumabi.

Dreifing

Eftir stakan skammt í bláæð var meðal dreifingarrúmmál 115 ± 19 ml/kg.

Brotthvarf

Úthreinsun golimumabs var áætluð $6,9 \pm 2,0$ ml/dag/kg. Loka helmingunartími var metinn u.þ.b. 12 ± 3 dagar hjá heilbrigðum einstaklingum og svipuð gildi komu fram hjá sjúklingum með iktsýki, sóraliðagigt, hryggikt eða sáraristilbólgu.

Þegar sjúklingar með iktsýki, sóraliðagigt eða hryggikt fengu 50 mg af golimumabi undir húð á 4 vikna fresti náði þéttni í sermi jafnvægi í 12. viku. Við samhliða notkun metótrexats og 50 mg golimumabs undir húð á 4 vikna fresti varð meðalþéttni lágstyrks í sermi við jafnvægi ($\pm$ staðalfrávik) u.þ.b. $0,6 \pm 0,4$ µg/ml hjá sjúklingum með virka iktsýki þrátt fyrir metótrexat meðferð, u.þ.b. $0,5 \pm 0,4$ µg/ml hjá sjúklingum með virka sóraliðagigt og u.þ.b. $0,8 \pm 0,4$ µg/ml hjá sjúklingum með hryggikt. Meðalþéttni lágstyrks í sermi við jafnvægi hjá sjúklingum með áslæga hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu var svipað og hjá sjúklingum með hryggikt eftir gjöf 50 mg af golimumabi undir húð á fjögurra vikna fresti.

Hjá sjúklingum með iktsýki, sóraliðagigt eða hryggikt sem fengu ekki metótrexat samhliða var lágstyrkur golimumabs við jafnvægi u.þ.b. 30% lægri en hjá sjúklingum sem fengu golimumab og metótrexat. Hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga með iktsýki sem fengu golimumab undir húð yfir 6 mánaða tímabil minnkaði samhliða notkun metótrexats úthreinsun golimumabs um u.þ.b. 36%. Hins vegar bendir þýðisgreining á lyfjahvörfum til að samhliða notkun bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID), barkstera til inntöku eða súlfasalazíns hafi ekki áhrif á úthreinsun golimumabs.

Eftir 200 mg og 100 mg innleiðsluskammta af golimumabi í viku 0 og 2. viku, talið í sömu röð, og eftir það 50 mg eða 100 mg viðhaldsskammt af golimumabi undir húð á 4 vikna fresti hjá sjúklingum með sáraristilbólgu náði sermisþéttni golimumabs jafnvægi u.þ.b. 14 vikum eftir að meðferð hófst. Meðferð með 50 mg eða 100 mg af golimumabi undir húð á 4 vikna fresti á viðhaldsmeðferðartímanum leiddi til meðallággildis sermisþéttni við jafnvægi u.þ.b. $0,9 \pm 0,5$ µg/ml og $1,8 \pm 1,1$ µg/ml, talið í sömu röð.

Hjá sjúklingum með sáraristilbólgu sem fengu 50 mg eða 100 mg af golimumabi undir húð á 4 vikna fresti hafði samhliða meðferð með ónæmisbreytandi lyfjum ekki veruleg áhrif á lággildi þéttni golimumabs við jafnvægi.

Sjúklingar sem myndað höfðu mótefni gegn golimumabi voru yfirleitt með minni lágstyrk golimumabs í sermi við jafnvægi (sjá kafla 5.1).

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf golimumabs voru u.þ.b. skammtaháð hjá sjúklingum með iktsýki yfir skammtabil frá 0,1 til 10,0 mg/kg stakan skammt í bláæð. Eftir stakan skammt undir húð hjá heilbrigðum einstaklingum voru lyfjahvörf einnig u.þ.b. skammtaháð yfir skammtabil frá 50 mg til 400 mg.

Áhrif þyngdar á lyfjahvörf

Tilhneiging var til aukinnar úthreinsunar golimumabs með aukinni líkamsþyngd (sjá kafla 4.2).

Börn

Lyfjahlvörf golimumabs voru ákvörðuð hjá 173 börnum með fjölfiða sjálfvakta barnaliðbólgu á aldrinum frá 2 til 17 ára. Í rannsókninni hjá fjölfiða sjálfvakinni barnaliðbólgu, þar sem börn fengu 30 mg/m² (hámark 50 mg) undir húð fjórðu hverja viku, var miðgildi jafnvægis í lágildi fyrir þéttni golimumabs svipað innan mismunandi aldurshópa og var svipað til lítillegra hærra en hliðstæð gildi sem komu fram hjá fullorðnum sjúklingum með liðagigt sem fengu 50 mg af golimumabi fjórðu hverja viku.

Líkön lyfhrifa/lyfjahvarfa og hermilíkön hjá börnum með fjölfiða sjálfvakta barnaliðbólgu staðfestu tengsl á milli útsetningar golimumabs í sermi og klínískrar verkunar og styður það að skammtaáætlun fyrir golimumab sem er 50 mg fjórðu hverja viku hjá börnum með fjölfiða skálfvakta barnaliðbólgu sem vega a.m.k. 40 kg veitir svipaða útsetningu eins og hefur sýnt sig að hafa virkni hjá fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Rannsóknir á stökkbreytandi áhrifum, frjósemi hjá dýrum og langtíma krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar á golimumabi.

Í rannsóknum á áhrifum á frjósemi og æxlun hjá músum þar sem mótefnishliðstæða sem hamlar sértækt verkun músa TNF- α er notuð, dró úr fjölda ungafullra músa. Ekki er vitað hvort þessar niðurstöður voru vegna áhrifa á karl- og/eða kvendýrin. Í rannsókn á eiturverkunum á þroska hjá músum eftir gjöf sömu mótefnishliðstæðu, og hjá cynomolgus öpum með golimumabi var ekkert sem benti til eiturverkana á móður, fósturvísi eða fósturskemmdir.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-histidín
L-histidín monóhýdróklóríð monóhýdrat
trehalósa
pólýsorbat 80 (E 433)
vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi. Gotenfia má geyma við hitastig sem er að hámarki 25°C í eitt tímabil sem varir allt að 15 daga en ekki umfram upprunalega fyrningardagsetningu sem prentuð er á öskjuna. Nýja fyrningardagsetningu skal rita á öskjuna (allt að 15 dögum frá dagsetningu þegar lyfið var tekið úr kæli).

Eftir að Gotenfia hefur verið geymt við stofuhita má ekki setja það aftur í kæli. Farga skal Gotenfia ef það hefur ekki verið notað innan 15 daga frá því að byrjað var að geyma það við stofuhita.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gotenfia 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

0,5 ml lausn í áfylltri sprautu (gler af tegund 1) með áfastri nál (ryðfrítt stál) og nálarhlíf (gúmmí sem inniheldur latex). Gotenfia er í pakkningum með 1 áfylltri sprautu og með 3 áfylltum sprautum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Gotenfia fæst í einnota áfylltri sprautu. Í hverri pakkningu eru leiðbeiningar um notkun sem skýra að fullu notkun sprautunnar. Eftir að áfyllta sprautan hefur verið tekin úr kæli skal bíða í 30 mínútur þar til stofuhita er náð, áður en Gotenfia er gefið. Ekki má hrista sprautuna.

Lausnin er tær til örlítið ópallýsandi, litlaus til ljósgul. Ekki á að nota Gotenfia ef lausnin hefur breytt um lit, er skýjuð eða ef framandi agnir eru í henni.

Almennar leiðbeiningar um undirbúning og gjöf Gotenfia í áfylltri sprautu eru í fylgiseðlinum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/2009/001 [1 áfyllt sprauta]
EU/1/25/2009/002 [3 áfylltar sprautur]

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Gotenfia 100 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver 1 ml áfyllt sprauta inniheldur 100 mg af golimumabi*.

*Manna IgG1κ einstofna mótefni framleitt í frumulínum úr eggjastökkum kínverskra hamstra með DNA samrunaerfðatækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml inniheldur 0,2 mg af pólysorbati 80.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu (stungulyf)

Lausnin er tær til lítilsháttar ópallýsandi og litlaus til ljósgul.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iktsýki

Gotenfia, í samsettri meðferð með metótrexati er ætlað til meðferðar á:

- í meðallagi alvarlegri/alvarlegri virkri iktsýki hjá fullorðnum, þegar svörun við sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum, að metótrexati meðtöldu, hefur reynst ófullnægjandi.
- alvarlegri, virkri og versnandi iktsýki hjá fullorðnum sem hafa ekki fengið meðferð með metótrexati áður.

Sýnt hefur verið fram á með röntgengreiningu að Gotenfia í samsettri meðferð með metótrexati dragi úr framvindu liðskemmda og auki líkamlega færni.

Sjá upplýsingar um ábendingu fjölliða sjálfvakinnar barnaliðbólgu í samantekt um eiginleika lyfs (SmPC) fyrir Gotenfia 50 mg.

Sóraliðagigt

Gotenfia, eitt og sér eða ásamt metótrexati er ætlað til meðferðar á virkri og versnandi sóraliðagigt hjá fullorðnum þegar svörun við fyrri meðferð með sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum hefur reynst ófullnægjandi. Sýnt hefur verið fram á að golimumab dregur úr hraða á versnun liðskemmda í útlimum samkvæmt röntgengreiningu hjá sjúklingum með samhverfar fjölliða undirtegundir sjúkdómsins (sjá kafla 5.1) og bætir líkamlega færni.

Áslæg hryggikt

Hryggikt

Gotenfia er ætlað til meðferðar á alvarlegri, virkri hryggikt hjá fullorðnum þegar svörun við hefðbundnum meðferðum hefur reynst ófullnægjandi.

Áslæg hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu

Gotenfia er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum með alvarlega, virka áslæga hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu með hlutlæg einkenni um bólgu sem koma fram sem hækkun á C-virku próteini (CRP) og/eða staðfesting með segulómun (MRI) þegar svörun við bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) hefur reynst ófullnægjandi eða þolast ekki.

Sáraristilbólga

Gotenfia er ætlað til meðferðar við í meðallagi alvarlegri til alvarlegri sáraristilbólgu hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki svarað nægjanlega hefðbundinni meðferð, þ.m.t. barksterum og 6-mercaptopurini (6-MP) eða azathioprini (AZA), eða sem hafa ekki þolað slík lyf eða ef frábending er við notkun þeirra af læknisfræðilegri ástæðu.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðingur með reynslu í greiningu og meðferð á iktsýki, sóraliðagigt, hryggikt, áslægri hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu eða sáraristilbólgu skal hefja og annast meðferð. Sjúklingar sem fá meðferð með Gotenfia eiga að fá sjúklingakort.

Skammtar

Iktsýki

Gotenfia 50 mg gefið einu sinni í mánuði, sama dag hvers mánaðar. Gotenfia á að gefa samhliða metótrexati.

Sóraliðagigt, hryggikt eða áslæg hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu

Gotenfia 50 mg gefið einu sinni í mánuði, sama dag hvers mánaðar.

Fyrir allar ofangreindar ábendingar benda fyrirbyggjandi upplýsingar til að klínísk svörun komi venjulega fram innan 12. til 14. meðferðarviku (eftir 3-4 skammta). Endurskoða skal áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum þegar engar vísbendingar eru um bata á þessum tíma.

Sjúklingar sem eru þyngri en 100 kg

Fyrir allar ofangreindar ábendingar, hjá sjúklingum með iktsýki, sóraliðagigt, hryggikt eða áslæga hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu sem eru þyngri en 100 kg og sýna ekki nægilega klíníska svörun eftir 3 eða 4 skammta má hugsanlega auka skammt golimumabs í 100 mg á mánuði, en hafa skal í huga að hætta á ákveðnum alvarlegum aukaverkunum er meiri eftir 100 mg skammt en eftir 50 mg skammt (sjá kafla 4.8). Endurskoða skal áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum þegar engar vísbendingar eru um bata eftir 3 til 4 100 mg viðbótarskammta.

Sáraristilbólga

Sjúklingar sem eru léttari en 80 kg

Gotenfia gefið sem 200 mg upphafsskammtur, síðan 100 mg í 2. viku. Sjúklingar með nægilega svörun skulu fá 50 mg í 6. viku og á 4 vikna fresti eftir það. Sjúklingar með ófullnægjandi svörun geta haft gagn af því að halda áfram með 100 mg í 6. viku og á 4 vikna fresti eftir það (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar sem eru 80 kg eða þyngri

Gotenfia gefið sem 200 mg upphafsskammtur, síðan 100 mg í 2. viku og eftir það 100 mg á 4 vikna fresti (sjá kafla 5.1).

Meðan á viðhaldsmeðferð stendur má minnka barksteranotkun smám saman í samræmi við klínískar meðferðarleiðbeiningar.

Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að klínísk svörun náist venjulega innan 12-14 vikna meðferðar (eftir 4 skammta). Endurskoða skal áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem sýna engin batamerki á þessum tíma.

Ef skammtur gleymist

Ef sjúklingur gleymir að nota Gotenfia á áætluðum degi skal gefa skammtinn sem gleymdist um leið og munað er eftir því. Vara skal sjúkling við því að nota tvöfaldan skammt til að bæta upp skammtinn sem gleymdist.

Næsta skammt á að gefa samkvæmt eftirfarandi leiðbeiningum:

- ef minna en 2 vikur hafa liðið frá því að sjúklingurinn átti að nota lyfið síðast á hann að nota skammtinn sem gleymdist og nota næsta skammt samkvæmt áður ákveðinni meðferðaráætlun.
- ef meira en 2 vikur hafa liðið frá því að sjúklingurinn átti að nota lyfið á hann að nota skammtinn sem gleymdist og útbúa skal nýja meðferðaráætlun út frá þeirri dagsetningu.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá öldruðum.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Gotenfia hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópum. Ekki er hægt að gefa ráðleggingar varðandi skammta.

Börn

Gotenfia 100 mg er ekki ráðlagt fyrir börn yngri en 18 ára.

Lyfjagjöf

Gotenfia er til notkunar undir húð. Ef lækurinn metur svo getur sjúklingurinn sprautað sig sjálfur eftir viðeigandi þjálfun í inndælingu undir húð og undir eftirliti eftir því sem við á. Ráðleggja skal sjúklingum að sprauta öllu lyfinu samkvæmt leiðbeiningum um notkun í fylgiseðlinum. Ef þörf er á fleiri en einni inndælingu á að gefa inndælingarnar á mismunandi stöðum á líkamanum.

Sjá kafla 6.6 um lyfjagjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkir berklar eða aðrar alvarlegar sýkingar eins og blóðsýking og tækifærissýkingar (sjá kafla 4.4).

Í meðallagi alvarleg eða alvarleg hjartabilun (NYHA flokkur III/IV) (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Sýkingar

Fylgjast verður náðið með sýkingum hjá sjúklingum m.a. berklum áður en meðferð með golimumabi hefst, meðan á henni stendur og eftir að henni lýkur. Vegna þess að brotthvarf golimumabs getur tekið allt að fimm mánuði skal fylgjast með sjúklingnum allt tímabilið. Ekki á að halda meðferð með golimumabi áfram ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu eða blóðsýkingu (sjá kafla 4.3).

Ekki á að gefa golimumab sjúklingum með virka sýkingu, sem hefur klíníska þýðingu. Gæta skal varúðar þegar íhuguð er meðferð með golimumabi hjá sjúklingum með langvarandi sýkingu eða sögu um endurtekna sýkingu. Sjúklingum skal sagt hverjir hugsanlegir áhættuþættir sýkinga eru og þeim skal ráðlagt að forðast þá eins og við á.

Sjúklingar sem taka TNF-hemla eru móttækilegri fyrir alvarlegum sýkingum. Greint hefur verið frá bakteríusýkingum (m.a. blóðsýkingu og lungnabólgu), mycobakteríusýkingu (m.a. berklum), ífarandi sveppasýkingum og tækifærissýkingum, m.a. banvænum hjá sjúklingum sem fengið hafa golimumab. Sumar þessara alvarlegu sýkinga hafa komið fram hjá sjúklingum sem hafa fengið ónæmisbælandi meðferð samhliða og þær geta auk undirliggjandi sjúkdóms, gert sjúklinginn móttækilegri fyrir sýkingum. Fylgjast skal náðið með sjúklingum sem fá nýja sýkingu meðan á meðferð með golimumabi stendur og gera nákvæma sjúkdómsgreiningu. Ef sjúklingur fær nýja alvarlega sýkingu eða blóðsýkingu á að hætta notkun golimumabs og hefja meðferð með viðeigandi sýkla- eða sveppalyfi þar til náðst hefur stjórn á sýkingunni.

Sjúklinga sem hafa búið eða ferðast til svæða þar sem mikil hætta er landlægum ífarandi sveppasýkingum eins og váfumyglu (histoplasmosis), þekjumyglu (coccidioidomycosis) eða sprotamyglu (blastomycosis) þarf að meta vandlega með tilliti til ávinnings og áhættu meðferðar með golimumabi áður en meðferð með golimumabi hefst. Hjá sjúklingum í áhættuhóp sem fá meðferð með golimumabi ætti að hafa í huga að um ífarandi sveppasýkingu geti verið að ræða ef alvarleg altæk veikindi gera vart við sig. Greining og meðferð sem byggir á reynslu á ífarandi sveppasýkingum skal, ef mögulegt er, veitt af lækni með sérfræðipækkingu á meðferð sjúklinga með ífarandi sveppasýkingar.

Berklar

Greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem nota golimumab. Á það skal bent að í flestum tilvikanna var um að ræða berkla utan lungna, ýmist staðbundna eða dreifða.

Áður en meðferð með golimumabi hefst þarf að meta alla sjúklinga með tilliti til bæði virkra og dulinna berkla. Þetta mat á að fela í sér ítarlega sjúkrasögu ef saga er um berkla eða hugsanlega fyrri umgengni við sjúklinga með virka berkla og sögu um og/eða núverandi ónæmisbælandi meðferð. Gera á viðeigandi skimunarpróf þ.e. berklahúðpróf eða blóðrannsókn og röntgenmyndatöku af lungum hjá öllum sjúklingum (staðbundnar leiðbeiningar geta átt við). Mælt er með að prófin séu skráð í sjúklingakortið. Þeir sem ávísar lyfinu eru minntir á hættuna á falskri, neikvæðri niðurstöðu berklahúðprófs, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða ónæmisbældir.

Ef virkir berklar greinast má ekki hefja meðferð með golimumabi (sjá kafla 4.3).

Ef grunur um dulda berkla vaknar skal leita samráðs við sérfræðing í meðferð berkla. Í öllum tilfellum sem greint er frá hér að neðan skal meta vandlega ávinning/áhættu af meðferð með golimumabi.

Ef duldir berklar greinast á að hefja viðeigandi fyrirbyggjandi berklameðferð í samræmi við gildandi leiðbeiningar á hverjum stað, áður en meðferð með golimumabi hefst.

Hjá sjúklingum sem hafa nokkra eða verulega áhættuþætti berkla og greinast neikvæðir fyrir duldum berklum skal íhuga meðferð við berklum áður en meðferð með golimumabi hefst. Einnig ætti að íhuga meðferð við berklum áður en byrjað er að nota golimumabi hjá sjúklingum sem hafa sögu um dulda eða virka berkla og ekki er hægt að staðfesta að fullnægjandi meðferð liggir fyrir.

Greint hefur verið frá tilfellum virkra berkla hjá sjúklingum sem voru á meðferð með golimumabimeðan á meðferð við duldum berklum stóð og eftir að henni lauk. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá golimumab með tilliti til einkenna virkra berkla, þ.m.t. sjúklingum með neikvætt próf fyrir duldum berklum, sjúklingum sem eru á meðferð við duldum berklum eða sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð við berklasýkingu.

Benda skal sjúklingum á að leita til læknis ef einkenni (t.d. þrálátur hósti, rýrnun/þyngdartap, hitavella) sem benda til berklasýkingar koma fram meðan á meðferð með golimumabi stendur eða eftir að henni lýkur.

Endurvirkjun lifrabólgu B

Endurvirkjun lifrabólgu B hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem eru langvinnir berar veirunnar (jákvæð prófun yfirborðs-mótefnavaka (surface antigen positive)) við notkun TNF-hemla, þar á meðal golimumabs. Sum tilvik hafa verið banvæn.

Sjúklinga á að prófa fyrir lifrabólgu B sýkingu áður en meðferð með golimumabi er hafin. Mælt er með að sjúklingar sem eru jákvæðir fyrir lifrabólgu B sýkingu leiti ráða hjá lækni með sérfræðipækkingu í meðferð á lifrabólgu B.

Fylgjast skal náið með lifrabólgu B berum sem þurfa meðferð með golimumabi, hvað varðar einkenni virkrar lifrabólgu B sýkingar, allan meðferðartímann og í nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur. Fullnægjandi upplýsingar um meðferð með veirulyfjum til að hindra endurvirkjun lifrabólgu B liggja ekki fyrir varðandi sjúklinga sem eru lifrabólgu B berar og eru á meðferð með TNF-hemlum. Eigi endurvirkjun lifrabólgu B sér stað á að hætta meðferð með golimumabi og hefja viðeigandi veirulyfjameðferð og stuðningsmeðferð.

Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun (lymphoproliferative disorders)

Hugsanlegur þáttur meðferðar með TNF-hemlum í myndun illkynja sjúkdóma er ekki þekktur. Á grundvelli fyrirliggjandi gagna er ekki unnt að útiloka hugsanlega hættu á eitilæxli, hvítblæði eða öðrum illkynja sjúkdómum hjá sjúklingum sem fá TNF-hemla. Gæta skal varúðar þegar fyrirhugað er að hefja meðferð með TNF-hemlum hjá sjúklingum með sögu um illkynja sjúkdóm eða halda áfram meðferð hjá sjúklingum sem fá illkynja sjúkdóma.

Illkynja sjúkdómar hjá börnum

Greint hefur verið frá illkynja sjúkdómum, þar á meðal banvænum, hjá börnum, unglingum og ungu fólki (allt að 22 ára) sem fengu TNF-hemla (upphafsmeðferð ≤ 18 ára) eftir markaðssetningu. Um það bil helmingur tilvika voru eitilæxli. Hin tilvikin voru ýmsir illkynja sjúkdómar m.a. sjaldgæfir illkynja sjúkdómar sem vanalega tengjast ónæmisbælingu. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir myndun illkynja sjúkdóma hjá börnum og unglingum sem fá TNF-hemla.

Eitilæxli og hvítblæði

Í samanburðarhlutum klínískra rannsókna á öllum TNF-hemlum þar með talið golimumabi hafa fleiri tilvik eitilæxla komið í ljós á meðal sjúklinga sem fá TNF-hemla en hjá sjúklingum í samanburðarhópi. Í II. (b) og III. stigs klínískum rannsóknum á golimumabi hjá sjúklingum með iktsýki, sóraliðagigt og hryggigt var tíðni eitilæxla hærri hjá sjúklingum sem fengu golimumab en almennt má búast við. Greint hefur verið frá hvítblæði hjá sjúklingum sem fengu golimumab. Aukin grunn áhætta er á eitilæxlum og hvítblæði hjá sjúklingum með iktsýki með langvarandi, mjög virkan bólgusjúkdóm sem gerir áhættumat flóknara.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum T-frumu eitilæxlis í lifur og milta (hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL)) hjá sjúklingum á meðferð með öðrum TNF-hemlum (sjá kafla 4.8). Þessi mjög sjaldgæfa tegund T-frumu eitilæxlis er mjög ágengur sjúkdómur og er yfirleitt banvænn. Meirihluti tilvika hefur komið fyrir hjá unglingum og ungum fullorðnum karlmönnum sem voru nær allir á samhliða meðferð með azathioprini (AZA) eða 6-mercaptopurini (6-MP) við bólgusjúkdómi í þörmum. Íhuga skal vandlega mögulega hættu sem getur fylgt samsettri

meðferð með AZA eða 6-MP og golimumabi. Ekki er hægt að útiloka hættu á þróun T-frumu eitilæxlis hjá sjúklingum á meðferð með TNF-hemlum.

Illkynja sjúkdómar aðrir en eitilæxli

Í samanburðarhlutum II. (b) og III. stigs klínískum rannsóknum með golimumabi á iktsýki, sóraliðagigt, hryggigt og sáraristilbólgu var tíðni annarra illkynja sjúkdóma en eitilæxla (að undanskildu húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli) svipuð hjá sjúklingum sem fengu golimumab og þeim sem fengu lyfleysu.

Frumubreytingar/krabbamein í ristli

Ekki er vitað hvort meðferð með golimumabi hefur áhrif á hættu á þróun frumubreytinga eða krabbameins í ristli. Alla sjúklinga með sáraristilbólgu, sem eru í aukinni hættu á frumubreytingum eða krabbameini í ristli (t.d. sjúklingar sem hafa verið lengi með sáraristilbólgu eða eru með frumkomna gallrásarhershliðbólgu (sclerosing cholangitis) eða sem eru með sögu um frumubreytingar eða krabbamein í ristli, á að skima fyrir frumubreytingum með reglulegu millibili, áður en meðferð hefst og allt sjúkdómsferlið. Þetta mat ætti að fela í sér ristilspeglun og vefjasýnatöku samkvæmt ráðleggingum á hverjum stað. Hjá sjúklingum með nýgreindar frumubreytingar sem eru á meðferð með golimumabi ætti að endurskoða vandlega einstaklingsbundna áhættu og ávinning fyrir sjúklinginn og íhuga hvort halda skuli meðferðinni áfram.

Í klínískri rannsókn þar sem notkun golimumabs hjá sjúklingum með alvarlegan þrálátan astma var metin komu fleiri tilvik eitilæxla í ljós hjá sjúklingum sem fengu golimumab en hjá samanburðarhóp (sjá kafla 4.8). Mikilvægi þessarar niðurstöðu er óþekkt.

Í klínískri rannsókn þar sem lagt var mat á notkun annars TNF-hemils, infliximabs, hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega til alvarlega langvinna lungnateppu (COPD) var greint frá fleiri illkynja sjúkdómum, einkum í lungum eða á höfuð- og hálssvæði, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með infliximabi en hjá samanburðarhópi. Allir sjúklingarnir höfðu reykt mikið. Því skal gæta varúðar við notkun sérhvers TNF-hemils hjá sjúklingum með COPD, sem og hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá illkynja sjúkdóm vegna mikilla reykinga.

Húðkrabbamein

Greint hefur verið frá sortuæxli og bjálkakrabbameini (Merkel cell carcinoma) hjá sjúklingum sem hafa fengið TNF-hemla, þ.m.t. golimumab (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að framkvæma húðskoðun reglulega, einkum hjá sjúklingum sem eru með áhættuþætti fyrir húðkrabbameini.

Hjartabilun

Greint hefur verið frá versnun hjartabilunar og nýtilkominni hjartabilun í tengslum við TNF-hemla, þ.m.t. golimumab. Sum tilvik hafa verið banvæn. Í klínískri rannsókn á öðrum TNF-hemli kom fram versnun á hjartabilun og aukin dánartíðni vegna hjartabilunar. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir með golimumabi á sjúklingum með hjartabilun. Gæta skal varúðar við notkun golimumabs hjá sjúklingum með væga hjartabilun (NYHA flokkur I/ II). Fylgjast á náið með sjúklingum og hætta á meðferð með golimumabi hjá sjúklingum sem fá ný eða versnandi einkenni hjartabilunar (sjá kafla 4.3).

Taugasjúkdómar

Notkun TNF-hemla, m.a. golimumabs, hefur verið tengd nýjum eða versnandi klínískum einkennum og/eða vísbendingum um afmýlingarraskanir (demyelinating disorders) í miðtaugakerfinu, þar á meðal heila- og mænusigg og útlægar afmýlingarraskanir sem komið hafa fram við myndgreiningu. Hjá sjúklingum með undirliggjandi eða nýlegar afmýlingarraskanir skal íhuga vandlega ávinning og áhættu meðferðar með TNF-hemlum áður en meðferð með golimumabi hefst. Ef þessar raskanir koma fram þarf hugsanlega að hætta meðferð með golimumabi (sjá kafla 4.8).

Skurðaðgerðir

Takmörkuð reynsla liggur fyrir varðandi öryggi golimumab meðferðar hjá sjúklingum sem hafa gengist undir skurðaðgerðir, þar á meðal liðskipti. Hafa skal í huga langan helmingunartíma ef skurðaðgerð er áformuð. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem þarfnast skurðaðgerðar og eru á golimumab meðferð með tilliti til sýkinga og gera viðeigandi ráðstafanir.

Ónæmisbæling

Sá möguleiki er fyrir hendi að TNF-hemlar, þar á meðal golimumab, hafi áhrif á varnir einstakra sjúklinga gegn sýkingum og illkynja sjúkdómum þar sem TNF tekur þátt í bólgu svörun og mótari ónæmisviðbrögð í frumum.

Sjálfsnæmisferli

Hlutfallslegur skortur á TNF $_{\alpha}$ af völdum and-TNF meðferðar getur sett af stað sjálfsnæmisferli. Ef sjúklingar fá einkenni sem minnir á heilkenni rauðra úlfa eftir meðferð með golimumabi og eru jákvæðir fyrir mótefnum gegn tví-strengja DNA, verður að stöðva meðferð með golimumabi (sjá kafla 4.8).

Áhrif á blóð

Greint hefur verið frá blóðfrumnafæð, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð, kyrningaleysi, vanmyndunarblóðleysi og blóðflagnafæð hjá sjúklingum sem fengu TNF-hemla þ.m.t. golimumab. Sjúklingum skal ráðlagt að leita tafarlaust læknis ef fram koma einkenni sem benda til blóðsjúkdóms (t.d. viðvarandi hiti, mar, blæðing, fölvi). Ef óeðlileg blóðgildi hafa verið staðfest þarf hugsanlega að hætta meðferð með golimumabi.

Samtímis gjöf TNF-hemla og anakinra

Í klínískum rannsóknum komu alvarlegar sýkingar og daufkyrningafæð fram við samhliða notkun anakinra og annars TNF-hemils þ.e. etanercepts, án viðbótar klíníks ávinnings. Vegna eðlis aukaverkunarinnar af þessari samsettu meðferð getur svipuð eiturveikun komið fram við notkun anakinra samhliða öðrum TNF-hemlum. Samsetningin golimumab og anakinra er ekki ráðlögð.

Samtímis gjöf TNF-hemla og abatacepts

Í klínískum rannsóknum hefur samhliða gjöf TNF-hemla og abatacepts verið tengd aukinni hættu á sýkingum þar á meðal alvarlegum sýkingum samanborið við TNF-hemla eingöngu, án aukins klíníks ávinnings. Samsetningin golimumab og abatacept er ekki ráðlögð.

Notkun samhliða öðrum lífefnalyfjum

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun golimumabssamhliða öðrum lífefnalyfjum sem notuð eru til meðferðar við sömu sjúkdómum og golimumab. Samhliða gjöf golimumabs með þessum lífefnalyfjum er ekki ráðlögð þar sem hugsanlega er aukin hættu á sýkingum og öðrum mögulegum lyfjafræðilegum milliverkunum.

Skipt á milli líffræðilegra sjúkdómstemprandi gigtarlyfja

Gæta skal varúðar og halda áfram að fylgjast með sjúklingunum þegar skipt er frá einu lífefnalyfi til annars (ólíkar sameindir eða ólíkur verkunarháttur), þar sem skörun á lífvirkni getur aukið ennfrekar hættu á aukaverkunum, þ.m.t. sýkingum.

Bólusetningar/sýkingavalda ætlaðir til meðferðar (therapeutic infectious agents)

Sjúklinga á meðferð með golimumabi má bólusetja en þó ekki með lifandi bóluefni (sjá kafla 4.5 og 4.6). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um svörun við bólusetningu með lifandi bóluefni, eða smit vegna lifandi bóluefna hjá sjúklingum sem fá and-TNF meðferð. Notkun lifandi bóluefna getur leitt til klínískra sýkinga, þ.m.t. útbreiddra sýkinga.

Önnur notkun sýkingavalda sem ætlaðir eru til meðferðar svo sem veiktra baktería (t.d. BCG ídreypingarvökva fyrir þvagblöðru til meðferðar við krabbameini) getur leitt til klínískra sýkinga, þ.m.t. útbreiðslu sýkinga. Ráðlegt er að gefa ekki sýkingavalda ætlaða til meðferðar samhliða golimumabi.

Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá alvarlegum almennum ofnæmisviðbrögðum (þ.m.t. bráðaofnæmi) eftir gjöf golimumabs. Nokkrar þessara aukaverkana komu fram eftir fyrstu gjöf golimumabs. Ef bráðaofnæmi eða annað alvarlegt ofnæmi kemur fram skal tafarlaust hætta notkun golimumabs og hefja viðeigandi meðferð.

Latexofnæmi

Nálarhlíf áfylltu sprautunnar er úr þurru náttúrulegu gúmmí sem inniheldur latex og getur valdið ofnæmisviðbrögðum hjá þeim sem eru viðkvæmir fyrir latexi.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Í III. stigs rannsóknum á iktsýki, sóraliðagigt, hryggikt og sáraristilbólgu var ekki munur á aukaverkunum, alvarlegum aukaverkunum og alvarlegum sýkingum hjá sjúklingum 65 ára og eldri sem fengu golimumab og yngri sjúklingum. Hins vegar skal gæta varúðar við meðferð hjá öldruðum og vera á varðbergi gagnvart sýkingum. Engir sjúklingar sem voru 45 ára eða eldri tóku þátt í rannsókninni á áslægri hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Sérstakar rannsóknir á golimumabi hafa ekki verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi.

Gæta skal varúðar við notkun golimumabs hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Hjálparefni

Lyfið inniheldur 0,2 mg af pólýsorbati 80 í hverri áfylltri sprautu, sem jafngildir 0,2 mg/ml. Pólýsorbatefni geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

Hugsanleg mistök við lyfjagjöf

Gotenfia er skráð í 50 mg og 100 mg styrkleikum til notkunar undir húð. Það er mikilvægt að réttur styrkleiki sé notaður til að gefa réttan skammt sem gefinn er upp í skammtakaflanum (sjá kafla 4.2). Gæta skal þess að ávísa réttum styrkleika til að tryggja að sjúklingar fái ekki of litla skammta eða of stóra skammta.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Notkun samhliða öðrum lífefnalyfjum

Samhliða notkun golimumabs og annarra lífefnalyfja sem notuð eru til meðferðar við sömu sjúkdómum og golimumab er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Lifandi bóluefni/sýkingavaldaðar ætlaðir til meðferðar

Ekki skal gefa lifandi bóluefni samhliða golimumabi (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Ekki skal gefa sýkingavaldaðar ætlaðir eru til meðferðar samhliða golimumabi (sjá kafla 4.4).

Metótrexat

Þrátt fyrir að samhliða notkun metótrexats leiði til hærri lágstyrks golimumabs við stöðuga þéttni hjá sjúklingum með iktsýki, sóraliðagigt eða hryggigt benda niðurstöður ekki til þess að breyta þurfi skömmtum golimumabs eða metótrexats (sjá kafla 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir að síðustu meðferð með golimumabi lýkur.

Meðganga

Upplýsingar liggja fyrir, sem safnað var með framsýnum hætti, um allnokkurn fjölda (u.þ.b. 400) af meðgöngum sem voru útsettar fyrir golimumabi og leiddu til fæðingar með þekktri útkomu, þ.m.t. 220 meðgöngur sem voru útsettar á fyrsta þriðjung í meðgöngu. Í lýðgrundaðri rannsókn sem gerð var í Norður-Evrópu á 131 meðgöngu (og 134 ungbörnum) komu fram 6/134 (4,5%) tilvik meiriháttar meðfæddrar vansköpunar vegna útsetningar fyrir golimumabi í móðurkviði samanborið við 599/10.823 (5,5%) tilvik hjá þeim sem fengu altæka meðferð með öðrum lyfjum en líftæknilyfjum og samanborið við 4,6% tilvik hjá almennu þýði í rannsókninni. Líkindahlutföll leiðrétt fyrir gruggun voru OR 0,79 (95% CI 0,35-1,81) fyrir golimumab samanborið við altæka meðferð með öðrum lyfjum en líftæknilyfjum og OR 0,95 (95% CI 0,42-2,16) fyrir golimumab samanborið við almenna þýðið, talið upp í sömu röð.

Vegna hömlunar á TNF gæti notkun golimumabs á meðgöngu haft áhrif á eðlilegt ónæmissvar hjá nýburum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Takmörkuð klínísk reynsla liggur fyrir. Golimumab á eingöngu að nota á meðgöngu ef brýna nauðsyn ber til.

Golimumab fer yfir fylgju. Greinst hafa mótefni í sermi í allt að 6 mánuði hjá ungbörnum kvenna sem hafa fengið meðferð með TNF- hamlandi einstofna mótefni á meðgöngu. Því geta þessi ungbörn verið í aukinni hættu á að fá sýkingu. Ekki er ráðlagt að gefa ungbörnum sem hafa verið útsett fyrir golimumab í móðurkviði lifandi bóluefni fyrr en 6 mánuðum eftir síðustu golimumab gjöf móður á meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort golimumab skilst út í brjóstamjólk eða hvort það frásogast eftir inntöku. Rannsóknir á öpum sýna að golimumab berst yfir í brjóstamjólk og í ljósi þess að immúnóglóbúlín skilst út í brjóstamjólk hjá mönnum ættu konur ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með golimumabi stendur og ekki a.m.k. í 6 mánuði eftir að henni lýkur.

Frjósemi

Engar rannsóknir á frjósemi hafa verið gerðar á golimumabi hjá dýrum. Rannsókn á frjósemi hjá músum með mótefnahliðstæðu sem hamlar sértækt virkni TNF- α hjá músum sýndi engin áhrif á frjósemi sem skipta máli (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Golimumab hefur minniháttar áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sundl getur hinsvegar komið fram eftir gjöf Gotenfia (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfs

Á samanburðartímabilum lykilrannsókna á iktsýki, sóraliðagigt, hryggigt, áslægri hryggigt sem ekki greinist með myndgreiningu og sáraristilbólgu var sýking í efri öndunarvegi algengasta aukaverkunin sem greint var frá hjá 12,6% sjúklinga sem fengu golimumab borið saman við 11,0% hjá samanburðarhópi. Alvarlegustu aukaverkanirnar sem greint var frá vegna golimumabs voru m.a. alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking, lungnabólga, berklar, ífarandi sveppasýkingar og tækifærissýkingar), afmýlingarraskanir, endurvirkjun lifrabólgu B, hjartabilun, sjálfsofnæmi (heilkenni sem líkist rauðum úlfum), áhrif á blóð, alvarlegt altækt ofnæmi (þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð), æðabólga, eitilæxli og hvítblæði (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 1 má sjá lista yfir aukaverkanir sem fram komu í klínískum rannsóknum með golimumabi og sem greint var frá eftir markaðssetningu á heimsvísu. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanirnar flokkaðar eftir tíðni á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1
Tafla með aukaverkunum

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Sýkingar í efri öndunarvegi (nefkoksbólga, kokbólga, barkabólga og nefslímubólga)
	Algengar	Bakteríusýkingar (t.d. netjubólga), sýkingar í neðri öndunarvegi (t.d. lungnabólga), veirusýkingar (t.d. influensa og herpes), berkjubólga, skútabólga, yfirborðssveppasýkingar, ígerð
	Sjaldgæfar:	Blóðsýking þ.m.t. sýklasótt, nýrna- og skjóðubólga

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
	Mjög sjaldgæfar:	Berklar, tækifærissýkingar (t.d. ífarandi sveppasýkingar [váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis), lungnabólga af völdum Pneumocystis jiroveci (pneumocystosis)], bakteríusýking, ódæmigerð mycobakteríusýking og protózóasýking), endurvirkjun lifrabólgu B, bakteríu-liðsýking, belgbólga (infective bursitis)
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	Sjaldgæfar:	Æxli (t.d. húðkrabbamein, flöguþekjukrabbamein og sortufrumublettir (melanocytic naevus))
	Mjög sjaldgæfar:	Eitilæxli, hvítblæði, sortuæxli, bjálkakrabbamein (Merkel cell carcinoma)
	Tíðni ekki þekkt:	T-frumu eitilæxli í lifur og milta*, Kaposi-sarkmei
Blóð og eitlar	Algengar:	Hvítfrumnafæð (þ.m.t. daufkyrningafæð), blóðleysi
	Sjaldgæfar:	Blóðflagnafæð, blóðfrumnafæð
	Mjög sjaldgæfar:	Blóðfrumnaþurrð (aplastic anemia), kyrningaleysi
Ónæmiskerfi	Algengar:	Ofnæmisviðbrögð (berkjukrampi, ofnæmisviðbrögð, ofsakláði), jákvætt sjálfsmótefni
	Mjög sjaldgæfar:	Alvarleg almenn ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðaofnæmi), æðabólga (altæk), sarklíki
Innkirtlar	Sjaldgæfar:	Skjaldkirtilstruflun (t.d. vanvirkni skjaldkirtils eða ofvirkni skjaldkirtils og skjaldkirtilsstækkun)
Efnaskipti og næring	Sjaldgæfar:	Hækkaður blóðsykur, hækkuð þríglýseríð
Geðræn vandamál	Algengar:	Þunglyndi, svefnleysi
Taugakerfi	Algengar:	Sundl, höfuðverkur, náladofi
	Sjaldgæfar:	Jafnvægistruflanir
	Mjög sjaldgæfar:	Afmýlingarraskanir (demyelinating disorders) (í miðtaugakerfi og útlægar), breytt bragðskyn
Augu	Sjaldgæfar:	Sjóntruflanir (t.d. þokusýn og minnkuð sjónskerpa), tárubólga, ofnæmi í augum (t.d. erting og kláði)
Hjarta	Sjaldgæfar:	Hjartsláttartruflanir, kransæðasjúkdómur
	Mjög sjaldgæfar:	Hjartabilun (nýtilkomin eða versnandi)
Æðar	Algengar:	Háþrýstingur

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
	Sjaldgæfar:	Blóðsegi (s.s. í djúpum bláæðum og slagæðum), andlitsroði
	Mjög sjaldgæfar:	Raynauds heilkenni
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar:	Astmi og tengd einkenni (t.d. öndunarerfiðleikar (wheezing) og berkjuofertni)
	Sjaldgæfar:	Millivefslungnasjúkdómur
Meltingarfæri	Algengar:	Meltingartruflanir, verkur í meltingarvegi og kvið, ógleði, bólgusjúkdómar í meltingarfærum (t.d. magabólga og ristilbólga), munnbólga
	Sjaldgæfar:	Hægðatregða, vélindabakflæði
Lifur og gall	Algengar:	Hækkun alanínamínótransferasa, hækkun aspartatamínótransferasa
	Sjaldgæfar:	Gallsteinar, lifrarkvillar
Húð og undirhúð	Algengar:	Klái, útbrot, hárlos, húðbólga
	Sjaldgæfar:	Blöðrumyndun í húð, sóri (nýtilkomin eða versnandi tilvik sóra, í lófum og iljum og graftarbólusóri (pustular psoriasis), ofsaklái
	Mjög sjaldgæfar:	Húðskæningsviðbrögð, flögnun húðar, æðabólga (í húð)
	Tíðni ekki þekkt	Versnun einkenna húð- og vöðvabólgu (dermatomyositis)
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög sjaldgæfar:	Heilkenni sem líkist rauðum úlfum
Nýru og þvaggfæri	Mjög sjaldgæfar:	Blöðrukvillar, nýrnakvillar
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar:	Kvillar í brjóstum, tíðatruflanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar:	Hiti, þróttleysi, viðbrögð á inndælingarstað (t.d. hörundsroði, ofsaklái, herslismyndun, verkur, mar, klái, erting og náladofi), óþægindi fyrir brjósti
	Mjög sjaldgæfar:	Sár gróa verr
Áverkar og eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Algengar:	Beinbrot

*Kom fram eftir aðra TNF-hemla.

Í öllum þessum kafla er miðgildi tímalengdar eftirfylgni (u.þ.b. 4 ár) yfirleitt sýnt fyrir alla notkun golimumabs. Þegar notkun golimumabs er lýst samkvæmt skammti er miðgildi tímalengdar eftirfylgni breytilegt (u.þ.b. 2 ár fyrir 50 mg skammt, u.þ.b. 3 ár fyrir 100 mg skammt) því sjúklingar gætu hafa skipt um skammt.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Sýkingar

Á samanburðartímabilum lykilrannsóknanna var sýking í efri öndunarvegi algengasta aukaverkunin sem greint var frá hjá 12,6% sjúklinga sem fengu golimumab (tíðni á hver 100 sjúklingaár: 60,8; 95% öryggisbil: 55,0; 67,1) miðað við 11,0% sjúklinga í samanburðarhópi (tíðni á hver 100 sjúklingaár: 54,5; 95% öryggisbil: 46,1; 64,0). Í þeim hlutum rannsókna sem voru með samanburði og þeim sem ekki voru með samanburði, þar sem miðgildi eftirfylgni var u.þ.b. 4 ár, var tíðni sýkinga í efri öndunarvegi á hver 100 sjúklingaár 34,9 tilvik; 95% öryggisbil: 33,8; 36,0 hjá sjúklingum á golimumab meðferð.

Á samanburðartímabilum lykilrannsókna sáust sýkingar hjá 23,0% sjúklinga sem fengu golimumab (tíðni á hver 100 sjúklingaár: 132,0; 95% öryggisbil: 123,3; 141,1) samanborið við 20,2% sjúklinga í samanburðarhóp (tíðni á hver 100 sjúklingaár: 122,3; 95% öryggisbil: 109,5; 136,2). Í þeim hlutum rannsókna sem voru með samanburði og þeim sem ekki voru með samanburði, þar sem miðgildi eftirfylgni var u.þ.b. 4 ár, var tíðni sýkinga á hver 100 sjúklingaár 81,1 tilvik; 95% öryggisbil: 79,5; 82,8 hjá sjúklingum á golimumab meðferð.

Á samanburðartímabili rannsókna hjá sjúklingum með iktsýki, sóraliðagigt, hryggikt og áslæga hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu sáust alvarlegar sýkingar hjá 1,2% sjúklinga sem fengu golimumab og hjá 1,2% sjúklinga í samanburðarhóp. Tíðni alvarlegra sýkinga á hver 100 sjúklingaár eftirfylgni á samanburðartímabili rannsókna á iktsýki, sóraliðagigt, hryggikt og áslæga hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu var 7,3; 95% öryggisbil: 4,6; 11,1; hjá sjúklingahópnum sem fékk 100 mg af golimumabi, 2,9; 95% öryggisbil: 1,2; 6,0 hjá hópnum sem fékk 50 mg af golimumabi og 3,6; 95% öryggisbil: 1,5; 7,0 hjá lyfleysuhópnum. Á samanburðartímabili rannsókna á innleiðslumeðferð með golimumabi við sáraristilbólgu sáust alvarlegar sýkingar hjá 0,8% sjúklinga sem fengu meðferð með golimumabi samanborið við 1,5% sjúklinga í samanburðarhópi. Alvarlegar sýkingar sem sáust hjá sjúklingum sem fengu golimumab voru berklar, bakteríusýkingar þ.m.t. blóðsýking og lungnabólga, ífarandi sveppasýkingar og aðrar tækifærissýkingar. Sumar þessara sýkinga hafa verið banvænar. Í samanburðarhlutum og ekki-samanburðarhlutum lykilrannsókna þar sem miðgildi eftirfylgni var allt að 3 ár var tíðni alvarlegra sýkinga hærri, þ.m.t. tækifærissýkingar og berklar, hjá sjúklingum sem fengu golimumab 100 mg borið saman við sjúklinga sem fengu golimumab 50 mg. Tíðni allra alvarlegra sýkinga á hver 100 sjúklingaár var 4,1; 95% öryggisbil: 3,6; 4,5 hjá sjúklingum sem fengu golimumab 100 mg og 2,5; 95% öryggisbil: 2,0; 3,1 hjá sjúklingum sem fengu golimumab 50 mg.

Illkynja sjúkdómar

Eitilæxli

Tíðni eitilæxlis í lykilrannsóknunum hjá sjúklingum á meðferð með golimumabi var hærri en almennt er gert ráð fyrir. Í samanburðarhlutum og ekki-samanburðarhlutum þessara rannsókna þar sem miðgildi eftirfylgni var allt að 3 ár var tíðni eitilæxla hærri hjá sjúklingum sem fengu golimumab 100 mg borið saman við sjúklinga sem fengu golimumab 50 mg. Eitilæxli var greint hjá 11 sjúklingum (1 úr hópnum sem fékk golimumab 50 mg og 10 úr hópnum sem fékk golimumab 100 mg) þar sem tíðni (95% öryggisbil) við eftirfylgni á hver 100 sjúklingaár var 0,03 (0,00; 0,15) tilvik hjá golimumab hópnum sem fékk 50 mg og 0,13 (0,06; 0,24) tilvik hjá golimumab hópnum sem fékk 100 mg og 0,00 (0,00; 0,57) tilvik hjá lyfleysuhópnum. Meirihluti eitilæxla komu fyrir í GO-AFTER rannsókninni með sjúklingum sem höfðu fengið TNF-hemla áður og höfðu verið með sjúkdóminn lengur og hann óviðráðanlegri (sjá kafla 4.4).

Illkynja sjúkdómar aðrir en eitilæxli

Á samanburðartímabilum lykilrannsókna og út eftirfylgni í u.þ.b. 4 ár var tíðni illkynja sjúkdóma annarra en eitilæxla (að undanskildu húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli) svipuð hjá þeim sem fengu golimumab og samanburðarhópum. Út eftirfylgni í u.þ.b. 4 ár var tíðni illkynja sjúkdóma annarra en eitilæxla (að undanskildu húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli) svipuð og almennt gengur og gerist meðal fólks.

Á tímabilum með og án samanburðar í lykilrannsóknunum þar sem miðgildi eftirfylgni var allt að 3 ár greindust húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá 5 sjúklingum sem fengu lyfleysu, 10 sjúklingum sem fengu meðferð með golimumab 50 mg og 31 sjúklingi sem fengu meðferð með golimumab 100 mg þar sem tíðni (95% öryggisbil) við eftirfylgni á hver 100 sjúklingaár var 0,36 (0,26; 0,49) í heild hjá sjúklingum sem fengu golimumab og 0,87 (0,28; 2,04) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Á tímabilum með og án samanburðar í lykilrannsóknunum þar sem miðgildi eftirfylgni var allt að 3 ár greindust illkynja sjúkdómar, aðrir en sortuæxli, húðkrabbamein sem ekki var sortuæxli og eítílæxli, hjá 5 sjúklingum sem fengu lyfleysu, 21 sjúklingi sem fengu meðferð með golimumab 50 mg og 34 sjúklingum sem fengu meðferð með golimumab 100 mg þar sem tíðni (95% öryggisbil) við eftirfylgni á hver 100 sjúklingaár var 0,48 (0,36; 0,62) í heild hjá sjúklingum sem fengu golimumab og 0,87 (0,28; 2,04) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4).

Tilfelli sem greint var frá í klínískum rannsóknum á astma

Í klínískri rannsókn (exploratory) fengu sjúklingar með alvarlegan þrálátan astma hleðsluskammt af golimumabi (150% ætlaðs meðferðarskammts) undir húð í viku 0 og fylgt var eftir með gjöf golimumabs 200 mg, golimumabs 100 mg eða golimumabs 50 mg á 4 vikna fresti undir húð á 52 vikna tímabili. Tilkynt var um átta tilvik illkynja sjúkdóma í sameinuðum meðferðarhópum með golimumabi (n = 230) og ekkert í lyfleysuhópnum (n = 79). Eítílæxli sást hjá 1 sjúklingi, húðkrabbamein sem ekki var sortuæxli hjá 2 sjúklingum og aðrir illkynja sjúkdómar hjá 5 sjúklingum. Ekki var um samansafn illkynja sjúkdóma af neinu tagi að ræða.

Í lyfleysuhluta samanburðarrannsóknarinnar var tíðni allra illkynja sjúkdóma (95% öryggisbil) við eftirfylgni á hver 100 sjúklingaár 3,19 (1,38, 6,28) hjá golimumab hópnum. Í þessari rannsókn var tíðni (95% öryggisbil) eítílæxla við eftirfylgni á hver 100 sjúklingaár 0,40 (0,01, 2,20), tíðni húðkrabbameins sem ekki var sortuæxli 0,79 (0,10, 2,86) og tíðni annarra illkynja sjúkdóma 1,99 (0,64, 4,63). Hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu var tíðni þessara illkynja sjúkdóma (95% öryggisbil) við eftirfylgni á hver 100 sjúklingaár 0,00 (0,00, 2,94). Mikilvægi þessara niðurstaðna er óþekkt.

Aukaverkanir á taugakerfi

Á tímabilum með og án samanburðar í lykilrannsóknunum, þar sem miðgildi eftirfylgni var allt að 3 ár, var tíðni afmýlingar hærrí hjá sjúklingum sem fengu 100 mg af golimumabi borið saman við sjúklinga sem fengu 50 mg af golimumabi (sjá kafla 4.4).

Hækkun lifrarendíma

Á samanburðartímabilum lykilrannsókna á iktsýki og sóraliðagigt kom fram væg hækkun á ALT gildum (> 1 og < 3 föld eðlileg efri mörk) í svipuðum hlutföllum hjá sjúklingum sem fengu golimumab og sjúklingum sem fengu lyfleysu (22,1% til 27,4%). Í rannsókn á hryggigt og áslægri hryggigt sem ekki greinist með myndgreiningu sýndu fleiri sjúklingar sem fengu golimumab (26,9%) væga hækkun á ALT gildum en sjúklingar sem fengu lyfleysu (10,6%). Á tímabilum með og án samanburðar í lykilrannsóknunum á iktsýki og sóraliðagigt, þar sem miðgildi eftirfylgni var u.þ.b. 5 ár, var tíðni vægrar hækkunar á ALT svipuð hjá sjúklingum sem fengu golimumab og hjá samanburðarhóp. Á samanburðartímabili lykilrannsóknanna á innleiðslumeðferð með golimumabi við sáraristilbólgu kom fram væg hækkun á ALT gildum (> 1 og < 3 föld eðlileg efri mörk) í svipuðum hlutföllum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með golimumabi og samanburðarhópi sjúklinga (8,0% til 6,9%, talið í sömu röð). Á tímabilum með og án samanburðar í lykilrannsóknunum á sáraristilbólgu, þar sem miðgildi eftirfylgni var u.þ.b. 2 ár, var hlutfall sjúklinga með væga hækkun ALT gilda 24,7% hjá sjúklingum sem fengu golimumab á tímabili viðhaldsmeðferðar í rannsókninni á sáraristilbólgu.

Á samanburðartímabili lykilrannsókna á iktsýki og hryggigt voru hækkunir ALT gilda ≥ 5 föld eðlileg efri mörk sjaldgæfar og sáust hjá fleiri sjúklingum sem fengu golimumab (0,4% til 0,9%) en samanburðarhóp (0,0%). Þessi tilhneiging kom ekki fram hjá sjúklingum með sóraliðagigt. Á tímabilum með og án samanburðar í lykilrannsóknunum á iktsýki, sóraliðagigt og hryggigt, þar sem miðgildi eftirfylgni var 5 ár, var tíðni hækkana ALT ≥ 5 föld eðlileg efri mörk svipuð hjá sjúklingum sem fengu golimumab og samanburðarhópi sjúklinga. Almennt voru þessar hækkunir einkennalausar og frávikin minnkuðu eða gengu til baka hvort sem golimumab meðferð var haldið áfram eða ekki, eða breytingar gerðar á lyfjum sem tekin voru samhliða. Ekki var tilkynt um nein tilvik í rannsókn á

áslægri hryggikt hvort sem var á tímabilum með samanburði eða án (allt að 1 ár). Á samanburðartímabilum lykilrannsóknanna á sáraristilbólgu með innleiðslumeðferð með golimumabi komu fram hækkarir á ALT gildum ≥ 5 föld eðlileg efri mörk í svipuðum hlutföllum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með golimumabi og sjúklingum sem fengu lyfleysu (0,3% til 1,0%, talið í sömu röð). Á tímabilum með og án samanburðar í lykilrannsóknunum á sáraristilbólgu, þar sem miðgildi eftirfylgni var u.þ.b. 2 ár, var hlutfall sjúklinga með hækkarir ALT gilda ≥ 5 föld eðlileg efri mörk 0,8% hjá sjúklingum sem fengu golimumab í viðhaldshluta rannsóknarinnar á sáraristilbólgu.

Í lykilrannsóknunum á iktsýki, sóraliðagigt, hryggikt og áslægri hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu kom banvæn lifrabólga, sem ekki var af völdum sýkingar, með gulu fram hjá einum sjúklingi sem fékk golimumab vegna iktsýki. Sjúklingurinn var með lifrabilun fyrir og á lyfjameðferð sem getur ruglað niðurstöður. Ekki er hægt að útiloka þátt golimumabs í þessari versnun.

Viðbrögð á inndælingarstað

Á samanburðartímabilum lykilrannsókna komu viðbrögð á inndælingarstað fram hjá 5,4% sjúklinga sem fengu golimumab og hjá 2,0% sjúklinga í samanburðarhópi. Mótefni golimumabs geta aukið líkur á viðbrögðum á inndælingarstað. Yfirleitt voru viðbrögðin væg og meðal alvarleg og algengasta tilvikið var hörundsroði á inndælingarstað. Yfirleitt var ekki nauðsynlegt að hætta notkun lyfsins vegna viðbragða á inndælingarstað.

Í II.(b) og/eða III. stigs samanburðarrannsóknum á iktsýki, sóraliðagigt, hryggikt, áslægri hryggikt sem ekki greinist í myndgreiningu, alvarlegum þrálátum astma og II./III. stigs rannsóknum á sáraristilbólgu fékk enginn sjúklingur bráðaofnæmi eftir meðferð með golimumabi.

Sjálfsnæmismótefni

Á tímabilum með og án samanburðar í lykilrannsóknum, út eftirfylgni í 1 ár, voru 3,5% sjúklinga sem fengu golimumab og 2,3% sjúklinga í samanburðarhópi nýtilkomið ANA jákvæðir (títur 1:160 eða hærri). Tíðni greiningar and-dsDNA mótefni eftir 1 árs eftirfylgni hjá sjúklingum sem ekki höfðu and-dsDNA mótefni í upphafi var 1,1%.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Í klínískum rannsóknum voru stakir skammtar allt að 10 mg/kg gefnir í bláæð án skammtatakmarkandi eituráhrifa. Við ofskömmtnun er ráðlagt að fylgjast vel með einkennum aukaverkana og meðhöndla einkenni tafarlaust.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, TNF-alfa tálmar (Tumor necrosis factor alpha) ATC flokkur: L04AB06.

Gotenfia er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>

Verkunar máti

Golimumab er einstofna manna mótefni sem myndar stöðug klósambönd með mikla sækni bæði í

leysanlegt form TNF_{α} og TNF_{α} sem gengur í gegnum frumuhimnur (transmebrane), sem hindrar bindingu TNF_{α} við viðtaka.

Lyfhrif

Sýnt hefur verið fram á að binding manna TNF við golimumab hlutleysir líffræðilega tjáningu; viðloðunarsameindir E-selectins sem TNF_{α} hvatar á yfirborði frumunnar, viðloðunarsameind á æðafumum (vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1) og millifrumnaviðloðunarsameind (intercellular adhesion molecule (ICAM)-1) hjá innanþekjufrumum. Golimumab hemur einnig seytingu interleukin (IL)-6, IL-8 sem hvötuð af TNF og vaxtarþátt kyrningagleypifrumu þyrpingu (GM-CSF / granulocyte-macrophage colony stimulation factor) hjá innanþekjufrumum *in vitro*.

Gildi próteinsins CRP (C-reactive protein) urðu betri samanborið við hjá lyfleysuhóp og golimumab meðferð sýndi marktæka lækkun á upphafsgildum IL-6, ICAM-1, matrixmetalloproteinasa (MMP-3) og vaxtarþætti innanþekju æða (VEGF / Vascular endothelial growth factor) í sermi miðað við hjá samanburðarhópi. Auk þess lækkuðu gildi TNF_{α} hjá sjúklingum með iktsýki og hryggikt og gildi IL-8 lækkuðu hjá sjúklingum með sóraliðagigt. Þessar breytingar sáust við fyrsta mat (vika 4) eftir upphafsskammt golimumabs og héldust yfirleitt út viku 24.

Klínísk verkun

Iktsýki

Sýnt var fram á verkun golimumabs í þremur fjölsetra, slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu hjá yfir 1.500 sjúklingum ≥ 18 ára með í meðallagi alvarlega til alvarlega iktsýki samkvæmt viðmiðun American College of Rheumatology (ACR) í að minnsta kosti 3 mánuði fyrir skimun. Sjúklingar voru að minnsta kosti með 4 bólgna og 4 auma liði. Golimumab eða lyfleysa var gefin undir húð á 4 vikna fresti.

Í GO-FORWARD rannsókn fór fram mat á 444 sjúklingum með virka iktsýki þrátt fyrir að fá stöðugan skammt, að minnsta kosti 15 mg/viku af metótrexati og höfðu ekki fengið meðferð með TNF -hemlum áður. Sjúklingum var slembiraðað og fengu lyfleysu og metótrexat, golimumab 50 mg og metótrexat, golimumab 100 mg og metótrexat eða golimumab 100 mg og lyfleysu. Skipt var yfir í golimumab 50 mg og metótrexat eftir viku 24 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og metótrexat. Frá viku 52 tóku sjúklingarnir þátt í opinni langtímaframhaldsrannsókn.

Í GO-AFTER rannsókn höfðu 445 sjúklingar fengið einn eða fleiri af eftirfarandi TNF -hemlum, adalimumab, etanercept eða infliximab, áður. Sjúklingunum var slembiraðað og fengu lyfleysu, golimumab 50 mg eða golimumab 100 mg. Sjúklingar fengu að halda áfram að taka sjúkdómstemplandi gigtarlyfin metótrexat, súlfasalazín og/eða hýdroxýklórókin meðan á meðferð stóð. Þær ástæður sem tilgreindar voru fyrir meðferðarrofi með TNF -hemlum voru skortur á verkun (58%), óþol (13%) og/eða aðrar ástæður en öryggi eða verkun (29%, einkum fjárhagslegar ástæður).

Í GO-BEFORE rannsókn fór fram mat á 637 sjúklingum með virka iktsýki sem höfðu ekki fengið meðferð með metótrexati eða TNF -hemlum áður. Sjúklingum var slembiraðað og fengu lyfleysu og metótrexat, golimumab 50 mg og metótrexat, golimumab 100 mg og metótrexat eða golimumab 100 mg og lyfleysu. Frá viku 52 tóku sjúklingarnir þátt í opinni langtímaframhaldsrannsókn þar sem skipt var yfir í golimumab 50 mg og metótrexat hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og metótrexat og voru með a.m.k. einn auman eða bólginn lið.

Í GO-FORWARD voru aðrir aðalendapunktur hlutfall sjúklinga sem höfðu náð ACR 20 svörun í viku 14 og bata miðað við upphafsgildi HAQ (Health Assessment Questionnaire) í viku 24. Í GO-AFTER var aðalendapunktur hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 20 svörun í viku 14. Í GO-BEFORE voru aðrir aðalendapunktur hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 50 svörun í viku 24 og breyting frá upphafsgildi á van der Heijde útgáfu Sharp (vdH-S) kvarða í viku 52. Til viðbótar við aðalendapunktana var lagt mat á áhrif golimumabs og einkenni liðagigtar, svörun samkvæmt myndgreiningu, líkamlega færni og lífsgæði tengd heilsufari.

Yfirleitt kom enginn munur á verkun fram hjá hópnum sem skiptir máli klínískt varðandi golimumab 50 mg og 100 mg samhliða metótrexati út viku 104 í GO-FORWARD og GO-BEFORE og út viku 24 í GO-AFTER. Samkvæmt meðferðaráætlun allra rannsóknanna á iktsýki gætu sjúklingarnir sem tóku þátt í langtímaframhaldsrannsókn hafa skipt milli 50 mg og 100 mg golimumab skammta samkvæmt ákvörðun rannsóknarlæknis.

Teikn og einkenni

Lykilniðurstöður samkvæmt ACR í viku 14, 24 og 52 hjá hópnum sem fékk golimumab 50 mg í GO-FORWARD, GO-AFTER og GO-BEFORE eru sýndar í töflu 2 og er lýst fyrir neðan. Svörun kom fram við fyrsta mat (vika 4) eftir fyrstu gjöf golimumabs.

Af 89 einstaklingum í GO-FORWARD sem fengu golimumab 50 mg og metótrexat, voru 48 enn á þeirri meðferð í viku 104. Af þeim höfðu 40 sjúklingar ACR 20 svörun, 33 sjúklingar ACR 50 svörun og 24 sjúklingar ACR 70 svörun í viku 104. Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni og fengu meðferð með golimumab var hlutfall ACR 20/50/70 svörunar svipað frá viku 104 út viku 256.

Í GO-AFTER hópnum var hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 20 svörun hærra hjá sjúklingum sem fengu golimumab en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu án tillits til ástæðu sem gefin var fyrir meðferðarofi á einni eða fleiri undangengnum meðferðum með TNF-hemli.

Tafla 2
Lykilniðurstöður um verkun úr samanburðarhlutum GO-FORWARD, GO-AFTER og GO-BEFORE

	GO-FORWARD Virkt iktsýki þrátt fyrir metótrexat		GO-AFTER Virkt iktsýki, áður meðhöndluð með einum eða fleiri TNF-hemlum		GO-BEFORE Virkt iktsýki, ekki fengið metótrexat áður	
	Lyfleysa + metótrexat	Golimumab 50 mg + metótrexat	Lyfleysa	Golimumab 50 mg	Lyfleysa + metótrexat	Golimumab 50 mg + metótrexat
n ^a	133	89	150	147	160	159
Sjúklingar sem svara meðferð (%)						
ACR 20						
Vika 14	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
Vika 24	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
Vika 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Vika 14	10%	35%*	7%	15% p = 0,021%	NA	NA
Vika 24	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
Vika 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Vika 14	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
Vika 24	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
Vika 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n endurspeglar slembiraðaða sjúklinga. Raunverulegur fjöldi sjúklinga sem metnir eru í hverjum endapunkti getur verið breytilegur eftir tíma.

* p ≤ 0,001

NA: á ekki við

Í GO-BEFORE var frumgreining á sjúklingum með í meðallagi alvarlega eða alvarlega iktsýki (sameinaðir hópar golimumab 50 og 100 mg og metótrexat borið saman við metótrexat eitt og sér fyrir ACR 50) ekki tölfræðilega marktæk í viku 24 ($p = 0,053$). Af öllum sjúklingum var hlutfall sjúklinga sem voru í hópnum sem fékk golimumab 50 mg og metótrexat og náðu ACR svörun í viku 52 almennt hærra en ekki tölfræðilega marktækt þegar það var borið saman við metótrexat eitt og sér (sjá töflu 2). Viðbótargreiningar voru gerðar í undirhópum með sjúklingum með ábendinguna alvarlega, virka og versnandi iktsýki. Almennt voru áhrif golimumabs 50 mg og metótrexats meiri en eftir metótrexat eitt og sér hjá hóp sjúklinga sem ábendingin átti við, borið saman við alla sjúklingana.

Í GO-FORWARD og GO-AFTER rannsóknunum kom klínískt mikilvægur og tölfræðilega marktækur munur á svörun DAS28 (Disease Activity Scale 28) við hvern fyrirfram tilgreindan tímapunkt í viku 14 og í viku 24 ($p \leq 0,001$). Meðal sjúklinga sem voru áfram á golimumab meðferðinni sem þeir fengu samkvæmt slembiröðun í upphafi rannsóknarinnar hélst DAS28 svörun út viku 104. Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni og fengu meðferð með golimumab var DAS28 svörun svipuð frá viku 104 út viku 256.

Í GO-BEFORE var mikil klínísk svörun, skilgreind sem ACR 70 svörun sem hélst samfleytt í 6 mánuði, mæld. Í viku 52 náðu 15% af sjúklingum í hópnum sem fékk golimumab 50 mg og metótrexat mikilli klínískri svörun borið saman við 7% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu og metótrexat ($p = 0,018$). Af 159 sjúklingum sem fengu golimumab 50 mg og metótrexat, voru 96 enn á þeirri meðferð í viku 104. Af þeim höfðu 85 sjúklingar ACR 20 svörun, 66 sjúklingar ACR 50 svörun og 53 sjúklingar ACR 70 svörun í viku 104. Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni og fengu meðferð með golimumabi var hlutfall ACR 20/50/70 svörunar svipað frá viku 104 út viku 256.

Svörun samkvæmt myndgreiningu

Í GO-BEFORE var breyting á vdH-S skor frá upphafsgildi notuð til að meta umfang vefrænna skemmda, þ.e. heildarútkoma fyrir vefrænna skemmdir var metin með myndgreiningu eftir fjölda og stærð liðslita og umfangi liðbilsþrenginga á höndum/úlnliðum og fótum. Lykilniðurstöður fyrir golimumab 50 mg skammt í viku 52 eru sýndar í töflu 3.

Fjöldi sjúklinga með ekkert nýtt slit eða þar sem breyting á heildar vdH-S skori frá upphafsgildi var ≤ 0 var marktækt hærri hjá hópnum sem fékk meðferð með golimumabi en hjá samanburðarhóp ($p = 0,003$). Áhrifin sem metin voru með myndgreiningu í viku 52 héldust út viku 104. Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni og fengu meðferð með golimumabi voru áhrifin metin með myndgreiningu svipuð frá viku 104 út viku 256.

Tafla 3
Meðaltals(SD) breytingar á heildar vdH-S skori frá upphafsgildi í viku 52 hjá öllum sjúklingum í GO-BEFORE samkvæmt myndgreiningu

	Lyfleysa + metótrexat	Golimumab 50 mg + metótrexat
n ^a	160	159
Heildarstig		
Upphafsgildi	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Breytingar frá upphafsgildi	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Slitskor		
Upphafsgildi	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Breytingar frá upphafsgildi	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Þrengingarskor liðbils (JSN score)		
Upphafsgildi	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Breytingar frá upphafsgildi	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n endurspeglar slembiraðaða sjúklinga

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Líkamleg færni og heilsutengd lífsgæði

Lagt var mat á líkamlega færni og fötlun sem aðskilinn endapunktur í GO-FORWARD og GO-AFTER rannsóknunum með því að nota fötlunarstuðul HAQ DI. Í þessum rannsóknum var klínískt mikilvægur og tölfraðilega marktækur bati frá upphafsgildum HAQ DI hjá golimumab -hópnum samanborið við lyfleysuhópinn í viku 24. Meðal sjúklinga sem voru áfram á golimumab meðferðinni sem þeir fengu samkvæmt slembiröðun í upphafi rannsóknarinnar hélst bati varðandi HAQ DI út viku 104. Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni og fengu meðferð með golimumabi hélst bati varðandi HAQ DI svipaður frá viku 104 út viku 256.

Í GO-FORWARD var klínískt mikilvægur og tölfraðilega marktækur bati á þáttum heilsutengdra lífsgæða með því að nota mælingu á líkamlega þættinum í SF-36 hjá sjúklingum sem fengu golimumab samanborið við hjá þeim sem fengu lyfleysu í viku 24. Meðal sjúklinga sem voru áfram á golimumab meðferðinni sem þeir fengu samkvæmt slembiröðun í upphafi rannsóknarinnar hélst bati varðandi líkamlega þáttinn í SF-36 út viku 104. Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni og fengu meðferð með golimumabi hélst bati varðandi líkamlega þáttinn í SF-36 svipaður frá viku 104 út viku 256. Í GO-FORWARD og GO-AFTER var tölfraðilega marktækt minni þreyta mæld með FACIT-F skala (functional assessment of chronic illness therapy).

Sóraliðagigt

Öryggi og verkun golimumabs var metið í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (GO-REVEAL) hjá 405 fullorðnum sjúklingum með virka sóraliðagigt (≥ 3 bólgur liðir og ≥ 3 aumir liðir) þrátt fyrir meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) eða sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Sjúklingar í þessari rannsókn höfðu haft sóraliðagigt í a.m.k. 6 mánuði og höfðu a.m.k. vægan sóra. Í rannsóknina voru skráðir sjúklingar með hverja undirtegund sóraliðagigtar þar með talið fjölliðagigt án gigtarhnúta (43%), ósamhverfa liðagigt í útlimum (30%), gigt í miðjukjúku (DIP) (15%), hryggigt ásamt gigt í útlimum (11%) og eyðingarliðbólga (1%). Sjúklingar máttu ekki hafa fengið meðferð með TNF-hemlum áður. Golimumab eða lyfleysa var gefið undir húð á 4 vikna fresti. Sjúklingum var slembiraðað og fengu lyfleysu, golimumab 50 mg eða golimumab 100 mg. Sjúklingum sem fengu lyfleysu var skipt yfir á golimumab 50 mg eftir viku 24. Sjúklingar voru skráðir í opna langtímaframhaldsrannsókn í viku 52. U.þ.b. fjörutíu og átta prósent sjúklinga héldu áfram á stöðugum skömmtum af metótrexati (≤ 25 mg/viku). Aðalendapunktur voru hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 20 svörun í viku 14 og breyting frá upphafsgildi á van der Heijde útgáfu Sharp (vdH-S) kvarða, breyttum fyrir sóraliðagigt, í viku 24.

Yfirleitt var enginn munur á verkun sem skiptir máli klínískt hjá hópnum sem fengu golimumab 50 mg og þeim sem fengu 100 mg út viku 104. Samkvæmt meðferðaráætlun gætu sjúklingarnir sem tóku þátt í langtímaframhaldsrannsókn hafa skipt milli 50 mg og 100 mg golimumab skammta samkvæmt ákvörðun rannsóknarlæknis.

Teikn og einkenni

Lykilniðurstöður hjá hópnum sem fékk 50 mg skammt í vikum 14 og 24 eru sýndar í töflu 4 og er lýst hér að neðan.

Tafla 4
Lykilniðurstöður varðandi verkun úr GO-REVEAL

	Lyfleysa	Golimumab 50 mg*
n ^a	113	146
Sjúklingar sem svara meðferð (%)		
ACR 20		
Vika 14	9%	51%
Vika 24	12%	52%
ACR 50		
Vika 14	2%	30%
Vika 24	4%	32%

ACR 70		
Vika 14	1%	12%
Vika 24	1%	19%
PASI^b 75^c		
Vika 14	3%	40%
Vika 24	1%	56%

* $p < 0,05$ fyrir allan samanburð.

^a n endurspeglar slembiraðaða sjúklinga. Raunverulegur fjöldi sjúklinga sem metnir eru í hverjum endapunkti getur verið breytilegur eftir tíma.

^b sóra svæða- og alvarleikastuðull (*Psoriasis Area and Severity Index*)

^c Byggt á undirhópi sjúklinga með $\geq 3\%$ líkamsyfirborðs þakið (BSA involvement) í upphafi, 79 sjúklingar (69,9%) fengu lyfleysu og 109 (74,3%) fengu golimumab 50 mg.

Svörun kom fram í helstu mælingum á virkni sjúkdómsins við fyrsta mat (vika 4) eftir fyrstu gjöf golimumabs. Svipuð ACR 20 svörun kom fram hjá sjúklingum með undirtegundir soralíðagigtar; fjölliðagigt án gigtarhnúta og ósamhverfa liðagigt í útlimum í viku 14. Fjöldi sjúklinga með aðrar undirtegundir soralíðagigtar var of lítill til þess að hægt væri gera raunhæft mat. Svörun hjá golimumab hópnum var svipuð hvort sem sjúklingarnir fengu samhliða gjöf metótrexats eða ekki. Meðal 146 sjúklinga sem var slembiraðað til að fá golimumab 50 mg, voru 70 enn á þeirri meðferð í viku 104. Af þessum 70 sjúklingum, voru 64 með ACR 20 svörun, 46 með ACR 50 svörun og 31 með ACR 70 svörun. Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni og fengu meðferð með golimumab var hlutfall ACR 20/50/70 svörunar svipað frá viku 104 út viku 256.

Einnig var greint frá tölfræðilega marktækri svörun á DAS28 í vikum 14 og 24 ($p < 0,05$).

Í viku 24 urðu framfarir varðandi virkni í útlimum, einkennandi fyrir soralíðagigt (t.d. fjöldi bólginna liða, fjöldi sárar/aumra liða, fingurbólga og festumein) hjá sjúklingum sem voru á golimumab meðferð. Marktkækar framfarir urðu á líkamlegri færni, mælt með fötlunarstuðli (HAQ DI), sem og á heilsutengdum lífsgæðum mælt með SF-36 skori á líkamlegri og andlegri líðan. Meðal sjúklinga sem fengu áfram þá meðferð með golimumabi sem þeim var slembiraðað í við upphaf meðferðar, hélst DAS28 og HAQ DI svörun fram yfir viku 104. Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni og fengu meðferð með golimumabi var DAS28 og HAQ DI svörun svipuð frá viku 104 út viku 256.

Svörun samkvæmt myndgreiningu

Vefrænar skemmdir í hand- og fótleggjum voru metnar með myndgreiningu með því að mæla breytingu á vdH-S skori frá upphafsgildi, kvarðanum var breytt fyrir soralíðagigt með því að bæta við liðum í miðkjúku handar.

Meðferð með 50 mg af golimumab dró úr versnun liðskemmda í útlimum samanborið við lyfleysumeðferð í viku 24, mælt með breytingu frá upphafsgildi á breyttu vdH-S heildarskori (meðaltal $\pm$ SD skor var $0,27 \pm 1,3$ hjá lyfleysuhópnum samanborið við $-0,16 \pm 1,3$ í golimumab hópnum; $p = 0,011$). Af 146 sjúklingum sem slembiraðað var til að fá golimumab 50 mg, voru til röntgenmælingar frá viku 52 fyrir 126 sjúklinga, engin breyting var frá upphafsgildi hjá 77% þeirra. Í viku 104 voru til röntgenmælingar fyrir 114 sjúklinga og hjá 77% var engin breyting frá upphafsgildi. Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni og fengu meðferð með golimumabi var álíka hlutfall sjúklinga sem sýndi enga versnun frá upphafsgildi frá viku 104 út viku 256.

Áslæg hryggikt

Hryggikt

Öryggi og verkun golimumabs var metið í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (GO-RAISE) hjá 356 sjúklingum með hryggikt (skilgreint sem Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 og bakverkur ≥ 4 á VAS verkjaskala 0 til 10 cm). Sjúklingar í rannsókninni voru með virkan sjúkdóm þrátt fyrir að vera á eða hafa verið á meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) eða sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum og höfðu ekki fengið meðferð áður með TNF-hemlum. Golimumab eða lyfleysa var gefið undir húð á 4 vikna fresti. Sjúklingum var slembiraðað og fengu lyfleysu, golimumab 50 mg og golimumab 100 mg og máttu fá

sjúkdómstemplandi gígtarlyf samhliða (metótrexat, súlfasalazín og/eða hýdroxýklórókin). Aðalendapunktur var hlutfall sjúklinga sem náðu ASAS 20 svörun (Akylosing Spondylitis Assessment Study Group) í viku 14. Lagt var mat á niðurstöður samanburðarrannsóknna með lyfleysu eftir viku 24.

Lykilniðurstöður hjá hópnum sem fékk 50 mg skammt eru sýndar í töflu 5 og er lýst fyrir neðan. Yfirleitt var enginn munur á verkun sem skiptir máli klínískt hjá hópnum sem fengu golimumab 50 mg og þeim sem fengu 100 mg út viku 24. Samkvæmt meðferðaráætlun gætu sjúklingar sem tóku þátt í langtímaframhaldsrannsókn hafa skipt milli 50 mg og 100 mg golimumab skammta samkvæmt ákvörðun rannsóknarlæknis.

Tafla 5
Lykilniðurstöður á verkun úr GO-RAISE

	Lyfleysa	Golimumab 50 mg*
n ^a	78	138
Sjúklingar sem svara meðferð (%)		
ASAS 20		
Vika 14	22%	59%
Vika 24	23%	56%
ASAS 40		
Vika 14	15%	45%
Vika 24	15%	44%
ASAS 5/6		
Vika 14	8%	50%
Vika 24	13%	49%

* p ≤ 0,001 fyrir allan samanburð

^a n endurspeglar slembiraðaða sjúklinga. Raunverulegur fjöldi sjúklinga sem metnir eru í hverjum endapunkti getur verið breytilegur eftir tíma.

Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni og fengu meðferð með golimumabi var hlutfall sjúklinga með ASAS 20 og ASAS 40 svörun svipað frá viku 24 út viku 256.

Tölfræðilega marktæk svörun sást í BASDAI 50, 70 og 90 (p ≤ 0,017) sást einnig í viku 14 og 24. Bati á helstu mælikvörðum á virkni sjúkdómsins sást við fyrsta mat (vika 4) eftir fyrstu gjöf golimumabs og hélst út viku 24. Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni og fengu meðferð með golimumabi sást svipað hlutfall breytinga á BASDAI miðað við upphafsgildi frá viku 24 út viku 256. Sambærileg verkun sást hjá sjúklingum óháð meðferð með sjúkdómstemplandi gígtarlyfjum (metótrexat, súlfasalazín og/eða hýdroxýklórókin), gildi gígtarvakans HLA-B27 og upphafsgildi CRP eins og það var metið með ASAS 20 svörun í viku 14.

Marktakur bati varðandi líkamlega færni metið sem breyting á BASFI miðað við upphafsgildi í vikum 14 og 24 kom fram eftir golimumab meðferð. Heilsutengd lífsgæði mæld með skori fyrir líkamlegan þátt SF-36 jukust marktækt í viku 14 og 24. Meðal sjúklinga sem héldu áfram í rannsókninni og fengu meðferð með golimumabi var bati varðandi líkamlega færni og heilsutengd lífsgæði svipaður frá viku 24 út viku 256.

Áslæg hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu

GO-AHEAD

Öryggi og verkun golimumab var metin í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (GO-AHEAD) hjá 197 fullorðnum sjúklingum með alvarlega virka áslæga hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu (skilgreint sem sjúklingar sem falla undir flokkun ASAS (Akylosing Spondylitis Assessment Study Group) fyrir áslæga hryggikt en ekki breyttum NewYork skilmerkjum fyrir hryggikt). Sjúklingar sem tóku þátt í rannsókninni höfðu virkan sjúkdóm (skilgreint sem

BASDAI ≥ 4 og bakverkur ≥ 4 á VAS verkjaskala 0 til 10 cm) þrátt fyrir að vera á eða hafa verið á meðferð með bólgueyðandi gígtarlyfjum og höfðu ekki áður fengið meðferð með lífeyfjum, þ.m.t. TNF-hemlum. Sjúklingum var slembiraðað til að fá lyfleysu eða golimumab 50 mg, gefið undir húð á fjögurra vikna fresti. Eftir 16 vikur hófst hjá sjúklingunum opið tímabil í rannsókninni þar sem allir sjúklingar fengu golimumab 50 mg, gefið undir húð á fjögurra vikna fresti til loka viku 48 og var mat á verkun framkvæmt út viku 52 og eftirfylgni með öryggi út viku 60. Um það bil 93% sjúklinga sem fengu golimumab við upphaf opnu framhaldsrannsóknarinnar (vika 16) voru áfram á meðferðinni til loka rannsóknarinnar (vika 52). Greining var bæði gerð á öllum sem fengu meðferð (All Treated) (AT, n = 197) og þeim sem höfðu hlutlæg einkenni um bólgu (Objective Signs of Inflammation) (OSI, n = 158, skilgreint sem hækkun á CRP og eða merki um spjaldliðsbólgu (sacroiliitis) í segulómun við grunnlínu). Lagt var mat á niðurstöður samanburðarrannsókna með lyfleysu eftir viku 16. Aðalendapunktur var hlutfall sjúklinga sem náðu ASAS 20 svörun í viku 16. Lykilniðurstöður eru sýndar í töflu 6 og lýst þar fyrir neðan.

Tafla 6
Lykilniðurstöður verkunar í GO-AHEAD eftir 16 vikur

Bati varðandi teikn og einkenni				
	Allir sem fengu meðferð (AT)		Hlutlæg einkenni um bólgu (OSI)	
	Lyfleysa	Golimumab 50 mg	Lyfleysa	Golimumab 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Svörun, % sjúklinga				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS nokkurt sjúkdómshlé	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Hömlun bólgu í spjaldlið (SI), mælt með segulómun				
	Lyfleysa	Golimumab 50 mg	Lyfleysa	Golimumab 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Meðalbreyting í SPARCC ^d skori í spjaldlið samkvæmt segulómun	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n er fjöldi sjúklinga sem var slembiraðað og fengu meðferð

^b Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein (AT-lyfleysa, n = 90; AT-golimumab 50 mg, n = 88; OSI-lyfleysa, n = 71; OSI-golimumab 50 mg, n = 71)

^c n er fjöldi sjúklinga við grunnlínu og upplýsingar úr segulómun eftir viku 16

^d SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

** p < 0,0001 fyrir golimumab samanborið við lyfleysu

* p < 0,05 fyrir golimumab samanborið við lyfleysu

Tölfræðilega marktækur bati í merkjum og einkennum alvarlegrar virkrar áslægrar hryggiktar sem ekki greinist með myndgreiningu kom fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með golimumabi 50 mg samanborið við lyfleysu eftir 16 vikur (tafla 6). Bati kom fram við fyrsta mat (vika 4) eftir upphafsgjöf golimumabs. SPARCC-skor, mælt með segulómun, sýndi marktæka hömlun bólgu í spjaldlið (SI) eftir 16 vikur hjá sjúklingum sem fengu meðferð með golimumabi 50 mg samanborið við lyfleysu (tafla 6). Tölfræðilega marktækur bati á verk sem metinn var sem

heildarbakverkur og næturbakverkur á VAS verkjaskala (Total Back Pain and Nocturnal Back Pain VAS) og virkni sjúkdóms mældur með ASDAS-C (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein) kom fram miðað við grunnlínu fram að viku 16 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með golimumabi 50 mg, samanborið við lyfleysu ($p < 0,0001$).

Sýnt var tölfræðilega fram á marktækan bata í hreyfanleika hryggs með BASMI-kvarða (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) og líkamlegri færni, metið sem breyting á BASFI hjá sjúklingum sem fengu meðferð með golimumabi 50 mg samanborið við lyfleysu ($p < 0,0001$). Sjúklingar sem fengu meðferð með golimumabi fengu marktækt meiri aukningu í heilbrigðistengdum lífsgæðum, metið með ASQoL, EQ-5D og í líkamlegum og huglægum þáttum SF-36 og fengu marktækt meiri bata í afköstum, mælt sem meiri minnkun í heildarskerðingu starfsgetu samkvæmt WPAI spurningalista, en sjúklingar sem fengu lyfleysu.

Tölfræðilega marktækar niðurstöður komu einnig fram í öllum endapunktunum sem lýst er hér á undan hjá þeim sem höfðu hlutlæg einkenni um bólgu (OSI-þýði) við viku 16.

Bati sem sást í merkjum og einkennum, hreyfanleika hryggjar, líkamlegri færni, lífsgæðum og afköstum við viku 16 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með golimumabi 50 mg hélst áfram hjá þeim sem héldu áfram í rannsókninni við viku 52 bæði hjá öllum sem fengu meðferð og þeim sem höfðu hlutlæg einkenni um bólgu.

GO-BACK

Mat var borið á verkun og öryggi áframhaldandi meðferðar með golimumabi (full eða minnkuð skammtatíðni) samanborið við það að hætta meðferð hjá fullorðnum sjúklingum (18-45 ára) með virka áslæga hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu, sem náðu viðvarandi sjúkdómshléi í 10 mánuði við mánaðarlega opna meðferð með golimumabi (GO-BACK). Sjúklingum sem fengu að taka þátt (sem náðu klínískri svörun í mánuði 4 og óvirkum sjúkdómi (ASDAS $< 1,3$) bæði í mánuði 7 og 10) og sem hófu tvíblinda tímabilið án meðferðar var slembiraðað til að halda áfram mánaðarlegri meðferð með golimumabi (áætlun með fullri meðferð, $N = 63$), að fá meðferð með golimumabi á tveggja mánaða fresti (áætlun með minnkaðri meðferð, $N = 63$) eða að fá lyfleysu mánaðarlega (meðferð hætt, $N = 62$) í allt að u.þ.b. 12 mánuði.

Aðalendapunktur verkunar var hlutfall sjúklinga sem voru lausir við að sjúkdómurinn blossaði upp. Hjá þeim sjúklingum þar sem sjúkdómurinn blossaði upp, þ.e. ASDAS-mat var framkvæmt tvisvar í röð og í bæði skiptin var sýnt fram á heildarskor sem nam $\geq 2,1$ eða aukningu eftir að meðferð var hætt sem nam $\geq 1,1$ í mánuði 10 (lok opna meðferðartímabilsins), var mánaðarleg meðferð með golimumabi hafin á ný á opnu endurmeðferðartímabili til að varpa ljósi á klíníska svörun.

Klínísk svörun eftir að tvíblindri meðferð er hætt

Hjá 188 sjúklingum með óvirkan sjúkdóm sem fengu a.m.k. einn skammt af tvíblindri meðferð kom í ljós að hjá mun ($p < 0,001$) herra hlutfalli sjúklinga blossaði sjúkdómurinn ekki upp þegar meðferð var haldið áfram með golimumabi, ýmist við áætlun með fullri meðferð (84,1%) eða minnkaðri meðferð (68,3%), samanborið við þegar meðferð var hætt (33,9%) (tafla 7).

Tafla 7
Greining á hlutfalli sjúklinga sem voru lausir við að sjúkdómurinn blossaði upp^a
Heildargreiningarþýði (tímabil 2 – tvíblint)

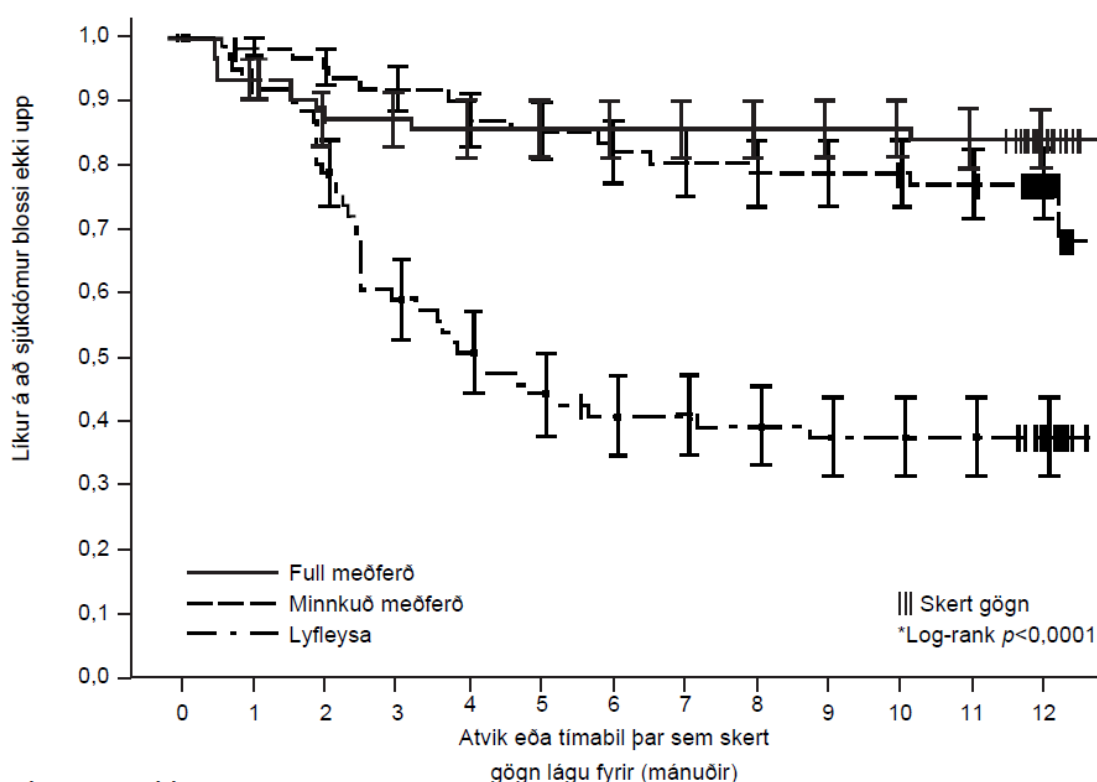
Meðferð	n/N	%	Munur á % samanborið við lyfleysu	
			Mat (95% CI) ^b	p-gildi ^b
GLM SC QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	$< 0,001$
GLM SC Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	$< 0,001$
Lyfleysa	21/62	33,9		

^aHeildargreiningarþýði felur í sér alla slembiraðaða þátttakendur sem náðu óvirkum sjúkdómi á tímabili 1 og fengu a.m.k. einn skammt af blindri rannsóknarmeðferð.

- ^a Skilgreint sem ASDAS við tvær komur í röð og í bæði skiptin var sýnt fram á heildarskor sem nam $\geq 2,1$ eða aukningu eftir að meðferð var hætt sem nam $\geq 1,1$ í mánuði 10 (koma 23).
- ^b Eftirlit var haft með tíðni skekkja af gerð I við mismunandi meðferðarsamanburð (GLM SC QMT samanborið við lyfleysu og GLM SC Q2MT samanborið við lyfleysu) með raðprófunarferli (þrepaaðferð). Reiknað með lagskiptri Miettinen og Nurminen aðferð þar sem CRP-gildi (> 6 mg/l eða ≤ 6 mg/l) var notað sem lagskiptingarþáttur. Þátttakendur sem hættu tímabili 2 fyrir en ætlunin var og áður en sjúkdómur blossaði upp voru taldir sem sjúklingar með sjúkdóm sem blossaði upp.
- N = heildarfjöldi þátttakenda; n = fjöldi þátttakenda sem voru lausir við að sjúkdómurinn blossaði upp;
GLM = golimumab; SC = undir húð, QMT = mánaðarleg skömmtun; Q2MT = skömmtun annan hvern mánuð.

Munurinn á tímanum þar til sjúkdómur blossaði fyrst upp í hópnum þar sem meðferð var hætt og báðum golimumab meðferðarhópnum kemur fram á mynd 1 (log-rank $p < 0,0001$ fyrir hvern samanburð). Hjá hópnum sem fékk lyfleysu fór sjúkdómur að blossa upp u.þ.b. tveimur mánuðum eftir að notkun golimumabs var hætt en flest tilvik þar sem sjúkdómur blossaði upp áttu sér stað innan fjögurra mánaða eftir að meðferð var hætt (mynd 1).

Mynd 1: Kaplan-Meier greining á tíma þar til sjúkdómur blossaði fyrst upp



Þátttakendur í áhættu

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

*Endapunktur ekki leiðréttur fyrir margfeldni. Lagskipt eftir CRP-gildi (> 6 mg/l eða ≤ 6 mg/l). Skilgreining þess að sjúkdómur blossaði upp var að ASDAS við tvær komur í röð sýndi í bæði skiptin annaðhvort heildarskor sem nam $\geq 2,1$ eða aukningu eftir að meðferð var hætt sem nam $\geq 1,1$ í mánuði 10 (koma 23). Skert gögn lágu fyrir þegar meðferð var hætt eða í mánuði 13 á tímabili 2 við tvíblinda meðferð, hvað varðar þátttakendur sem voru lausir við að sjúkdómur blossaði upp. Upphaf tímabils 2 er dagur 1 í Kaplan-Meier greiningu hjá heildargreiningarþýði.

Klínísk svörun við endurmeðferð þegar sjúkdómur blossar upp

Klínísk svörun var skilgreind sem BASDAI-framför sem nam ≥ 2 eða $\geq 50\%$ af meðaltali tveggja BASDAI-skora í röð í tengslum við það að sjúkdómur blossaði upp. Af þátttakendunum 53 sem fengu áætlun með minni skömmtun eða hættu meðferð og þar sem staðfest var að sjúkdómur hafði blossað upp, náði 51 (96,2%) klínískri svörun gagnvart golimumabi á fyrstu þremur mánuðum endurmeðferðar en færri sjúklingar (71,7%) viðhéldu svörun út þessa þrjá mánuði.

Sáraristilbólga

Verkun golimumabs var metin í tveimur slembuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum.

Í rannsókninni á innleiðslumeðferð (PURSUIT-Induction) voru metnir sjúklingar með í meðallagi alvarlega til alvarlega sáraristilbólgu (Mayo skor 6 til 12; undirskor ristilspeglunar ≥ 2) sem höfðu ekki svarað nægjanlega eða ekki þolað hefðbundnar meðferðir eða voru háðir meðferð með barksterum. Í skammtaákvörðunarhluta rannsóknarinnar var 761 sjúklingi slembiraðað til að fá annaðhvort 400 mg golimumab undir húð í viku 0 og 200 mg í. 2. viku, 200 mg golimumab undir húð í viku 0 og 100 mg í 2.viku, eða lyfleysu undir húð í viku 0 og 2. viku. Leyfðir voru samhliða stöðugir skammtar til inntöku af aminosalicylötum, barksterum, og/eða ónæmistemprandi lyfjum. Í þessari rannsókn var verkun golimumabs metin út 6. viku.

Niðurstöður rannsóknarinnar á viðhaldsmeðferð (PURSUIT-Maintenance) voru byggðar á mati á 456 sjúklingum sem höfðu náð klínískri svörun í fyrri rannsókninni á innleiðslumeðferð með golimumabi. Sjúklingunum var slembiraðað til að fá golimumab 50 mg, golimumab 100 mg eða lyfleysu undir húð á 4 vikna fresti. Leyfðir voru samhliða stöðugir skammtar til inntöku af aminosalicylötum og/eða ónæmistemprandi lyfjum. Minnka átti barksteraskammta smám saman í byrjun rannsóknarinnar á viðhaldsmeðferð. Í þessari rannsókn var verkun golimumabs metin út 54. viku. Sjúklingar sem luku viðhaldsrannsókninni út viku 54 héldu áfram meðferð í framhaldsrannsókn þar sem verkun var metin út viku 216. Mat á verkun í framhaldsrannsókninni var byggt á breytingum á notkun barkstera, heildarmati læknis (PGA, Physician's Global Assessment) á virkni sjúkdóms og bata í lífsgæðum eins og er mælt í sértækum sjúkdómsmælikvarða, spurningalista varðandi bólusjúkdóm (inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ)).

Tafla 8
Lykilniðurstöður úr PURSUIT - Innleiðslu og PURSUIT - Viðhaldi

PURSUIT-Innleiðsla			
	Lyfleysa N = 251	Golimumab 200/100 mg N = 253	
Hlutfall sjúklinga			
Sjúklingar með klíníska svörun við meðferð í 6. viku ^a	30%	51%**	
Sjúklingar sem náðu klínísku sjúkdómshléi í 6. viku ^b	6%	18%**	
Sjúklingar með gróandi slímhúð í 6. viku ^c	29%	42%*	
PURSUIT-Viðhald			
	Placebo ^d N = 154	Golimumab 50 mg N = 151	Golimumab 100 mg N = 151
Hlutfall sjúklinga			
Viðhald svörunar (sjúklingar með klíníska svörun út 54. viku) ^e	31%	47%*	50%**
Viðvarandi sjúkdómshlé (sjúklingar í klínísku sjúkdómshléi í 30. viku og 54.viku) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = fjöldi sjúklinga

** $p \leq 0,001$

* $p \leq 0,01$

- ^a Skilgreint sem lækkun á Mayo skori um $\geq 30\%$ og ≥ 3 stig, ásamt lækkun á undirskori blæðinga frá endaparmi um ≥ 1 eða undirskor blæðinga frá endaparmi 0 eða 1.
- ^b Skilgreint sem Mayo skor ≤ 2 stig, með engin einstök undirskor > 1
- ^c Skilgreint sem 0 eða 1 undirskori ristilspeglunar á Mayo skori.
- ^d Einungis innleiðsla með golimumabi.
- ^e Virkni sáraristilbólgu var metin hjá sjúklingum með hluta af Mayo skori á 4 vikna fresti (metið í ristilspeglun hvort um dvínandi svörun var að ræða). Þess vegna var sjúklingur með viðvarandi svörun með stöðuga klíniska svörun samkvæmt sérhverju mati út 54. viku.
- ^f Sjúklingur varð að vera í sjúkdómshléi í bæði 30. og 54. viku (án þess að hafa sýnt nokkur merki um dvínandi svörun á nokkrum tímavörðum út 54. viku) til þess að ná viðvarandi svörun.
- ^g Meðal sjúklinga sem voru léttari en 80 kg kom fram viðvarandi sjúkdómshlé hjá stærra hlutfalli sjúklinga sem fengu viðhaldsmeðferð með 50 mg samanborið við þá sem fengu lyfleysu.

Fleiri sjúklingar sem fengu meðferð með golimumabi sýndu viðvarandi gróanda slímhúðar (sjúklingar með gróna slímhúð í 30. og 54. viku) í hópnum sem fékk 50 mg (42%, nafngildi $p < 0,05$) og hópnum sem fékk 100 mg (42%, $p < 0,005$) samanborið við sjúklinga í lyfleysuhópnum (27%).

Á meðal þeirra 54% sjúklinga (247/456), sem fengu samhliða barkstera í byrjun PURSUIT-Maintenance rannsóknarinnar, var hlutfall sjúklinga sem viðhélt klínískri svörun út 54. viku og var ekki samhliða á meðferð með barksterum í 54. viku stærra í hópnum sem fékk 50 mg (38%, 30/78) og hópnum sem fékk 100 mg (30%, 25/82) samanborið við lyfleysuhópinn (21%, 18/87). Hlutfall sjúklinga sem hafði hætt notkun barkstera í 54. viku var stærra í hópnum sem fékk 50 mg (41%, 32/78) og hópnum sem fékk 100 mg (33%, 27/82) samanborið við lyfleysuhópinn (22%, 19/87). Meðal sjúklinga sem fóru í framhaldsrannsóknina hélst hlutfall sjúklinga sem ekki fengu barkstera yfirleitt út viku 216.

Sjúklingar sem ekki náðu klínískri svörun í 6. viku í innleiðslurannsókninni (PURSUIT-Induction) fengu skammt af golimumabi 100 mg á 4 vikna fresti í viðhaldsrannsókninni (Pursuit-Maintenance). Í 14 viku höfðu 28% þessara sjúklinga náð svörun samkvæmt skilgreiningu hluta af Mayo skori (minnkað um ≥ 3 stig samanborið við upphaf innleiðingar). Í 54. viku voru klínískar niðurstöður sem sáust hjá þessum sjúklingum svipaðar og klínískar niðurstöður sjúklinganna sem náðu klínískri svörun í 6. viku.

Í 6. viku hafði golimumab aukið lífsgæði marktækt sem metið var eftir breytingum frá grunnlínu á sértækum sjúkdómsmælikvarða, spurningalista varðandi bólgusjúkdóm (inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ)). Á meðal sjúklinganna sem fengu viðhaldsmeðferð með golimumab hélst bæting lífsgæða, samkvæmt mati með IBDQ, út 54. viku.

Um það bil 63% sjúklinga sem fengu golimumab við upphaf framhaldsrannsóknarinnar (vika 56) voru áfram á meðferðinni til loka rannsóknarinnar (síðasta gjöf golimumabs við viku 212).

Ónæmissvörun

Mótefni gegn golimumabi geta komið fram meðan á meðferð með golimumabi stendur yfir. Myndun mótefna gegn golimumabi geta tengst minni altækri útsetningu fyrir golimumabi en engin augljós fylgni hefur sést milli mótefnamyndunar og verkunar. Tilvist mótefna gegn golimumabi getur aukið hættuna á viðbrögðum á inndælingarstað (sjá kafla 4.8).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfinu sem inniheldur golimumab hjá einum eða fleiri undirhópum barna við sáraristilbólgu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun hjá börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Eftir að heilbrigðir einstaklingar eða sjúklingar með iktsýki höfðu fengið stakan skammt af golimumabi undir húð var tíminn (miðgildi) þar til hámarksþéttni í sermi var náð (T_{max}) á bilinu 2 til 6 dagar. Eftir að heilbrigðir einstaklingar höfðu fengið 50 mg golimumab undir húð varð meðalhámarksþéttni í sermi $\pm$ staðalfrávik (C_{max}) $3,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g/ml}$.

Eftir 100 mg stakan skammt undir húð var frásög golimumabs svipað í upphandlegg, kvið og læri og meðal heildaraðgengi 51%. Þar sem lyfjahlvörf golimumabs eru u.þ.b. skammtaháð eftir gjöf undir húð má gera ráð fyrir að heildar aðgengi sé svipað fyrir 50 mg eða 200 mg skammt af golimumabi.

Dreifing

Eftir stakan skammt í bláæð var meðal dreifingarrúmmál 115 ± 19 ml/kg.

Brotthvarf

Úthreinsun golimumabs var áætluð $6,9 \pm 2,0$ ml/dag/kg. Loka helmingunartími var metinn u.þ.b. 12 ± 3 dagar hjá heilbrigðum einstaklingum og svipuð gildi komu fram hjá sjúklingum með iktsýki, sóraliðagigt, hryggikt eða sáraristilbólgu.

Þegar sjúklingar með iktsýki, sóraliðagigt eða hryggikt fengu 50 mg af golimumabi undir húð á 4 vikna fresti náði þéttni í sermi jafnvægi í 12. viku. Við samhliða notkun metótrexats og 50 mg golimumabs undir húð á 4 vikna fresti varð meðalþéttni lágstyrks í sermi við jafnvægi ($\pm$ staðalfrávik) u.þ.b. $0,6 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ hjá sjúklingum með virka iktsýki þrátt fyrir metótrexat meðferð, u.þ.b. $0,5 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ hjá sjúklingum með virka sóraliðagigt og u.þ.b. $0,8 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ hjá sjúklingum með hryggikt. Meðalþéttni lágstyrks í sermi við jafnvægi hjá sjúklingum með áslæga hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu var svipað og hjá sjúklingum með hryggikt eftir gjöf 50 mg af golimumabi undir húð á fjögurra vikna fresti.

Hjá sjúklingum með iktsýki, sóraliðagigt eða hryggikt sem fengu ekki metótrexat samhliða var lágstyrkur golimumabs við jafnvægi u.þ.b. 30% lægri en hjá sjúklingum sem fengu golimumab og metótrexat. Hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga með iktsýki sem fengu golimumab undir húð yfir 6 mánaða tímabil minnkaði samhliða notkun metótrexats úthreinsun golimumabs um u.þ.b. 36%. Hins vegar bendir þýðisgreining á lyfjahlvörfum til að samhliða notkun bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID), barkstera til inntöku eða súlfasalazíns hafi ekki áhrif á úthreinsun golimumabs.

Eftir 200 mg og 100 mg innleiðsluskammta af golimumabi í viku 0 og 2. viku, talið í sömu röð, og eftir það 50 mg eða 100 mg viðhaldsskammt af golimumabi undir húð á 4 vikna fresti hjá sjúklingum með sáraristilbólgu náði sermisþéttni golimumabs jafnvægi u.þ.b. 14 vikum eftir að meðferð hófst. Meðferð með 50 mg eða 100 mg af golimumabi undir húð á 4 vikna fresti á viðhaldsmeðferðartímanum leiddi til meðallággildis sermisþéttni við jafnvægi u.þ.b. $0,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ og $1,8 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$, talið í sömu röð.

Hjá sjúklingum með sáraristilbólgu sem fengu 50 mg eða 100 mg af golimumabi undir húð á 4 vikna fresti hafði samhliða meðferð með ónæmisbreytandi lyfjum ekki veruleg áhrif á lággildi þéttni golimumabs við jafnvægi.

Sjúklingar sem myndað höfðu mótefni gegn golimumabi voru yfirleitt með minni lágstyrk golimumabs í sermi við jafnvægi (sjá kafla 5.1).

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf golimumabs voru u.þ.b. skammtaháð hjá sjúklingum með iktsýki yfir skammtabil frá 0,1 til 10,0 mg/kg stakan skammt í bláæð. Eftir stakan skammt undir húð hjá heilbrigðum einstaklingum voru

lyfjahvörf einnig u.þ.b. skammtaháð yfir skammtabil frá 50 mg til 400 mg.

Áhrif þyngdar á lyfjahvörf

Tilhneiging var til aukinnar úthreinsunar golimumabs með aukinni líkamsþyngd (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Rannsóknir á stökkbreytandi áhrifum, frjósemi hjá dýrum og langtíma krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar á golimumabi.

Í rannsóknum á áhrifum á frjósemi og æxlun hjá músum þar sem mótefnishliðstæða sem hamlar sértækt verkun músa TNF- α er notuð, dró úr fjölda ungafullra músa. Ekki er vitað hvort þessar niðurstöður voru vegna áhrifa á karl- og/eða kvendýrin. Í rannsókn á eiturverkunum á þroska hjá músum eftir gjöf sömu mótefnishliðstæðu, og hjá cynomolgus öpum með golimumabi var ekkert sem benti til eiturverkana á móður, fósturvísi eða fósturskemmdir.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-histidín
L-histidín mónóhýdróklóríð mónóhýdrat
trehalósa
pólýsorbat 80 (E 433)
vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi. Gotenfia má geyma við hitastig sem er að hámarki 25°C í eitt tímabil sem varir allt að 15 daga en ekki umfram upprunalega fyrningardagsetningu sem prentuð er á öskjuna. Nýja fyrningardagsetningu skal rita á öskjuna (allt að 15 dögum frá dagsetningu þegar lyfið var tekið úr kæli).

Eftir að Gotenfia hefur verið geymt við stofuhita má ekki setja það aftur í kæli. Farga skal Gotenfia ef það hefur ekki verið notað innan 15 daga frá því að byrjað var að geyma það við stofuhita.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gotenfia 100 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

1 ml lausn í áfylltri sprautu (gler af tegund 1) með áfastri nál (ryðfrítt stál) og nálarhlíf (gúmmí sem inniheldur latex). Gotenfia er í pakkningum með 1 áfylltri sprautu og með 3 áfylltum sprautum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Gotenfia fæst í einnota áfylltri sprautu. Í hverri pakkningu eru leiðbeiningar um notkun sem skýra að fullu notkun sprautunnar. Eftir að áfyllta sprautan hefur verið tekin úr kæli skal bíða í 30 mínútur þar til stofuhita er náð, áður en Gotenfia er gefið. Ekki má hrista sprautuna.

Lausnin er tær til örlítið ópallýsandi, litlaus til ljósgul. Ekki á að nota Gotenfia ef lausnin hefur breytt um lit, er skýjuð eða ef framandi agnir eru í henni.

Almennar leiðbeiningar um undirbúning og gjöf Gotenfia í áfylltri sprautu eru í fylgiseðlinum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/2009/003 [1 áfyllt sprauta]

EU/1/25/2009/004 [3 áfylltar sprautur]

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (Sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fræðsluefnið samanstendur af sjúklingakorti sem sjúklingurinn heldur. Kortið miðar að því að bæði þjóna sem áminning um að skrá dagsetningar og niðurstöður tiltekinna prófana og auðvelda sjúklingi að deila sérstökum upplýsingum með heilbrigðisstarfsmönnum sem meðhöndla sjúklinginn um áframhaldandi meðferð með lyfinu.

Sjúklingakort skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Áminning til sjúklinga um að sýna sjúklingakortið öllum heilbrigðisstarfsmönnum sem meðhöndla sjúklinginn, þ.m.t. við neyðartilfelli og skilaboð til heilbrigðisstarfsmanna að sjúklingurinn noti Gotenfia.
- Yfirlýsing um að skrá eigi sérlyfjaheitið og lotunúmerið.
- Ákvæði um að skrá tegund, dagsetningu og niðurstöðu berklaprófa.
- Að meðferð með Gotenfia getur aukið hættuna á alvarlegum sýkingum, tækifærissýkingum, berklum, endurvakningu lifrabólgu B og gegnumbrotssýkingum eftir gjöf lifandi bóluefna hjá ungbörnum sem eru útsett fyrir golimumabi í móðurkviði; og hvenær á að leita til heilbrigðisstarfsmanns.
- Samskiptaupplýsingar læknisins sem ávísar lyfinu.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR ÁFYLLTA SPRAUTU

1. HEITI LYFS

Gotenfia 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
golimumab.

2. VIRK(T) EFNI

Hver 0,5 ml áfyllt sprauta inniheldur 50 mg af golimumabi

3. HJÁLPAREFNI

L-histidín, L-histidín mónóhýdróklóríð mónóhýdrat, trehalósa, pólýsorbit 80 (E 433), vatn fyrir
stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

1 áfyllt sprauta

3 áfylltar sprautur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Má ekki hrista.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Nálarhettan inniheldur latex gúmmí. Sjá fylgiseðilinn til frekari upplýsinga.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

EXP, ef geymt við stofuhita_____

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

Má ekki frjósa

Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

Má geyma við stofuhita (að hámarki 25°C) í eitt tímabil sem varir allt að 15 daga en ekki umfram upprunalega fyrningardagsetningu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/2009/001 [1 áfyllt sprauta]

EU/1/25/2009/002 [3 áfylltar sprautur]

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Gotenfia 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MIÐI Á ÁFYLLTRI SPRAUTU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR

Gotenfia 50 mg, stungulyf
golimumab.
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

50 mg/0,5 ml

6. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR ÁFYLLTA SPRAUTU****1. HEITI LYFS**

Gotenfia 100 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
golimumab

2. VIRK(T) EFNI

Hver 1 ml áfyllt sprauta inniheldur 100 mg af golimumabi

3. HJÁLPAREFNI

L-histidín, L-histidín mónóhýdróklóríð mónóhýdrat, trehalósa, pólýsorbat 80 (E 433), vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

1 áfyllt sprauta

3 áfylltar sprautur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Má ekki hrista

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til notkunar undir húð

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Nálarhettan inniheldur latex gúmmí. Sjá fylgiseðilinn til frekari upplýsinga.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

EXP, ef geymt við stofuhita_____

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

Má ekki frjósa

Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi

Má geyma við stofuhita (að hámarki 25°C) í eitt tímabil sem varir allt að 15 daga en ekki umfram upprunalega fyrningardagsetningu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/2009/003 [1 áfyllt sprauta]

EU/1/25/2009/004 [3 áfylltar sprautur]

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Gotenfia 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA MIÐI Á ÁFYLLTRI SPRAUTU
--

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR

Gotenfia 100 mg, stungulyf
golimumab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

100 mg/1 ml

6. ANNÐ

**Gotenfia sjúklingakort
golimumab**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Í fylgiseðlinum eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir

Sjúklingakort inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar sem þú þarft að hafa í huga áður en þú færð lyfið Gotenfia og meðan á meðferð stendur.

Sýndu þetta kort öllum þeim læknum sem koma að meðferðinni.

1. Sýkingar

Gotenfia eykur hættu á sýkingum. Framvinda sýkinga getur orðið hraðari og þær alvarlegri. Auk þess geta fyrri sýkingar komið aftur.

1.1 Fyrir Gotenfia meðferð:

- Segðu læknum frá því ef þú ert með sýkingu. Þú mátt ekki fá meðferð með Gotenfia ef þú ert með berkla eða aðra alvarlega sýkingu.
- Þú átt að fara í berklapróf. Það er mjög mikilvægt að þú segir læknum frá því ef þú hefur einhvern tímann fengið berkla eða ef þú hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur haft berkla. Þú skalt biðja lækinn um að skrá tegund og dagsetningu síðustu berklaprófa hér að neðan:
Próf _____ Próf _____
Dagsetning _____ Dagsetning _____
Niðurstaða _____ Niðurstaða _____
- Segðu læknum frá því ef þú ert með eða ef grunur leikur á lifrabólgu B smiti.

1.2 Meðan á meðferð með Gotenfia stendur og eftir að henni lýkur:

- Segðu læknum samstundis frá því ef þú hefur einkenni sýkingar svo sem hita, þreytu, (þrálátan) hósta, mæði eða flensulík einkenni, þyngdartap, nætursvita, niðurgang, sár, tannkvilla, sviðatilfinningu við þvaglát.

2. Meðganga og bólusetningar

Ef þú hefur fengið Gotenfia á meðgöngu er mikilvægt að þú upplýsir lækni barnsins þíns um það áður en barnið fær eitthvað bóluefni. Barnið þitt má ekki fá „lifandi“ bóluefni, svo sem BCG (notað til að koma í veg fyrir berkla), innan 6 mánaða frá því að þú fékkst síðast Gotenfia skammt á meðgöngunni.

3. Dagsetning Gotenfia meðferðar

Fyrsta lyfjagjöf: _____
Næstu lyfjagjafir: _____

Það er mikilvægt að þú og lækinn þinn skráið sérlyfjaheitið og lotunúmerið á lyfinu.

4. Aðrar upplýsingar

Nafn sjúklings: _____
Nafn læknis: _____

Símanúmer læknis: _____

- Þú skalt einnig hafa lista yfir öll önnur lyf sem þú notar í hvert skipti sem þú leitar til heilbrigðisstarfsfólks.
- Hafðu kortið meðferðis í 6 mánuði eftir að meðferð með Gotenfia lýkur þar sem aukaverkanir geta komið fram löngu eftir að þú færð síðasta skammtinn af Gotenfia.
- Lestu fylgiseðilinn vandlega áður en þú byrjar er að nota Gotenfia.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Gotenfia 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu golimumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Læknirinn afhendir þér einnig sjúklingakort sem inniheldur mikilvægar upplýsingar sem hafa þarf í huga áður en byrjað er að nota Gotenfia og meðan á meðferð með Gotenfia stendur.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Gotenfia og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Gotenfia
3. Hvernig nota á Gotenfia
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Gotenfia
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Gotenfia og við hverju það er notað

Gotenfia inniheldur virka efnið golimumab.

Gotenfia er í flokki lyfja sem kallast TNF-hemlar. Það er notað fyrir fullorðna til meðferðar á eftirfarandi bólgusjúkdómum:

- Iktsýki
- Sóraliðagigt
- Áslæg hryggikt, þar með talin hryggikt og áslæg hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu
- Sáraristilbólga

Gotenfia er notað **fyrir börn** 2 ára og eldri til meðferðar á fjölíða sjálfvakinni barnaliðbólgu.

Gotenfia hamlar verkun próteinsins „tumor necrosis factor alpha“ (TNF- α). Þetta prótein tekur þátt í bólguferli líkamans og hömlun þess getur dregið úr bólgu í líkamanum.

Iktsýki

Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum. Ef þú ert með virka iktsýki færðu fyrst önnur lyf. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægjanlega vel gæti þér verið gefið Gotenfia samhliða öðru lyfi sem kallast metótrexat til að:

- Draga úr einkennum sjúkdómsins.
- Hægja á skemmdum á beinum og liðum.
- Bæta líkamlega færni.

Sóraliðagigt

Sóraliðagigt er bólgusjúkdómur í liðum og yfirleitt fylgir henni sóri, sem er bólgusjúkdómur í húð. Ef

Þú ert með virka sóraliðagigt færðu fyrst önnur lyf. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægjanlega kann að vera að þér verði gefið Gotenfia til að:

- Draga úr einkennum sjúkdómsins.
- Hægja á skemmdum á beinum og liðum.
- Bæta líkamlega færni.

Hryggikt og áslæg hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu

Hryggikt og áslæg hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu eru bólgusjúkdómar í hryggnum. Ef þú ert með hryggikt eða áslæga hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu færðu fyrst önnur lyf. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægjanlega verður þér gefið Gotenfia til að:

- Draga úr einkennum sjúkdómsins.
- Bæta líkamlega færni.

Sáraristilbólga

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í þörmum. Ef þú ert með sáraristilbólgu verða þér fyrst gefin önnur lyf. Ef þú svarar ekki nægjanlega vel meðferð með þeim lyfjum muntu fá Gotenfia til meðferðar við sjúkdómnum.

Fjölliða sjálfvakinn barnaliðbólga

Fjölliða sjálfvakinn barnaliðbólga er bólgusjúkdómur sem veldur verkjum og bólgu í liðum hjá börnum. Ef þú ert með fjölliða sjálfvakta barnaliðbólgu munt þú fyrst fá ávísað öðrum lyfjum. Ef viðbrögð þín við þeim lyfjum eru ekki nægilega góð mun þér verða ávísað Gotenfia ásamt metótrexati við sjúkdómnum.

2. Áður en byrjað er að nota Gotenfia

EKKI MÁ nota Gotenfia

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir golimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú ert með berkla eða aðra alvarlega sýkingu.
- Ef þú ert með í meðallagi alvarlega eða alvarlega hjartabilun.

Ef þú ert ekki viss um hvort eitthvað af ofangreindu á við þig skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar Gotenfia.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Gotenfia er notað.

Sýkingar

Segðu læknum samstundis frá því ef þú ert með eða færð einkenni sýkingar meðan á meðferð stendur eða eftir meðferð með Gotenfia. Einkenni geta m.a. verið hiti, hósti, mæði, flensulík einkenni, niðurgangur, sár, tannvandamál eða sviði við þvaglát.

- Þú ert í meiri hættu á að fá sýkingar meðan á meðferð með Gotenfia stendur.
- Framvinda sýkinga getur orðið hraðari og þær alvarlegri. Auk þess geta sýkingar, sem þú hefur haft, komið aftur.

Berklar

Segðu læknum samstundis frá því ef þú finnur fyrir einkennum berkla meðan á meðferð stendur eða eftir meðferð. Einkenni berkla eru þrálátur hósti, þyngdartap, þreyta, hiti eða nætursviti.

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá berklum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með golimumabi, jafnvel hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með lyfjum við berklum. Læknirinn rannsakar hvort þú sért með berkla og skráir rannsóknirnar í sjúklingakortið.

- Það er mjög mikilvægt að þú segir læknum frá því ef þú hefur einhvern tíma fengið berkla eða umgengist einhvern sem hefur fengið berkla.
- Ef lækinn telur þig í hættu á að fá berkla getur verið að þú fáið lyf gegn berklum áður en þér er gefið Gotenfia.

Lifrabólga B

- Segðu læknum frá því ef þú ert með eða hefur fengið lifrabólgu B smit áður en þér er gefið Gotenfia.
- Segðu læknum frá því ef þú telur þig vera í hættu á að smitast af lifrabólgu B veiru.
- Lækinn á að rannsaka hvort þú sért með lifrabólgu B smit.
- Meðferð með TNF-hemlum eins og Gotenfia getur valdið endurvirkjun lifrabólgu B veirunnar hjá sjúklingum sem bera hana í sér og getur verið lífshættuleg í sumum tilvikum.

Ífarandi sveppasýkingar

Segðu læknum samstundis frá því ef þú hefur búið á eða ferðast til svæða þar sem sýkingar af völdum sérstakra sveppa eru algengar og sem geta haft áhrif á lungu eða aðra líkamshluta (þær eru kallaðar váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis)). Spyrdur lækinn ef þú ert ekki viss um hvort þessar sýkingar séu algengar á svæðum sem þú hefur búið á eða ferðast til.

Krabbamein og eitilæxli

Áður en þér er gefið Gotenfia skaltu segja læknum frá því ef þú hefur einhvern tíma fengið eitilæxli (krabbamein í blóði) eða annað krabbamein.

- Notkun Gotenfia eða annarra TNF-hemla getur aukið áhættu á að fá eitilæxli eða annað krabbamein.
- Sjúklingar með alvarlega iktsýki eða aðra langvinna bólgusjúkdóma geta verið í meiri hættu á að fá eitilæxli.
- Dæmi eru um að börn og unglingar sem hafa fengið TNF-hemla hafi fengið krabbamein, m.a. sjaldgæfar tegundir, sem stundum hefur leitt til dauða.
- Hjá sjúklingum sem hafa verið á meðferð með öðrum TNF-hemlum hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fram sérstök og alvarleg tegund eitilæxlis sem nefnist T-frumu eitilæxli í lifur og milta. Flestir þessara sjúklinga voru unglingar eða ungir karlmenn. Þessi tegund krabbameins hefur yfirleitt verið banvæn. Næstum allir þessara sjúklinga höfðu einnig fengið lyf sem nefnast azathioprin eða 6-mercaptopurin. Segðu læknum frá því ef þú ert á meðferð með azathioprini eða 6-mercaptopurini ásamt Gotenfia.
- Sjúklingar með alvarlegan langvinnan astma, langvinna lungnateppu eða stórreykingafólk geta verið í aukinni hættu á að fá krabbamein samfara Gotenfia meðferð. Ef þú ert með alvarlegan langvinnan astma, langvinna lungnateppu eða reykir mikið, skaltu ræða við lækinn um hvort meðferð með TNF-hemli henti þér.
- Sumir sjúklingar sem hafa verið meðhöndlaðir með golimumab hafa fengið ákveðnar tegundir af húðkrabbameini. Látið lækinn vita ef einhverjar breytingar verða á útliti húðar eða ef óeðlilegur vöxtur verður í húð meðan á meðferð stendur eða eftir meðferð.

Hjartabilun

Segðu læknum samstundis frá því ef þú færð ný einkenni hjartabilunar eða einkenni hennar versna. Einkenni hjartabilunar geta verið mæði eða bjúgur á fótum.

- Greint hefur verið frá nýtilkominni og versnandi hjartabilun við notkun TNF-hemla, þ.m.t. golimumabs. Sumir þessara sjúklinga létust.
- Ef þú ert með væga hjartabilun og notar Gotenfia þarf lækinn að fylgjast náið með þér.

Taugakerfi

Segðu læknum samstundis frá því ef þú hefur einhvern tíma fengið eða færð einkenni afmýlingarsjúkdóms eins og heila- og mænusigg (MS sjúkdómur). Einkennin geta m.a. verið breytingar á sjón, máttleysi í hand- eða fótleggjum, doði eða náladoði í einhverjum líkamshluta. Lækinn metur hvort Gotenfia henti þér.

Skurð- eða tannaðgerðir

- Hafðu samband við lækinn ef einhvers konar skurðaðgerð eða tannaðgerð er fyrirhuguð.
- Segðu skurðlæknum eða tannlæknum sem framkvæmir aðgerðina að þú sért á meðferð með Gotenfia og sýndu sjúklingakortid.

Sjálfsnæmissjúkdómur

Segðu læknum frá því ef þú færð einkenni sjúkdóms sem kallast rauðir úlfar. Einkennin eru langvarandi útbrot, hiti, verkir í liðum og þreyta.

- Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilfellum þar sem rauðir úlfar komu fram eftir meðferð með TNF-hemlum.

Blóðsjúkdómar

Hjá sumum sjúklingum getur verið að framleiðsla sumra blóðfrumna sem ráðast gegn sýkingum eða taka þátt í blóðstorknun sé ekki nægjanleg. Ef þú ert stöðugt með hita, færð auðveldlega marbletti eða blæðingu eða litarháttur er fögur, skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn. Hugsanlega ákveður læknirinn að stöðva meðferðina.

Ef þú ert ekki viss um hvort eitthvað af ofantöldu á við um þig skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar Gotenfia.

Bólusetningar

Segðu læknum frá því ef þú hefur verið bóluset/-ur eða ef fyrirhugað er að bólusetja þig á næstunni.

- Þú mátt ekki fá ákveðin (lifandi) bóluefni meðan þú notar Gotenfia.
- Ákveðnar bólusetningar geta valdið sýkingum. Ef þú fékkst Gotenfia meðan þú varst þunguð, getur barnið þitt verið í meiri hættu á að fá slíka sýkingu í allt að u.þ.b. sex mánuði eftir síðasta skammt sem þú fékkst á meðgöngu. Það er mikilvægt að þú látir lækni barnsins þíns og annað heilbrigðisstarfsfólk vita um notkun Gotenfia svo hægt sé að ákveða hvenær barnið eigi að fá bóluefni.

Ráðfærðu þig við lækni barnsins varðandi bólusetningar þess. Ef mögulegt er skal bólusetja barnið samkvæmt viðmiðunarreglum áður en Gotenfia er notað.

Sýkingavaldar ætlaðir til meðferðar

Segðu læknum frá því ef þú hefur nýlega fengið meðferð með sýkingavaldi sem ætlaður er til meðferðar eða ef fyrirhugað er að þú fái meðferð með sýkingavaldi sem ætlaður er til meðferðar á næstunni (svo sem BCG ídreypingarvökva fyrir þvagblöðru til meðferðar við krabbameini).

Ofnæmisviðbrögð

Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú færð ofnæmisviðbrögð eftir meðferð með Gotenfia. Einkenni ofnæmisviðbragða geta verið þroti í andliti, vörum og munni eða hálsi, sem getur valdið erfiðleikum við að kyngja eða anda, húðútbrot, ofsakláði, þroti á höndum, fótum eða öklum.

- Sumar þessara aukaverkana geta verið alvarlegar og í mjög sjaldgæfum tilvikum lífshættulegar.
- Sumar þessara aukaverkana komu fram eftir fyrstu gjöf Gotenfia.

Börn

Notkun golimumabs er ekki ráðlögð hjá börnum yngri en 2 ára sem eru með fjölfiða sjálfvakta barnaliðbólgu vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum hópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Gotenfia

- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ.m.t. öll önnur lyf sem notuð eru til meðferðar við iktsýki, fjölfiða sjálfvakinni barnaliðbólgu, sóraliðagigt, hryggigt, áslæga hryggigt sem ekki greinist með myndgreiningu eða sáraristilbólgu.
- Ekki má nota Gotenfia samtímis lyfjum sem innihalda virku efnin anakinra eða abatacept. Þessi lyf eru notuð við iktsýki.

- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur önnur lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið.
- Ekki má nota ákveðin (lifandi) bóluefni meðan á notkun Gotenfia stendur.

Ef þú ert ekki viss um hvort eitthvað af ofantöldu á við um þig skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar Gotenfia.

Meðganga og brjóstagjöf

Segðu læknum frá því áður en Gotenfia er notað ef:

- Þú ert þunguð eða ráðgerir þungun meðan þú notar Gotenfia. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um áhrif lyfsins á meðgöngu. Ef þú ert á meðferð með Gotenfia verður þú að koma í veg fyrir þungun með því að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir síðustu gjöf Gotenfia. Gotenfia má einungis nota á meðgöngu ef brýna nauðsyn ber til.
- Áður en brjóstagjöf hefst þurfa a.m.k. 6 mánuðir að líða frá síðustu gjöf Gotenfia. Hætta verður brjóstagjöf ef hefja á gjöf Gotenfia.
- Ef þú fékkst Gotenfia meðan þú varst þunguð, getur barnið þitt verið í meiri hættu á að fá sýkingu. Það er mikilvægt að þú látir lækni barnsins þíns og annað heilbrigðisstarfsfólk vita um notkun Gotenfia áður en barnið fær bóluefni (sjá kaflann um bólusetningu fyrir frekari upplýsingar).

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Gotenfia hefur minniháttar áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þig gæti hinsvegar sundlað eftir notkun Gotenfia. Notaðu hvorki tæki né vélar ef þú finnur fyrir sundli.

Gotenfia inniheldur latex og pólýsorbat 80

Latexnæmi

Nálarhlífir á áfylltu sprautunni inniheldur latex. Þar sem latex getur valdið alvarlegu ofnæmi skaltu láta lækinn vita áður en Gotenfia er notað ef þú eða umönnunaraðili þinn eruð með ofnæmi fyrir latex.

Gotenfia inniheldur pólýsorbat 80

Þetta lyf inniheldur 0,1 mg af pólýsorbati 80 í hverjum 50 mg (0,5 ml) skammti. Pólýsorbatefni geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Segðu læknum frá því ef þú eða barnið þitt er með eitthvert þekkt ofnæmi.

3. Hvernig nota á Gotenfia

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið af Gotenfia er gefið

Iktsýki, sóraliðagigt, og áslæg hryggikt, þar með talin hryggikt og áslæg hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu:

- Ráðlagður skammtur er 50 mg (innihald úr 1 áfylltri sprautu), gefinn einu sinni í mánuði á sama degi hvers mánaðar.
- Hafðu samband við lækinn áður en fjórði skammtur er notaður. Lækinn metur hvort halda eigi áfram meðferð með Gotenfia.
 - Ef þú ert þyngri en 100 kg getur verið að skammturinn verði aukinn í 100 mg (innihald 2 áfylltra sprauta), gefinn einu sinni í mánuði á sama degi hvers mánaðar.

Fjölliða sjálfvakin barnaliðbólga:

- Fyrir sjúklinga sem eru a.m.k. 40 kg, ráðlagður skammtur er 50 mg gefið einu sinni í mánuði, á sama mánaðardegi hvern mánuð. Læknirinn mun segja þér hve stóran skammt þú átt að nota.
- Hafðu samband við lækinn áður en þú færð fjórða skammtinn. Læknirinn mun ákveða hvort meðferð með Gotenfia skal haldið áfram.

Sáraristilbólga

- Taflan hér fyrir neðan sýnir hvernig lyfið er venjulega notað.

Upphafsmæðferð	Upphafsskammtur 200 mg (innihald 4 áfylltra sprauta) eftir það 100 mg (innihald 2 áfylltra sprauta) 2 vikum síðar.
Viðhaldsmæðferð	• Hjá sjúklingum sem eru léttari en 80 kg, 50 mg (innihald 1 áfylltrar sprautu) 4 vikum eftir síðustu mæðferð, síðan á 4 vikna fresti eftir það. Læknirinn gæti ákveðið að ávísa 100 mg (innihald 2 áfylltra sprauta), eftir því hve vel Gotenfia verkar á þig. • Hjá sjúklingum sem eru 80 kg eða þyngrri, 100 mg (innihald 2 áfylltra sprauta) 4 vikum eftir síðustu mæðferð, síðan á 4 vikna fresti eftir það.

Hvernig Gotenfia er gefið

- Gotenfia er gefið með inndælingu undir húð.
- Í byrjun gefur læknir eða hjúkrunarfræðingur þér Gotenfia. Hins vegar getur læknirinn í samráði við þig ákveðið hvort þú gefir þér Gotenfia sjálf/-ur. Þá færðu þjálfun í að gefa þér Gotenfia. Hafðu samband við lækinn ef þú hefur spurningar um hvernig þú eigir að gefa þér lyfið. Sjá nánar í kafla „Leiðbeiningar um notkun“ í lok þessa fylgiseðils.

Ef notaður er stærri skammtur af Gotenfia en mælt er fyrir um

Ef þú hefur notað eða verið gefið of mikið af Gotenfia (annaðhvort með því að sprauta of miklu í eitt skipti eða nota það of oft) skaltu samstundis hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing. Hafðu umbúðir og fylgiseðil lyfsins ávallt meðferðis, jafnvel þótt umbúðirnar séu tómar.

Ef gleymist að nota Gotenfia

Ef skammtur gleymist skal nota hann eins fljótt og auðið er.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Hvenær sprauta á næsta skammti:

- Ef seinkunin er minni en 2 vikur, skaltu sprauta skammtinum sem gleymdist eins fljótt og hægt er og halda áfram samkvæmt upphaflegu áætluninni.
- Ef seinkunin er meiri en 2 vikur skaltu sprauta skammtinum sem gleymdist eins fljótt og hægt er og hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing og fá ráðleggingar um hvenær gefa eigi næsta skammt.

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing ef þú ert í vafa.

Ef hætt er að nota Gotenfia

Ef þú íhugar að hætta meðferð með Gotenfia skaltu fyrst tala við lækinn eða lyfjafræðing.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumir sjúklingar geta fundið fyrir alvarlegum aukaverkunum sem geta þarfnast meðferðar. Hætta á ákveðnum aukaverkunum er meiri eftir 100 mg skammt samanborið við 50 mg skammt. Aukaverkanir geta komið fram allt að nokkrum mánuðum eftir síðustu gjöf Gotenfia.

Segðu læknum strax frá því ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum af Gotenfia:

- **ofnæmisviðbrögð sem geta verið alvarleg eða í mjög sjaldgæfum tilvikum lífshættuleg (mjög sjaldgæft).** Einkenni ofnæmisviðbragða geta m.a. verið þroti í andliti, vörum, munni eða hálsi sem getur valdið erfiðleikum við að kyngja eða anda; húðútbrot, ofsakláði, þroti á höndum, fótum eða ökkum. Sum þessara viðbragða komu fram eftir fyrstu gjöf golimumabs.
- **alvarlegar sýkingar (þ.m.t. berklar, bakteríusýkingar þ.m.t. alvarlegar sýkingar í blóði og lungnabólga, alvarlegar sveppasýkingar og aðrar tækifærissýkingar) (algengt).** Einkenni sýkingar geta verið hiti, þreyta, (þrálátur) hósti, mæði, flensulík einkenni, þyngdartap, nætursviti, niðurgangur, sár, tannvandamál og sviði við þvaglát.
- **endurvirkjun lifrabólgu B ef þú ert með eða hefur verið með lifrabólgu B smit (mjög sjaldgæft).** Einkenni geta verið gulur litur á húð og augum, dökkt brúnleitt þvag, verkir í hægri hluta kviðar, hiti, ógleði, uppköst og mikil þreytutilfinning.
- **taugasjúkdómur eins og heila- og mænisigg (mjög sjaldgæft).** Einkenni taugasjúkdóma geta m.a. verið breytingar á sjón, máttleysi í hand- og fótleggjum, doði eða náladofi í einhverjum líkamshluta.
- **krabbamein í eitlum (eitlæxli) (mjög sjaldgæft).** Einkenni eitlæxla geta m.a. verið bólga í eitlum, þyngdartap eða hiti.
- **hjärtabilun (mjög sjaldgæft).** Einkenni hjartabilunar geta m.a. verið mæði eða þroti í fótum.
- **einkenni ónæmissjúkdóma sem kallast:**
 - **rauðir úlfar (mjög sjaldgæft).** Einkenni geta m.a. verið verkir í liðum eða útbrot á kinnum og handleggjum sem eru viðkvæm fyrir sólarljósi.
 - **sarklíki (mjög sjaldgæft).** Einkenni geta m.a. verið þrálátur hósti, mæði, brjóstverkur, hiti, bólga í eitlum, þyngdartap, útbrot og þokusýn.
- **bólga í litlum æðum (æðabólga) (mjög sjaldgæft).** Einkenni geta m.a. verið hiti, höfuðverkur, þyngdartap, nætursviti, útbrot og taugavandamál svo sem doði og náladofi.
- **húðkrabbamein (sjaldgæft).** Einkenni húðkrabbameins geta m.a. verið breytingar á ásýnd húðar eða vöxtur í húð.
- **blóðsjúkdómur (algengt).** Einkenni blóðsjúkdóms geta m.a. verið hiti sem fer ekki, færð auðveldlega marbletti eða blæðingu eða litarháttur er fögur.
- **krabbamein í blóði (hvítblæði) (mjög sjaldgæft).** Einkenni hvítblæðis geta m.a. verið hiti, þreyta, tíðar sýkingar, færð auðveldlega marbletti og nætursviti.

Segðu læknum samstundis frá því ef þú finnur fyrir einhverjum af ofangreindum einkennum.

Til viðbótar hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum í tengslum við notkun golimumabs:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Sýkingar í efri öndunarvegi, særindi í hálsi eða hæsi, nefrennsli

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Óeðlileg lifrarpróf (aukning lifrarendíma) kemur fram í blóðprófum hjá læknum
- Sundl
- Höfuðverkur
- Dofi eða náladofi
- Yfirborðssveppasýkingar
- Ígerð
- Bakteríusýkingar (t.d. netjubólga)
- Of fáar rauðar blóðfrumur
- Of fáar hvítar blóðfrumur

- Jákvætt próf fyrir rauðum úlfum
- Ofnæmisviðbrögð
- Meltingartruflanir
- Kviðverkur
- Ógleði
- Flensa
- Berkjubólga
- Sýking í ennisholum (skútabólga)
- Frunsur
- Hár blóðþrýstingur
- Hiti
- Astmi, mæði, hvæsandi öndun
- Kvillar í maga og þörmum m.a. bólga í slímhúð maga og ristils sem getur valdið hita
- Verkur og sár í munni
- Viðbrögð á stungustað (m.a. roði, herslismyndun, verkur, mar, kláði, náladofi og erting)
- Hárlos
- Útbrot og kláði í húð
- Svefnerfiðleikar
- Þunglyndi
- Lasleikatilfinning
- Beinbrot
- Óþægindi fyrir brjósti

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Sýking í nýrum
- Krabbamein, m.a. húðkrabbamein og góðkynja vöxtur eða hnútar, þ.m.t. blettir
- Blóðrumyndun í húð
- Alvarleg sýking í líkamanum (blóðeitrun), stundum með lágu blóðþrýstingi (blóðsýkingarlost)
- Sóri (m.a. í lófum og/eða á iljum og/eða sem blöðrur á húð)
- Fækkun blóðflagna og rauðra og hvítra blóðfrumna
- Skjaldkirtilskvillar
- Aukinn sykur í blóði
- Aukið kólesteról í blóði
- Jafnvægistruflanir
- Sjóntruflanir
- Bólga í augum (tárubólga)
- Ofnæmi í augum
- Óreglulegur hjartsláttur
- Þrengingar í kransæðum
- Blóðtappar
- Húðroði
- Hægðatregða
- Langvinnur bólgusjúkdómur í lungum
- Vélindabakflæði
- Gallsteinar
- Lifrarkvillar
- Kvillar í brjóstum
- Tíðatruflanir

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Beinmergur framleiðir ekki nægjanlegt magn blóðfrumna
- Veruleg fækkun hvítra blóðfrumna
- Sýking í liðum eða vef umhverfis þá
- Sár gróa verr

- Æðabólga í innri líffærum
- Hvítblæði
- Sortuæxli (tegund húðkrabbameins)
- Bjálkakrabbamein (tegund húðkrabbameins (Merkel cell carcinoma))
- Húðskæningsviðbrögð (rauð-purpuralituð húðútbrot með kláða og/eða grá-hvítar þráðlaga línur í slímhimnum)
- Hreistrun, flögnun húðar
- Ónæmissjúkdómar sem geta haft áhrif á lungu, húð og eitla (koma oftast fram sem sarklíki)
- Verkur og mislitun á fingrum og tám
- Truflað bragðskyn
- Kvillar í þvagblöðru
- Nýrnakvillar
- Bólga í æðum í húð sem veldur útbrotum

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Mjög sjaldgæft krabbamein í blóði sem leggst aðallega á ungt fólk (T-frumu eitilæxli í lifur og milta)
- Kaposi-sarkmein, mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmein kemur oftast fram sem fjólubláar húðskemmdir.
- Versnun á sjúkdómi sem kallast húð- og vöðvabólga (lýsir sér sem útbrot ásamt vöðvamáttleysi)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Gotenfia

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.
- Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.
- Lyfið má einnig geyma utan kælis við hitastig sem er að hámarki 25°C í eitt tímabil sem varir í allt að 15 daga, en ekki lengur en fyrningardagsetning sem prentuð er á öskjuna segir til um. Skrifa á nýja fyrningardagsetningu á öskjuna þ.m.t. dag/mánuð/ár (allt að 30 dögum frá dagsetningu þegar lyfið var tekið úr kæli). Ekki má setja lyfið aftur í kæli ef það hefur náð stofuhita. Fargið lyfinu ef það hefur ekki verið notað fyrir nýju fyrningardagsetninguna eða fyrningardagsetninguna sem prentuð er á öskjuna, miðað skal við fyrri fyrningardagsetninguna.
- Ekki skal nota lyfið ef vart verður við að vökvinn er ekki tær til ljósgulur, skýjaður eða inniheldur framandi agnir.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Gotenfia inniheldur

Virka innihaldsefnið er golimumab. Ein 0,5 ml áfyllt sprauta inniheldur 50 mg af golimumabi. Önnur innihaldsefni eru L-histidín, L-histidín monóhýdróklóríð monóhýdrat, trehalósa, pólýsorbit 80 (E 433) og vatn fyrir stungulyf. Fyrir frekari upplýsingar um pólýsorbit 80 sjá kafla 2.

Lýsing á útliti Gotenfia og pakkningastærðir

Gotenfia er stungulyf, lausn í einnota áfylltri sprautu.

Gotenfia er fáanlegt í pakkningum með 1 áfylltri sprautu og 3 áfylltum sprautum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Lausnin er tær til örlítið ópallýsandi og litlaus til ljósgul. Ekki nota Gotenfia ef lausnin hefur breytt um lit, er skýjuð eða ef framandi agnir eru í henni.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV

Tél/Tel: +32 24797878

Lietuva

UAB „STADA Baltics“

Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV

Tél/Tel: +32 24797878

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.

Tel: +420 257888111

Magyarország

STADA Hungary Kft

Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS

Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd

Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH

Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.

Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“

Tel: +372 53072153

Norge

STADA Nordic ApS

Tlf: +45 44859999

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG

Tel: +30 2106664667

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH

Tel: +43 136785850

España

Laboratorio STADA, S.L.

Tel: +34 934738889

Polska

STADA Pharm Sp. z o.o.

Tel: +48 227377920

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

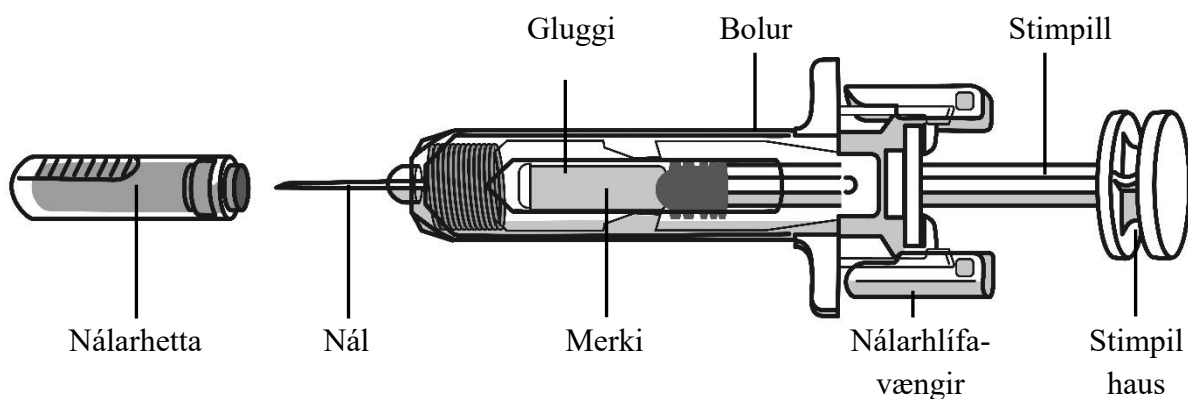
LEIÐBEININGAR UM NOTKUN

Ef þú vilt gefa þér Gotenfia sjálf/-ur, verður þú að fá þjálfun hjá heilbrigðisstarfsmanni í að undirbúa lyfjagjöf og gefa lyfið. Hafðu samband við lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing til að fá þjálfun ef þú hefur ekki fengið hana nú þegar.

Í þessum leiðbeiningum eru eftirfarandi kaflar:

1. Undirbúningur fyrir notkun áfylltu sprautunnar
2. Val og undirbúningur á stungustað
3. Inndæling
4. Eftir inndælingu

Skýringarmyndin fyrir neðan (sjá mynd 1) sýnir hvernig áfyllta sprautan lítur út.



Mynd 1

1. Undirbúningur fyrir notkun áfylltu sprautunnar

Haldið um bol áfylltu sprautunnar

- Ekki halda um stimpilhausinn, stimpilinn, nálarhlífarnar eða nálarhettuna.
- Það má aldrei toga stimpilinn út.
- Það má aldrei hrista áfylltu sprautuna.
- Ekki fjarlægja nálarhettuna af áfylltu sprautunni fyrr en leiðbeiningarnar segja til um.

Athugaðu fjölda áfylltra sprauta

Athugaðu áfylltu sprauturnar til þess að fullvissa þig um að

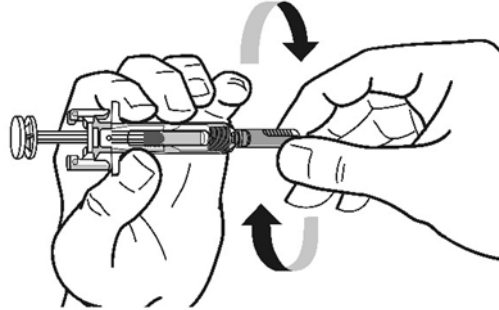
- fjöldi og styrkleiki áfylltu sprautanna sé réttur
 - Ef skammturinn sem þú átt að fá er 50 mg, muntu fá eina 50 mg áfyllta sprautu
 - Ef skammturinn sem þú átt að fá er 100 mg, muntu fá tvær 50 mg áfylltar sprautur og þú munt þurfa að gefa þér tvær inndælingar. Veldu tvo mismunandi stungustaði (gefðu t.d. aðra inndælinguna í hægri lærið og hina í vinstra lærið), og gefðu inndælingarnar strax hvora á eftir annarri.
 - Ef skammturinn sem þú átt að fá er 200 mg, muntu fá fjórar 50 mg sprautur og þú munt þurfa að gefa þér fjórar inndælingar. Veldu mismunandi stungustaði fyrir þessar inndælingar og gefðu inndælingarnar strax hverja á eftir annarri.

Athugaðu fyrningardagsetninguna (sjá mynd 2)

- Athugaðu fyrningardagsetninguna sem prentuð eða skrifuð er á öskjuna.
- Athugaðu fyrningardagsetninguna (gefin til kynna með „EXP“) á merkinu í glugganum á bol áfylltu sprautunnar.

- Ef þú sérð ekki fyrningardagsetninguna í glugganum, skaltu halda í bol áfylltu sprautunnar og snúa nálarhettunni þar til fyrningardagsetningin kemur í ljós í glugganum.

Ekki nota áfylltu sprautuna ef komið er fram yfir fyrningardagsetningu. Prentaða fyrningardagsetningin er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram. Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing ef þú þarft aðstoð.



Mynd 2

Bíddu í 30 mínútur til þess að áfyllta sprautan nái stofuhita

- Til að tryggja rétta inndælingu skaltu taka áfylltu sprautuna úr öskjunni og hafa hana í stofuhita í 30 mínútur þar sem börn ná ekki til.

Ekki hita áfylltu sprautuna á annan hátt (hvorki má setja hana í örbylgjuofn né í heitt vatn).

Ekki fjarlægja hettuna meðan áfyllta sprautan er að ná stofuhita.

Gerðu annan útbúnað tilbúinn

Meðan beðið er má gera annan útbúnað tilbúinn, m.a. sprittþurrku, bómullarhnoðra eða grisju og nálarbox.

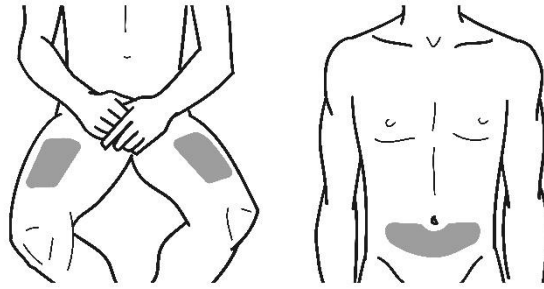
Athugaðu vökvann í áfylltu sprautunni

- Haltu um bol áfylltu sprautunnar og láttu nálina með nálarhettunni vísa niður.
- Skoðaðu í gluggann á áfylltu sprautunni til að ganga úr skugga um að vökvinn í henni sé tær til örhlítið ópallýsandi og litlaus til ljósgulur.
- Ef þú sérð ekki vökvann í gegnum gluggann skaltu halda um bol áfylltu sprautunnar og snúa nálarhettunni þar til vökvinn kemur í ljós í glugganum (sjá mynd 2).

Notaðu ekki áfylltu sprautuna ef vökvinn er ekki með réttan lit, skýjaður eða inniheldur stærri agnir. Ef það gerist skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.

2. Val og undirbúningur á stungustað (sjá mynd 3)

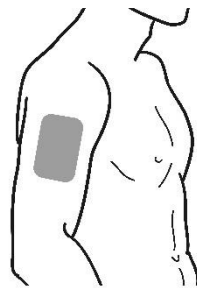
- Venjulega er lyfið gefið í mitt læri að framanverðu.
- Einnig er hægt að gefa í magasvæði (kvið) fyrir neðan nafla, nema á u.þ.b. 5 cm svæði beint undir naflanum.
- Ekki gefa lyfið í svæði þar sem húðin er viðkvæm, marín, rauð, hreistruð, hörð, með ör eða húðslit.
- Ef gefa þarf fleiri en eina inndælingu í einni og sömu lyfjagjöf á að gefa inndælingarnar á mismunandi stöðum á líkamanum.



Mynd 3

Val á stungustað fyrir umönnunaraðila (sjá mynd 4)

- Ef umönnunaraðili gefur lyfið getur hann einnig notað utanverðan upphandlegg.
- Hægt er að nota öll svæðin án tillits til líkamsgerðar eða -stærðar.



Mynd 4

Undirbúningur á stungustað

- Þvoðu hendurnar vandlega með sápu og volgu vatni.
 - Strjúktu yfir stungusvæðið með sprittþurrku.
 - Leyfðu húðinni að þorna áður en lyfið er gefið. Ekki blása á hreina svæðið.
- Ekki snerta svæðið áður en lyfið er gefið.

3. Inndæling

Ekki fjarlægja nálarhettuna fyrr en rétt áður en lyfið er gefið. Lyfið á að gefa innan 5 mínútna eftir að hettan er fjarlægð.

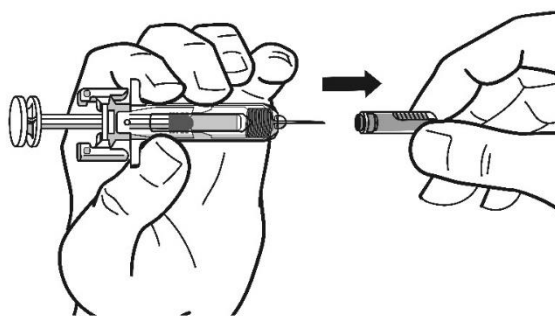
Ekki snerta stimpilinn meðan þú fjarlægir nálarhettuna.

Hettan fjarlægð (sjá mynd 5)

- Þegar þú ert tilbúin(n) að gefa lyfið skaltu halda í bol áfylltu sprautunnar með annarri hendinni.
- Togaðu nálarhettuna beint af og fleygðu henni síðan eftir inndælingu. Ekki snerta stimpilinn þegar þú gerir þetta.
- Þú gætir tekið eftir loftbólum í áfylltu sprautunni eða dropa á nálarendanum. Þetta er eðlilegt og þarf ekki að fjarlægja.
- Gefðu lyfið strax eftir að nálarhettan hefur verið fjarlægð.

Ekki snerta nálina eða láta hana snerta neitt.

Ekki nota áfylltu sprautuna ef hún hefur dottið án þess að nálarhettan sé á. Ef það gerist skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.



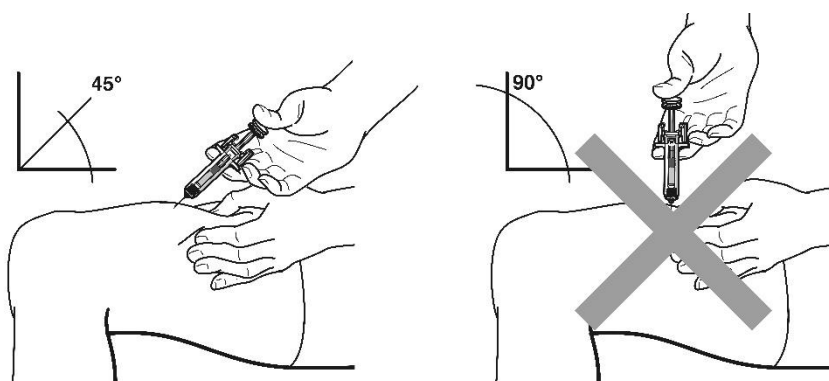
Mynd 5

Áfylltu sprautunni komið fyrir til inndælingar

- Haltu um bol áfylltu sprautunnar með annarri hendi milli löngutangar og vísifingurs og settu þumalinn á stimpilhausinn. Notaðu lausu höndina til að klípa í það svæði húðarinnar sem var hreinsað. Notaðu ákveðin handtök. Það má aldrei draga stimpilinn út.

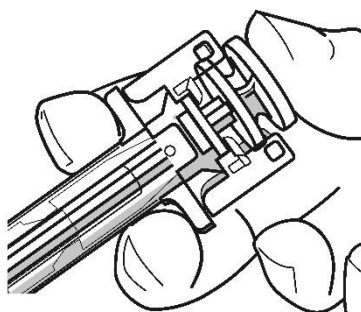
Lyfið gefið

- Haltu sprautunni í u.þ.b. 45 gráðu halla við húðina. Með einni hraðri hreyfingu er nálinni stungið eins langt og hún kemst gegnum húðina (sjá mynd 6).



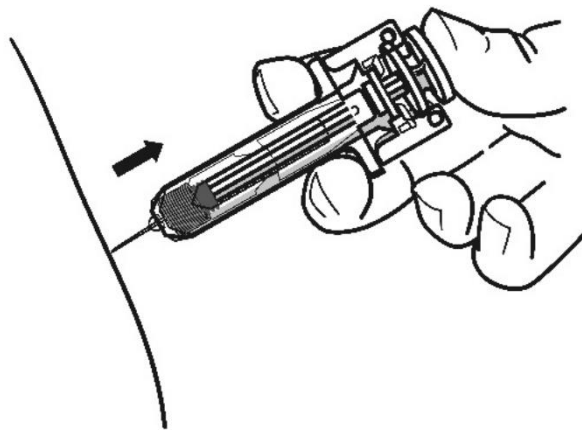
Mynd 6

- Dældu öllu lyfinu úr sprautunni með því að þrýsta á stimpilinn þar til stimpilhausinn er algjörlega á milli nálarhlífavængjanna (sjá mynd 7).



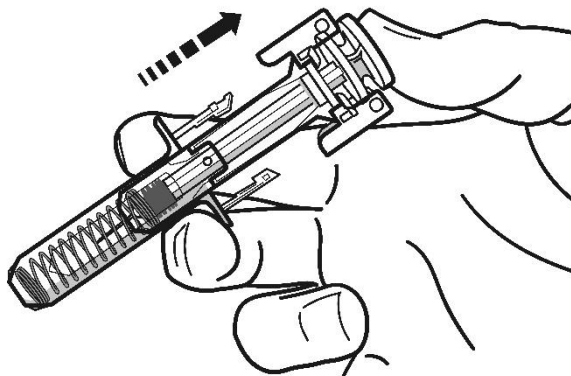
Mynd 7

- Þegar stimplinum hefur verið þrýst eins langt og hann kemst skaltu þrýsta áfram á stimpilhausinn, draga nálinu út og sleppa húðinni (sjá mynd 8).



Mynd 8

- Taktu þumalinn varlega af stimpilhausnum til að tóm áfyllta sprautan færist upp þar til öll nálin er hulin með nálarhlífinni eins og sýnt er á mynd 9:



Mynd 9

4. Eftir inndælingu

Notaðu bómullarhnoðra eða grisju

- Smáblæðing eða vökvi getur komið á stungustaðnum. Það er eðlilegt.
- Þú getur þrýst með bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn í 10 sekúndur.
- Þú getur látið plástur á stungustaðinn ef þörf er á.

Ekki nudda húðina.

Fargaðu áfylltu sprautunni (sjá mynd 10)

- Láttu áfylltu sprautuna strax í nálarbox. Fargaðu nálarboxinu samkvæmt ráðleggingum læknis eða hjúkrunarfræðings.

Ekki reyna að setja nálarhettuna aftur á áfylltu sprautuna.

Þú átt aldrei að endurnota sprautu heilsunnar vegna og vegna öryggis þíns og annarra.

Ef þér finnst inndælingin ekki hafa tekist sem skyldi eða ef þú ert ekki viss skaltu tala við lækinn eða lyfjafræðing.



Mynd 10

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Gotenfia 100 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu golimumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Læknirinn afhendir þér einnig sjúklingakort fyrir sjúkling sem inniheldur mikilvægar upplýsingar sem hafa þarf í huga áður en byrjað er að nota Gotenfia og meðan á meðferð með Gotenfia stendur.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Gotenfia og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Gotenfia
3. Hvernig nota á Gotenfia
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Gotenfia
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Gotenfia og við hverju það er notað

Gotenfia inniheldur virka efnið golimumab.

Gotenfia er í flokki lyfja sem kallast TNF-hemlar. Það er notað **fyrir fullorðna** til meðferðar á eftirfarandi bólgusjúkdómum:

- Iktsýki
- Sóraliðagigt
- Áslæg hryggikt, þar með talin hryggikt og áslæg hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu
- Sáraristilbólga

Gotenfia hamlar verkun próteinsins „tumor necrosis factor alpha“ (TNF-α). Þetta prótein tekur þátt í bólguferli líkamans og hömlun þess getur dregið úr bólgu í líkamanum.

Iktsýki

Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum. Ef þú ert með virka iktsýki færðu fyrst önnur lyf. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægjanlega vel gæti þér verið gefið Gotenfia samhliða öðru lyfi sem kallast metótrexat til að:

- Draga úr einkennum sjúkdómsins.
- Hægja á skemmdum á beinum og liðum.
- Bæta líkamlega færni.

Sóraliðagigt

Sóraliðagigt er bólgusjúkdómur í liðum og yfirleitt fylgir henni sóri, sem er bólgusjúkdómur í húð. Ef þú ert með virka sóraliðagigt færðu fyrst önnur lyf. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægjanlega kann að vera að þér verði gefið Gotenfia til að:

- Draga úr einkennum sjúkdómsins.
- Hægja á skemmdum á beinum og liðum.
- Bæta líkamlega færni.

Hryggíkt og áslæg hryggíkt sem ekki greinist með myndgreiningu

Hryggíkt og áslæg hryggíkt sem ekki greinist með myndgreiningu eru bólgusjúkdómar í hryggnum. Ef þú ert með hryggíkt færðu fyrst önnur lyf. Ef þú svarar þeim lyfjum ekki nægjanlega verður þér gefið Gotenfia til að:

- Draga úr einkennum sjúkdómsins.
- Bæta líkamlega færni.

Sáraristilbólga

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í þörmum. Ef þú ert með sáraristilbólgu verða þér fyrst gefin önnur lyf. Ef þú svarar ekki nægjanlega vel meðferð með þeim lyfjum muntu fá Gotenfia til meðferðar við sjúkdómnum.

2. Áður en byrjað er að nota Gotenfia

EKKI MÁ nota Gotenfia

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir golimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú ert með berkla eða aðra alvarlega sýkingu.
- Ef þú ert með í meðallagi alvarlega eða alvarlega hjartabilun.

Ef þú ert ekki viss um hvort eitthvað af ofangreindu á við þig skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar Gotenfia.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Gotenfia er notað.

Sýkingar

Segðu læknum samstundis frá því ef þú ert með eða færð einkenni sýkingar meðan á meðferð stendur eða eftir meðferð með Gotenfia. Einkenni geta m.a. verið hiti, hósti, mæði, flensulík einkenni, niðurgangur, sár, tannvandamál eða sviði við þvaglát.

- Þú ert í meiri hættu á að fá sýkingar meðan á meðferð með Gotenfia stendur.
- Framvinda sýkinga getur orðið hraðari og þær alvarlegri. Auk þess geta sýkingar, sem þú hefur haft, komið aftur.

Berklar

Segðu læknum samstundis frá því ef þú finnur fyrir einkennum berkla meðan á meðferð stendur eða eftir meðferð. Einkenni berkla eru þrálátur hósti, þyngdartap, þreyta, hiti eða nætursviti.

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá berklum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með golimumab, jafnvel hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með lyfjum við berklum. Læknirinn rannsakar hvort þú sért með berkla og skráir rannsóknirnar í sjúklingakortið.
- Það er mjög mikilvægt að þú segir læknum frá því ef þú hefur einhvern tíma fengið berkla eða umgengist einhvern sem hefur fengið berkla.
- Ef læknirinn telur þig í hættu á að fá berkla getur verið að þú fái lyf gegn berklum áður en þér er gefið Gotenfia.

Lifrabólga B

- Segðu læknum frá því ef þú ert með eða hefur fengið lifrabólgu B smit áður en þér er gefið Gotenfia.
- Segðu læknum frá því ef þú telur þig vera í hættu á að smitast af lifrabólgu B veiru.

- Læknirinn á að rannsaka hvort þú sért með lifrabólgu B smit.
- Meðferð með TNF-hemlum eins og Gotenfia getur valdið endurvirkjun lifrabólgu B veirunnar hjá sjúklingum sem bera hana í sér og getur verið lífshættuleg í sumum tilvikum.

Ífarandi sveppasýkingar

Segðu læknum samstundis frá því ef þú hefur búið á eða ferðast til svæða þar sem sýkingar af völdum sérstakra sveppa eru algengar og sem geta haft áhrif á lungu eða aðra líkamshluta (þær eru kallaðar váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis)). Spyrdú lækninn ef þú ert ekki viss um hvort þessar sýkingar séu algengar á svæðum sem þú hefur búið á eða ferðast til.

Krabbamein og eitilæxli

Áður en þér er gefið Gotenfia skaltu segja læknum frá því ef þú hefur einhvern tíma fengið eitilæxli (krabbamein í blóði) eða annað krabbamein.

- Notkun Gotenfia eða annarra TNF-hemla getur aukið áhættu á að fá eitilæxli eða annað krabbamein.
- Sjúklingar með alvarlega iktsýki eða aðra langvinna bólgusjúkdóma geta verið í meiri hættu á að fá eitilæxli.
- Dæmi eru um að börn og unglingar sem hafa fengið TNF-hemla hafi fengið krabbamein, m.a. sjaldgæfar tegundir, sem stundum hefur leitt til dauða.
- Hjá sjúklingum sem hafa verið á meðferð með öðrum TNF-hemlum hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fram sérstök og alvarleg tegund eitilæxlis sem nefnist T-frumu eitilæxli í lifur og milta. Flestir þessara sjúklinga voru unglingar eða ungir karlmenn. Þessi tegund krabbameins hefur yfirleitt verið banvæn. Næstum allir þessara sjúklinga höfðu einnig fengið lyf sem nefnast azathioprin eða 6-mercaptopurin. Segðu læknum frá því ef þú ert á meðferð með azathioprini eða 6-mercaptopurini ásamt Gotenfia.
- Sjúklingar með alvarlegan langvinnan astma, langvinna lungnateppu eða stórreykingafólk geta verið í aukinni hættu á að fá krabbamein samfara Gotenfia meðferð. Ef þú ert með alvarlegan langvinnan astma, langvinna lungnateppu eða reykir mikið, skaltu ræða við lækninn um hvort meðferð með TNF-hemli henti þér.
- Sumir sjúklingar sem hafa verið meðhöndlaðir með golimumab hafa fengið ákveðnar tegundir af húðkrabbameini. Látið lækninn vita ef einhverjar breytingar verða á útliti húðar eða ef óeðlilegur vöxtur verður í húð meðan á meðferð stendur eða eftir meðferð.

Hjartabilun

Segðu læknum samstundis frá því ef þú færð ný einkenni hjartabilunar eða einkenni hennar versna. Einkenni hjartabilunar geta verið mæði eða bjúgur á fótum.

- Greint hefur verið frá nýtilkominni og versnandi hjartabilun við notkun TNF-hemla, þ.m.t. golimumabs. Sumir þessara sjúklinga létust.
- Ef þú ert með væga hjartabilun og notar Gotenfia þarf læknirinn að fylgjast náið með þér.

Taugakerfi

Segðu læknum samstundis frá því ef þú hefur einhvern tíma fengið eða færð einkenni afmýlingarsjúkdóms eins og heila- og mænusigg (MS sjúkdómur). Einkennin geta m.a. verið breytingar á sjón, máttleysi í hand- eða fótleggjum, doði eða náladofi í einhverjum líkamshluta. Læknirinn metur hvort Gotenfia henti þér.

Skurð- eða tannaðgerðir

- Hafðu samband við lækninn ef einhvers konar skurðaðgerð eða tannaðgerð er fyrirhuguð.
- Segðu skurðlæknum eða tannlæknum sem framkvæmir aðgerðina að þú sért á meðferð með Gotenfia og sýndu sjúklingakortið.

Sjálfsnæmissjúkdómur

Segðu læknum frá því ef þú færð einkenni sjúkdóms sem kallast rauðir úlfar. Einkennin eru langvarandi útbrot, hiti, verkir í liðum og þreyta.

- Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilfellum þar sem rauðir úlfar komu fram eftir meðferð með TNF-hemlum.

Blóðsjúkdómar

Hjá sumum sjúklingum getur verið að framleiðsla sumra blóðfrumna sem ráðast gegn sýkingum eða taka þátt í blóðstorknun sé ekki nægjanleg. Ef þú ert stöðugt með hita, færð auðveldlega marbletti eða blæðingu eða litarháttur er fögur, skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn. Hugsanlega ákveður læknirinn að stöðva meðferðina.

Ef þú ert ekki viss um hvort eitthvað af ofantöldu á við um þig skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar Gotenfia.

Bólusetningar

Segðu læknum frá því ef þú hefur verið bóluset/-ur eða ef fyrirhugað er að bólusetja þig á næstunni.

- Þú mátt ekki fá ákveðin (lifandi) bóluefni meðan þú notar Gotenfia.
- Ákveðnar bólusetningar geta valdið sýkingum. Ef þú fékkst Gotenfia meðan þú varst þunguð, getur barnið þitt verið í meiri hættu á að fá slíka sýkingu í allt að u.þ.b. sex mánuði eftir síðasta skammt sem þú fékkst á meðgöngu. Það er mikilvægt að þú látir lækni barnsins þíns og annað heilbrigðisstarfsfólk vita um notkun Gotenfia svo hægt sé að ákveða hvenær barnið eigi að fá bóluefni.

Sýkingavaldar ætlaðir til meðferðar

Segðu læknum frá því ef þú hefur nýlega fengið meðferð með sýkingavaldi sem ætlaður er til meðferðar eða ef fyrirhugað er að þú fái meðferð með sýkingavaldi sem ætlaður er til meðferðar á næstunni (svo sem BCG ídreypingarvökva fyrir þvagblöðru til meðferðar við krabbameini).

Ofnæmisviðbrögð

Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú færð ofnæmisviðbrögð eftir meðferð með Gotenfia. Einkenni ofnæmisviðbragða geta verið þroti í andliti, vörum og munni eða hálsi, sem getur valdið erfiðleikum við að kyngja eða anda, húðútbrot, ofsakláði, þroti á höndum, fótum eða ökkum.

- Sumar þessara aukaverkana geta verið alvarlegar og í mjög sjaldgæfum tilvikum lífshættulegar.
- Sumar þessara aukaverkana komu fram eftir fyrstu gjöf Gotenfia.

Börn og unglingar

Notkun Gotenfia 100 mg hjá börnum og unglingum (yngri en 18 ára) er ekki ráðlögð.

Notkun annarra lyfja samhliða Gotenfia

- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ.m.t. öll önnur lyf sem notuð eru til meðferðar við iktsýki, sóraliðagigt, hryggigt, áslæga hryggigt sem ekki greinist með myndgreiningu eða sáraristilbólgu.
- Ekki má nota Gotenfia samtímis lyfjum sem innihalda virku efnin anakinra eða abatacept. Þessi lyf eru notuð við iktsýki.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur önnur lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið.
- Ekki má nota ákveðin (lifandi) bóluefni meðan á notkun Gotenfia stendur.

Ef þú ert ekki viss um hvort eitthvað af ofantöldu á við um þig skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar Gotenfia.

Meðganga og brjóstgjöf

Segðu læknum frá því áður en Gotenfia er notað ef:

- Þú ert þunguð eða ráðgerir þungun meðan þú notar Gotenfia. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um áhrif lyfsins á meðgöngu. Ef þú ert á meðferð með Gotenfia verður þú að koma í veg fyrir þungun með því að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir síðustu gjöf Gotenfia. Gotenfia má einungis nota á meðgöngu ef brýna nauðsyn ber til.
- Áður en brjóstgjöf hefst þurfa a.m.k. 6 mánuðir að líða frá síðustu gjöf Gotenfia. Hætta verður

- brjóstagið ef hefja á gjöf Gotenfia.
- Ef þú fékkst Gotenfia meðan þú varst þunguð, getur barnið þitt verið í meiri hættu á að fá sýkingu. Það er mikilvægt að þú látir lækni barnsins þíns og annað heilbrigðisstarfsfólk vita um notkun Gotenfia áður en barnið fær bóluefni (sjá kaflann um bólusetningu fyrir frekari upplýsingar).

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Golimumab hefur minniháttar áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þig gæti hinsvegar sundlað eftir notkun Gotenfia. Notaðu hvorki tæki né vélar ef þú finnur fyrir sundli.

Gotenfia inniheldur latex og pólýsorbat 80

Latexnæmi

Nálarhlífir á áfylltu sprautunni inniheldur latex. Þar sem latex getur valdið alvarlegu ofnæmi skaltu láta læknum vita áður en Gotenfia er notað ef þú eða umönnunaraðili þinn eruð með ofnæmi fyrir latex.

Gotenfia inniheldur pólýsorbat 80

Þetta lyf inniheldur 0,2 mg af pólýsorbati 80 í hverjum 100 mg (1 ml) skammti. Pólýsorbatefni geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Látið læknum vita ef þú ert með eitthvert þekkt ofnæmi.

3. Hvernig nota á Gotenfia

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið af Gotenfia er gefið

Iktsýki, sóraliðagigt, og áslæg hryggikt, þar með talin hryggikt og áslæg hryggikt sem ekki greinist með myndgreiningu:

- Ráðlagður skammtur er 50 mg, gefinn einu sinni í mánuði á sama degi hvers mánaðar.
- Hafðu samband við læknum áður en fjórði skammtur er notaður. Læknirinn metur hvort halda eigi áfram meðferð með Gotenfia.
 - Ef þú ert þyngri en 100 kg getur verið að skammturinn verði aukinn í 100 mg (innihald 1 áfylltrar sprautu), gefinn einu sinni í mánuði á sama degi hvers mánaðar.

Sáristilbólga

- Taflan hér fyrir neðan sýnir hvernig lyfið er venjulega notað.

Upphafsmæðferð	Upphafsskammtur 200 mg (innihald 2 áfylltra sprautu) eftir það 100 mg (innihald 1 áfylltrar sprautu) 2 vikum síðar.
Viðhaldsmæðferð	• Hjá sjúklingum sem eru léttari en 80 kg, 50 mg (50 mg áfyllta sprautan notuð til að gefa skammtinn) 4 vikum eftir síðustu mæðferð, síðan á 4 vikna fresti eftir það. Læknirinn gæti ákveðið að ávísa 100 mg (innihald 1 áfylltrar sprautu), eftir því hve vel Gotenfia verkar á þig. • Hjá sjúklingum sem eru 80 kg eða þyngri, 100 mg (innihald 1 áfylltrar sprautu) 4 vikum eftir síðustu mæðferð, síðan á 4 vikna fresti eftir það.

Hvernig Gotenfia er gefið

- Gotenfia er gefið með inndælingu undir húð.
- Í byrjun gefur læknir eða hjúkrunarfræðingur þér Gotenfia. Hins vegar getur læknirinn í samráði við þig ákveðið hvort þú gefir þér Gotenfia sjálf/-ur. Þá færðu þjálfun í að gefa þér Gotenfia.

Hafðu samband við lækinn ef þú hefur spurningar um hvernig þú eigir að gefa þér lyfið. Sjá nánar í kafla „Leiðbeiningar um notkun“ í lok þessa fylgiseðils.

Ef notaður er stærri skammtur af Gotenfia en mælt er fyrir um

Ef þú hefur notað eða verið gefið of mikið af Gotenfia (annaðhvort með því að sprauta of miklu í eitt skipti eða nota það of oft) skaltu samstundis hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing. Hafðu umbúðir og fylgiseðil lyfsins ávallt meðferðis, jafnvel þótt umbúðirnar séu tómar.

Ef gleymist að nota Gotenfia

Ef skammtur gleymist skal nota hann eins fljótt og auðið er.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Hvenær sprauta á næsta skammti:

- Ef seinkunin er minni en 2 vikur, skaltu sprauta skammtinum sem gleymdist eins fljótt og hægt er og halda áfram samkvæmt upphaflegu áætluninni.
- Ef seinkunin er meiri en 2 vikur skaltu sprauta skammtinum sem gleymdist eins fljótt og hægt er og hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing og fá ráðleggingar um hvenær gefa eigi næsta skammt.

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing ef þú ert í vafa.

Ef hætt er að nota Gotenfia

Ef þú íhugar að hætta meðferð með Gotenfia skaltu fyrst tala við lækinn eða lyfjafræðing.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumir sjúklingar geta fundið fyrir alvarlegum aukaverkunum sem geta þarfnast meðferðar. Hætta á ákveðnum aukaverkunum er meiri eftir 100 mg skammt samanborið við 50 mg skammt. Aukaverkanir geta komið fram allt að nokkrum mánuðum eftir síðustu inndælingu.

Segðu læknið strax frá því ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum af Gotenfia:

- **ofnæmisviðbrögð sem geta verið alvarleg eða í mjög sjaldgæfum tilvikum lífshættuleg (mjög sjaldgæft).** Einkenni ofnæmisviðbragða geta m.a. verið þroti í andliti, vörum, munni eða hálsi sem getur valdið erfiðleikum við að kyngja eða anda; húðútbrot, ofsakláði, þroti á höndum, fótum eða öfklum. Sum þessara viðbragða komu fram eftir fyrstu gjöf golimumabs.
- **alvarlegar sýkingar (þ.m.t. berklar, bakteríusýkingar þ.m.t. alvarlegar sýkingar í blóði og lungnabólga, alvarlegar sveppasýkingar og aðrar tækifærissýkingar) (algengt).** Einkenni sýkingar geta verið hiti, þreyta, (þrálátur) hósti, mæði, flensulík einkenni, þyngdartap, nætursviti, niðurgangur, sár, tannvandamál og sviði við þvaglát.
- **endurvirkjun lifrabólgu B ef þú ert með eða hefur verið með lifrabólgu B smit (mjög sjaldgæft).** Einkenni geta verið gulur litur á húð og augum, dökkt brúnleitt þvag, verkir í hægri hluta kviðar, hiti, ógleði, uppköst og mikil þreytutilfinning.
- **taugasjúkdómur eins og heila- og mænisigg (mjög sjaldgæft).** Einkenni taugasjúkdóma geta m.a. verið breytingar á sjón, máttleysi í hand- og fótleggjum, doði eða náladofi í einhverjum líkamshluta.
- **krabbamein í eitlum (eitlæxli) (mjög sjaldgæft).** Einkenni eitlæxla geta m.a. verið bólga í eitlum, þyngdartap eða hiti.
- **hjärtabilun (mjög sjaldgæft).** Einkenni hjartabilunar geta m.a. verið mæði eða þroti í fótum.
- **einkenni ónæmissjúkdóms sem kallast:**

- **rauðir úlfar (mjög sjaldgæft).** Einkenni geta m.a. verið verkir í liðum eða útbrot á kinnum og handleggjum sem eru viðkvæm fyrir sólarljósi.
 - **sarklíki (mjög sjaldgæft).** Einkenni geta m.a. verið þrálátur hósti, mæði, brjóstverkur, hiti, bólga í eitlum, þyngdartap, útbrot og þokusýn.
 - **bólga í litlum æðum (æðabólga) (mjög sjaldgæft).** Einkenni geta m.a. verið hiti, höfuðverkur, þyngdartap, nætursviti, útbrot og taugavandamál svo sem doði og náladofi.
 - **húðkrabbamein (sjaldgæft).** Einkenni húðkrabbameins geta m.a. verið breytingar á ásýnd húðar eða vöxtur í húð.
 - **blóðsjúkdómur (algengt).** Einkenni blóðsjúkdóms geta m.a. verið hiti sem fer ekki, færð auðveldlega marbletti eða blæðingu eða litarháttur er fögur.
 - **krabbamein í blóði (hvítblæði) (mjög sjaldgæft).** Einkenni hvítblæðis geta m.a. verið hiti, þreyta, tíðar sýkingar, færð auðveldlega marbletti og nætursviti.
- Segðu læknum samstundis frá því ef þú finnur fyrir einhverjum af ofangreindum einkennum.

Til viðbótar hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum í tengslum við notkun golimumabs:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Sýkingar í efri öndunarvegi, særindi í hálsi eða hæsi, nefrennsli

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Óeðlileg lifrarpróf (aukning lifrarendíma) kemur fram í blóðprófum hjá læknum
- Sundl
- Höfuðverkur
- Dofi eða náladofi
- Yfirborðssveppasýkingar
- Ígerð
- Bakteríusýkingar (t.d. netjubólga)
- Of fáar rauðar blóðfrumur
- Of fáar hvítar blóðfrumur
- Jákvætt próf fyrir rauðum úlfum
- Ofnæmisviðbrögð
- Meltingartruflanir
- Kvíðverkur
- Ógleði
- Flensa
- Berkjubólga
- Sýking í ennisholum (skútabólga)
- Frunsur
- Hár blóðþrýstingur
- Hiti
- Astmi, mæði, hvæsandi öndun
- Kvillar í maga og þörmum m.a. bólga í slímhúð maga og ristils sem getur valdið hita
- Verkur og sár í munni
- Viðbrögð á stungustað (m.a. roði, herslismyndun, verkur, mar, kláði, náladofi og erting)
- Hárlos
- Útbrot og kláði í húð
- Svefnerfiðleikar
- Þunglyndi
- Lasleikatilfinning
- Beinbrot
- Óþægindi fyrir brjósti

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Sýking í nýrum
- Krabbamein, m.a. húðkrabbamein og góðkynja vöxtur eða hnútar, þ.m.t. blettir

- Blöðrumyndun í húð
- Alvarleg sýking í líkamanum (blóðeitrun), stundum með lágum blóðþrýstingi (blóðsýkingarlost)
- Sóri (m.a. í lófum og/eða á iljum og/eða sem blöðrur á húð)
- Fækkun blóðflagna
- Fækkun blóðfrumna, bæði rauðra og hvítra blóðfrumna
- Skjaldkirtilskvillar
- Aukinn sykur í blóði
- Aukið kólesteról í blóði
- Jafnvægistruflanir
- Sjóntruflanir
- Bólga í augum (tárubólga)
- Ofnæmi í augum
- Óreglulegur hjartsláttur
- Þrengingar í kransæðum
- Blóðtappar
- Húðroði
- Hægðatregða
- Langvinnur bólgusjúkdómur í lungum
- Vélindabakflæði
- Gallsteinar
- Lifrarkvillar
- Kvillar í brjóstum
- Tíðatruflanir

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Beinmergur framleiðir ekki nægjanlegt magn blóðfrumna
- Veruleg fækkun hvítra blóðfrumna
- Sýking í liðum eða vef umhverfis þá
- Sár gróa verr
- Æðabólga í innri líffærum
- Hvítblæði
- Sortuæxli (tegund húðkrabbameins)
- Bjálkakrabbamein (tegund húðkrabbameins (Merkel cell carcinoma))
- Húðskæningsviðbrögð (rauð-purpuralituð húðútbrot með kláða og/eða grá-hvítar þráðlaga línur í slímhimnum)
- Hreistrun, flögnun húðar
- Ónæmissjúkdómar sem geta haft áhrif á lungu, húð og eitla (koma oftast fram sem sarklíki)
- Verkur og mislitun á fingrum og tám
- Truflað bragðskyn
- Kvillar í þvagblöðru
- Nýrnakvillar
- Bólga í æðum í húð sem veldur útbrotum

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Mjög sjaldgæft krabbamein í blóði sem leggst aðallega á ungt fólk (T-frumu eitilæxli í lifur og milta)
- Kaposi-sarkmein, mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmein kemur oftast fram sem fjólubláar húðskemmdir.
- Versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (lýsir sér sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint

samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Gotenfia

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
-
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
-
- Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.
-
- Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.
-
- Lyfið má einnig geyma utan kælis við hitastig sem er að hámarki 25°C í eitt tímabil sem varir í allt að 15 daga, en ekki lengur en fyrningardagsetning sem prentuð er á öskjuna segir til um. Skrifu á nýja fyrningardagsetningu á öskjuna þ.m.t. dag/mánuð/ár (allt að 15 dögum frá dagsetningu þegar lyfið var tekið úr kæli). Ekki má setja lyfið aftur í kæli ef það hefur náð stofuhita. Fargið lyfinu ef það hefur ekki verið notað fyrir nýju fyrningardagsetninguna eða fyrningardagsetninguna sem prentuð er á öskjuna, miðað skal við fyrri fyrningardagsetninguna.
-
- Ekki skal nota lyfið ef vart verður við að vökvinn er ekki tær til ljósgulur, skýjaður eða inniheldur framandi agnir.
-
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Gotenfia inniheldur

Virka innihaldsefnið er golimumab. Ein 1 ml áfyllt sprauta inniheldur 100 mg af golimumabi. Önnur innihaldsefni eru L-histidín, L-histidín mónóhýdróklóríð mónóhýdrat, trehalósa, pólýsorbit 80 (E 433) og vatn fyrir stungulyf. Fyrir frekari upplýsingar um pólýsorbit 80 sjá kafla 2.

Lýsing á útliti Gotenfia og pakkingastærðir

Gotenfia er stungulyf, lausn í einnota áfylltri sprautu.

Gotenfia er fáanlegt í pakkingum með 1 áfylltri sprautu og með 3 áfylltum sprautum.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Lausnin er tær til örlítið ópallýsandi og litlaus til ljósgul. Ekki nota Gotenfia ef lausnin hefur breytt um lit, er skýjuð eða ef framandi agnir eru í henni.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG

Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

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

Sverige

STADA Nordic ApS

Tel: +45 44859999

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

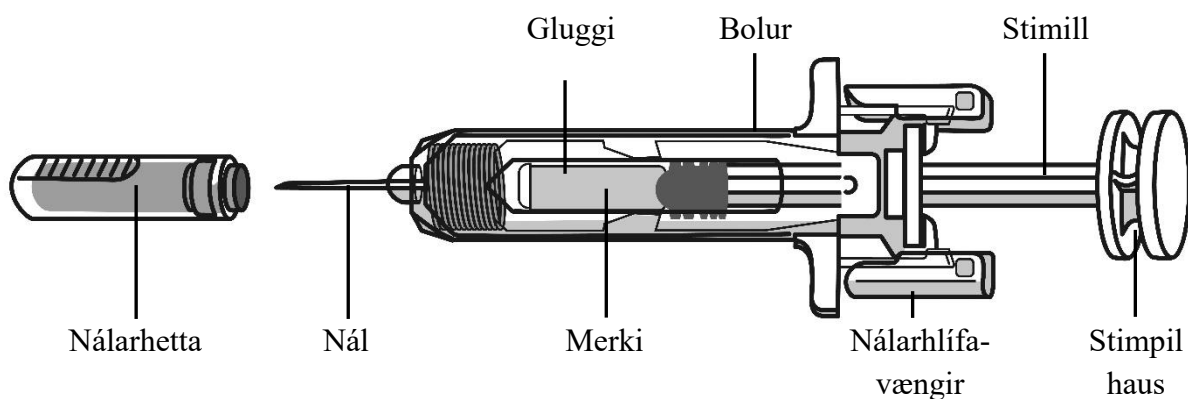
LEIÐBEININGAR UM NOTKUN

Ef þú vilt gefa þér Gotenfia sjálf/-ur, verður þú að fá þjálfun hjá heilbrigðisstarfsmanni í að undirbúa lyfjagjöf og gefa lyfið. Hafðu samband við lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing til að fá þjálfun ef þú hefur ekki fengið hana nú þegar.

Í þessum leiðbeiningum eru eftirfarandi kaflar:

1. Undirbúningur fyrir notkun áfylltu sprautunnar
2. Val og undirbúningur á stungustað
3. Inndæling
4. Eftir inndælingu

Skýringarmyndin fyrir neðan (sjá mynd 1) sýnir hvernig áfyllta sprautan lítur út.



Mynd 1

1. Undirbúningur fyrir notkun áfylltu sprautunnar

Haldið um bol áfylltu sprautunnar

- Ekki halda um stimpilhausinn, stimpilinn, nálarhlífarnar eða nálarhettuna.
- Það má aldrei toga stimpilinn út.
- Það má aldrei hrista áfylltu sprautuna.
- Ekki fjarlægja nálarhettuna af áfylltu sprautunni fyrr en leiðbeiningarnar segja til um.

Athugaðu fjölda áfylltra sprauta

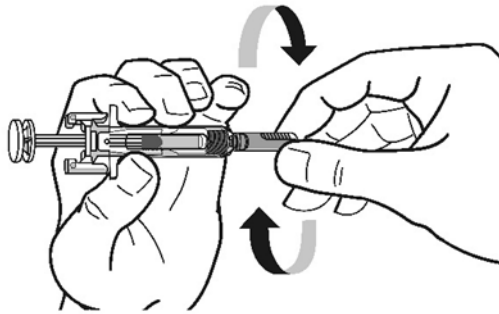
Athugaðu áfylltu sprauturnar til þess að fullvissa þig um að

- fjöldi og styrkleiki áfylltu sprautanna sé réttur
 - Ef skammturinn sem þú átt að fá er 100 mg, muntu fá eina 100 mg áfyllta sprautu
 - Ef skammturinn sem þú átt að fá er 200 mg, muntu fá tvær 100 mg áfylltar sprautur og þú munt þurfa að gefa þér tvær inndælingar. Veldu tvo mismunandi stungustaði og gefðu inndælingarnar strax hvora á eftir annarri.
-

Athugaðu fyrningardagsetninguna (sjá mynd 2)

- Athugaðu fyrningardagsetninguna sem prentuð eða skrifuð er á öskjuna.
- Athugaðu fyrningardagsetninguna (gefin til kynna með „EXP“) á merkinu í glugganum á bol áfylltu sprautunnar.
- Ef þú sérð ekki fyrningardagsetninguna í glugganum, skaltu halda í bol áfylltu sprautunnar og snúa nálarhettunni þar til fyrningardagsetningin kemur í ljós í glugganum.

Ekki nota áfylltu sprautuna ef komið er fram yfir fyrningardagsetningu. Prentaða fyrningardagsetningin er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram. Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing ef þú þarft aðstoð.



Mynd 2

Bíddu í 30 mínútur til þess að áfyllta sprautan ná stofuhita

- Til að tryggja rétta inndælingu skaltu taka áfylltu sprautuna úr öskjunni og hafa hana í stofuhita í 30 mínútur þar sem börn ná ekki til.

Ekki hita áfylltu sprautuna á annan hátt (hvorki má setja hana í örbylgjuofn né í heitt vatn).

Ekki fjarlægja hettuna meðan áfyllta sprautan er að ná stofuhita.

Gerðu annan útbúnað tilbúinn

Meðan beðið er má gera annan útbúnað tilbúinn, m.a. sprittþurrku, bómullarhnoðra eða grisju og nálarbox.

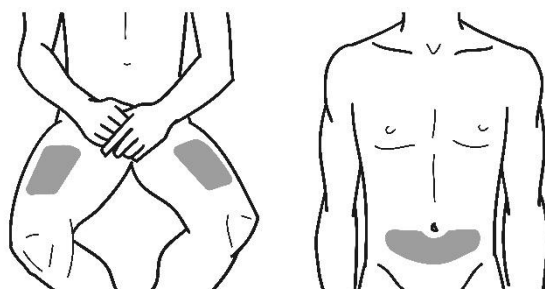
Athugaðu vökvann í áfylltu sprautunni

- Haltu um bol áfylltu sprautunnar og láttu nálina með nálarhettunni vísa niður.
- Skoðaðu í gluggann á áfylltu sprautunni til að ganga úr skugga um að vökvinn í henni sé tær til örllítið ópallýsandi og litlaus til ljósgulur.
- Ef þú sérð ekki vökvann í gegnum gluggann skaltu halda um bol áfylltu sprautunnar og snúa nálarhettunni þar til vökvinn kemur í ljós í glugganum (sjá mynd 2).

Notaðu ekki áfylltu sprautuna ef vökvinn er ekki með réttan lit, skýjaður eða inniheldur stærri agnir. Ef það gerist skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.

2. Val og undirbúningur á stungustað (sjá mynd 3)

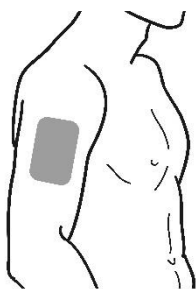
- Venjulega er lyfið gefið í mitt læri að framanverðu.
- Einnig er hægt að gefa í magasvæði (kvið) fyrir neðan nafla, nema á u.þ.b. 5 cm svæði beint undir naflanum.
- Ekki gefa lyfið í svæði þar sem húðin er viðkvæm, marín, rauð, hreistruð, hörð, með ör eða húðslit.
- Ef gefa þarf fleiri en eina inndælingu í einni og sömu lyfjagjöf á að gefa inndælingarnar á mismunandi stöðum á líkamanum.



Mynd 3

Val á stungustað fyrir umönnunaraðila (sjá mynd 4)

- Ef umönnunaraðili gefur lyfið getur hann einnig notað utanverðan upphandlegg.
- Hægt er að nota öll svæðin án tillits til líkamsgerðar eða -stærðar.



Mynd 4

Undirbúningur á stungustað

- Þvoðu hendurnar vandlega með sápu og volgu vatni.
 - Strjúktu yfir stungusvæðið með sprittþurrku.
 - Leyfðu húðinni að þorna áður en lyfið er gefið. Ekki blása á hreina svæðið.
- Ekki snerta svæðið áður en lyfið er gefið.

3. Inndæling

Ekki fjarlægja nálarhettuna fyrr en rétt áður en lyfið er gefið. Lyfið á að gefa innan 5 mínútna eftir að hettan er fjarlægð.

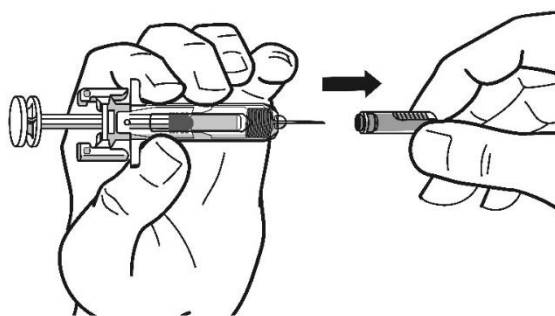
Ekki snerta stimpilinn meðan þú fjarlægir nálarhettuna.

Hettan fjarlægð (sjá mynd 5)

- Þegar þú ert tilbúin(n) að gefa lyfið skaltu halda í bol áfylltu sprautunnar með annarri hendinni.
- Togaðu nálarhettuna beint af og fleygðu henni síðan eftir inndælingu. Ekki snerta stimpilinn þegar þú gerir þetta.
- Þú gætir tekið eftir loftbólum í áfylltu sprautunni eða dropa á nálarendanum. Þetta er eðlilegt og þarf ekki að fjarlægja.
- Gefðu lyfið strax eftir að nálarhettan hefur verið fjarlægð.

Ekki snerta nálina eða láta hana snerta neitt.

Ekki nota áfylltu sprautuna ef hún hefur dottið án þess að nálarhettan sé á. Ef það gerist skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.



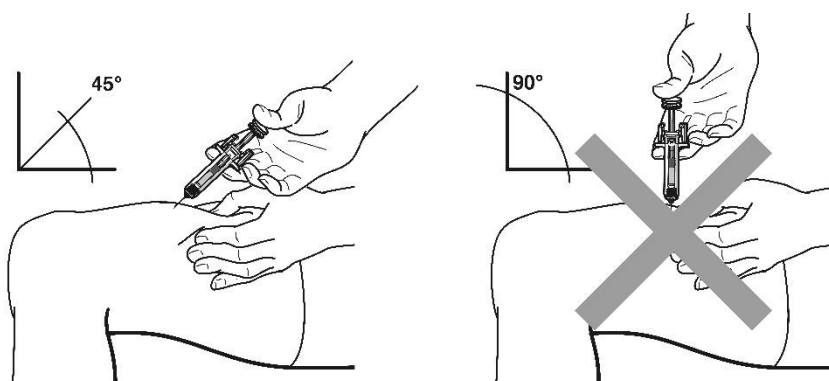
Mynd 5

Áfylltu sprautunni komið fyrir til inndælingar

- Haltu um bol áfylltu sprautunnar með annarri hendi milli löngutangar og vísifingurs og settu þumalinn á stimpilhausinn. Notaðu lausu höndina til að klípa í það svæði húðarinnar sem var hreinsað. Notaðu ákveðin handtök. Það má aldrei draga stimpilinn út.

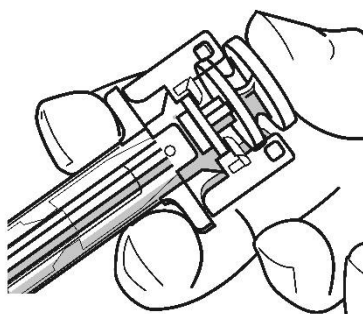
Lyfið gefið

- Haltu sprautunni í u.þ.b. 45 gráðu halla við húðina. Með einni hraðri hreyfingu er nálinni stungið eins langt og hún kemst gegnum húðina (sjá mynd 6).



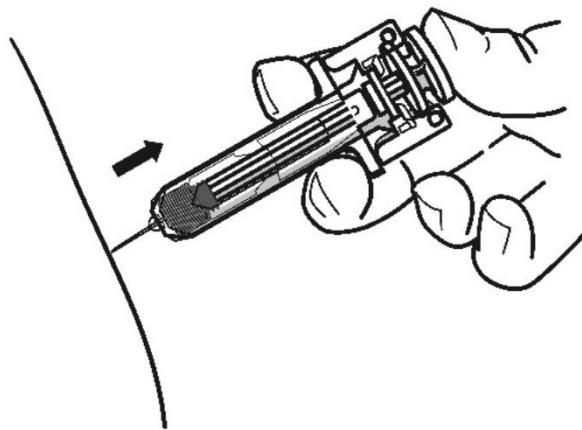
Mynd 6

- Dældu öllu lyfinu úr sprautunni með því að þrýsta á stimpilinn þar til stimpilhausinn er algjörlega á milli nálarhlífavængjanna (sjá mynd 7).



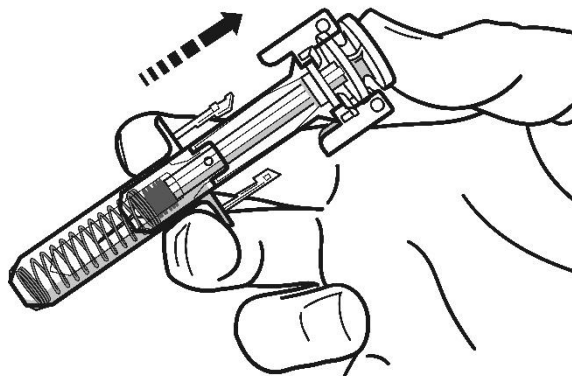
Mynd 7

- Þegar stimplinum hefur verið þrýst eins langt og hann kemst skaltu þrýsta áfram á stimpilhausinn, draga nálinu út og sleppa húðinni (sjá mynd 8).



Mynd 8

- Taktu þumalinn varlega af stimpilhausnum til að tóm áfyllta sprautan færist upp þar til öll nálin er hulin með nálarhlífinni eins og sýnt er á mynd 9:



Mynd 9

4. Eftir inndælingu

Notaðu bómullarhnoðra eða grisju

- Smáblæðing eða vökvi getur komið á stungustaðnum. Það er eðlilegt.
- Þú getur þrýst með bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn í 10 sekúndur.
- Þú getur látið plástur á stungustaðinn ef þörf er á.

Ekki nudda húðina.

Fargaðu áfylltu sprautunni (sjá mynd 10)

- Láttu áfylltu sprautuna strax í nálarbox. Fargaðu nálarboxinu samkvæmt ráðleggingum læknis eða hjúkrunarfræðings.

Ekki reyna að setja nálarhettuna aftur á áfylltu sprautuna.

Þú átt aldrei að endurnota sprautu heilsunnar vegna og vegna öryggis þíns og annarra.

Ef þér finnst inndælingin ekki hafa tekist sem skyldi eða ef þú ert ekki viss skaltu tala við lækinn eða lyfjafræðing.



Mynd 10